



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 320 888**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 307/91 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04710093 .8**

96 Fecha de presentación : **11.02.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1620429**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.02.2006**

54

Título: **Compuestos heterocíclicos útiles para el tratamiento de desordenes inflamatorios y alérgicos: procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.**

30

Prioridad: **11.04.2003 IN MU0363/03**
13.11.2003 US 519967 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.05.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.05.2009

73

Titular/es: **Glenmark Pharmaceuticals S.A.**
Chemin de la Combeta, 5
2300 La Chaux-de-Fonds, CH

72

Inventor/es: **Gopalan, Balasubramanian;**
Gharat, Laxmikant Atmaram;
Lakdawala, Aftab Dawoodbhai y
Karaunakaran, Usha

74

Agente: **Durán Moya, Carlos**

ES 2 320 888 T3

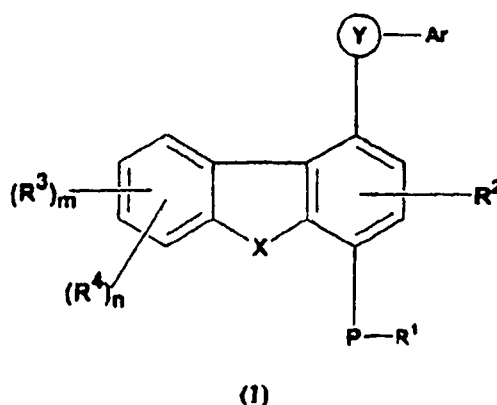
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos útiles para el tratamiento de desordenes inflamatorios y alérgicos: procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.

La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos novedosos, sus análogos, sus tautómeros, sus regioisómeros, sus estereoisómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos apropiados, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas que los contienen. Más particularmente, la presente invención se refiere a inhibidores novedosos de fosfodiesterasa tipo 4 (PDE4) de fórmula (1), sus análogos, sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus regioisómeros, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos apropiados, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

De este modo, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (1)



(1)

en el que:

R¹, R² y R³ pueden ser idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente para cada caso de entre los grupos que consisten en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, nitro, -OH, ciano, formilo, acetilo, halógeno, 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 o, cuando existen dos sustituyentes R³ orto entre sí, se pueden unir para formar un anillo saturado o insaturado de 3-7 miembros, que opcionalmente puede incluir hasta dos heteroátomos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre O, NR^a o S;

en el que R⁴ es -NR⁵R⁶; en el que R⁵ y R⁶ pueden ser idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente de entre los grupos que consisten en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, nitro, -OH, ciano, halógeno, -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 o R⁵ y R⁶ entre sí se pueden unir para formar un anillo saturado o insaturado de 3-7 miembros, que opcionalmente puede incluir hasta dos heteroátomos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre O, NR^a o S;

Ar se selecciona entre el grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido y anillo heteroarilo sustituido o no sustituido;

preferentemente, Ar es fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, pirimidina opcionalmente sustituida, piridilo opcionalmente sustituido seleccionado entre 4-piridilo, 3-piridilo y 2-piridilo, o piridil-N-óxido opcionalmente sustituido seleccionado entre 4-piridil-N-óxido, 3-piridil-N-óxido y 2-piridil-N-óxido, en el que los sustituyentes opcionales (uno o más) pueden ser idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente entre los grupos que consisten en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, carboxilo, trifluoroalquilo, alquilo sustituido

o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquilcarboniloxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, o alquilamino monosustituido o disustituido o no sustituido;

5 X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S(O)_q y NR^a;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)NR⁷, -NR⁷S(O)_q, -S(O)_qNR⁷ y -NR⁷C(O);

10 R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, -OR^a, arilo sustituido o no sustituido, y anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

en el que P se selecciona entre el grupo que consiste en O y S;

en el que m representa 0-3;

15 en el que n representa 1-4;

en el que q representa 0, 1 ó 2;

20 con la condición de que R⁴ no sea NH₂

en el que R^a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, nitro, -OH, ciano, formilo, acetilo, halógeno, 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 o O-SR^a;

30 y sus análogos, sus tautómeros, sus regioisómeros, sus estereoisómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas que los contienen o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de dichos compuestos heterocíclicos novedosos anteriores de fórmula 1, tal como se han definido anteriormente.

35 Los compuestos de fórmula general (1), más particularmente, disminuyen o inhiben la producción de TNF-α, ya que son inhibidores de PDE4 y, en consecuencia, resultan útiles en el tratamiento de una serie de enfermedades alérgicas e inflamatorias, incluyendo asma, bronquitis crónica, dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, granuloma eosinofílico, psoriasis, artritis reumatoide, choque séptico, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, lesión por reperfusión del miocardio y lesión por reperfusión del cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico y síndrome de distrés respiratorio del adulto. Los compuestos según la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento del asma o de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

45 Antecedentes de la invención

La inflamación de las vías respiratorias caracteriza a diversas enfermedades graves del pulmón, incluyendo el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Los fenómenos que conducen a la obstrucción de las vías respiratorias incluyen edema de las paredes de las vías respiratorias, infiltración de células inflamatorias en el pulmón, producción de diversos mediadores inflamatorios y aumento de la producción de mucosa. Las vías respiratorias de los pacientes asmáticos están infiltradas por leucocitos inflamatorios, el componente más importante de los cuales es el eosinófilo. La magnitud de las reacciones asmáticas se correlaciona con el número de eosinófilos presentes en los pulmones.

55 La acumulación de eosinófilos se encuentra de forma muy pronunciada en los pulmones de los pacientes asmáticos, aunque se encuentran muy pocos en los pulmones de un individuo normal. Son capaces de lisar y activar células y de destruir tejidos. Cuando se activan, sintetizan y liberan citoquinas inflamatorias tales como IL-1, IL-3 o TNF-α, y mediadores inflamatorios tales como PAF, LTD4 y especies de oxígeno relacionadas que pueden producir edemas y broncoconstricción. También se conocía el hecho de que el factor de necrosis tumoral (TNF-α) estaba involucrado en la patogénesis de una serie de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. En consecuencia, la manipulación de la señalización de citoquinas o de los recorridos biosintéticos asociados a estas proteínas puede proporcionar un beneficio terapéutico en dichos estados de enfermedad. Se ha demostrado que la producción de TNF-α en las células proinflamatorias se atenúa por el aumento del 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico intracelular (cAMP). Este segundo mensajero está regulado por la familia de enzimas fosfodiesterasas (PDE). Las enzimas fosfodiesterasas juegan un papel integral en los mecanismos de señalización celular mediante la hidrolización del cAMP y cGMP a sus formas 5' inactivas. De este modo, la inhibición de las enzimas PDE da lugar a un aumento de los niveles de cAMP y/o cGMP y modifica las respuestas intracelulares a las señales extracelulares afectando los procesos mediados por nucleótidos cíclicos. Dado que se cree que los eosinófilos son una diana proinflamatoria crítica para el asma, la identificación de la

expresión de la familia de genes de la PDE4 en los eosinófilos condujo a la PDE4 como posible diana terapéutica para el asma [Rogers, D. F., Giembycz, M. A., Trends Pharmacol. Sci., 19,160-164 (1998); Barnes, P. J., Trends Pharmacol. Sci., 19,415-423 (1998), incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad].

5 Las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDE) de los mamíferos se clasifican en diez familias sobre la base de sus secuencias de aminoácidos y/o secuencia de ADN, especificidad al sustrato y sensibilidad a agentes farmacológicos [Soderling, S. H., Bayuga, S. J. y Beavo, J. A., Proc. Natl. Acad. Sci., EE.UU., 96, 7071-7076 (1999); Fujishige, K., Kotera, J., Michibata, H., Yuasa, K., Takebayashi, Si, Okamura, K. y Omori, K., J. Biol. Chem., 274, 18438-18445 (1999), incorporados en el presente documento como referencia en su totalidad]. Muchos tipos celulares expresan
10 más de una PDE y la distribución de isoenzimas entre las células varía marcadamente. En consecuencia, el desarrollo de inhibidores de PDE altamente selectivos a isoenzimas proporciona una oportunidad única para la manipulación selectiva de diversos procesos patofisiológicos.

La fosfodiesterasa de tipo 4 (PDE4) es una enzima que regula las actividades presentes en las células que conducen
15 a la inflamación en los pulmones. La PDE4, una enzima específica de cAMP e independiente de Ca^{2+} , es una isozima clave en la hidrólisis del cAMP en mastocitos, basófilos, eosinófilos, monocitos y linfocitos. La asociación del aumento de cAMP en células inflamatorias con la relajación del músculo liso de las vías respiratorias y la inhibición de la liberación de mediador ha provocado un interés generalizado en el diseño de los inhibidores de la PDE4 [Trophy, T. J., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 157, 351-370 (1998) incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad]. La producción excesiva o no regulada de $\text{TNF-}\alpha$ se ha implicado en la mediación o la exacerbación de una
20 serie de condiciones fisiológicas no deseadas, tales como enfermedades que incluyen osteoartritis y otras condiciones artríticas; choque séptico, choque endotóxico, síndrome de distrés respiratorio y enfermedades de resorción ósea, y ya que el $\text{TNF-}\alpha$ también participa en la iniciación y el progreso de las enfermedades autoinmunes, los inhibidores de la PDE4 pueden encontrar aplicación como agentes terapéuticos para artritis reumatoide, esclerosis múltiple y
25 enfermedad de Crohn. [Nature Medicine, 1,211-214 (1995) e *ibid.*, 244-248, incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad].

El elevado interés en los fármacos capaces de una inhibición selectiva de la PDE4 es debido a diversos factores. La distribución en tejidos de la PDE4 sugiere que las patologías relacionadas con el sistema nervioso central y el
30 sistema inmune se podrían tratar con inhibidores selectivos de PDE4. Además, el aumento de la concentración de cAMP intracelular, la consecuencia bioquímica obvia de la inhibición de PDE4, ha sido bien caracterizada en células inmunocompetentes, en las que actúa como señal de desactivación.

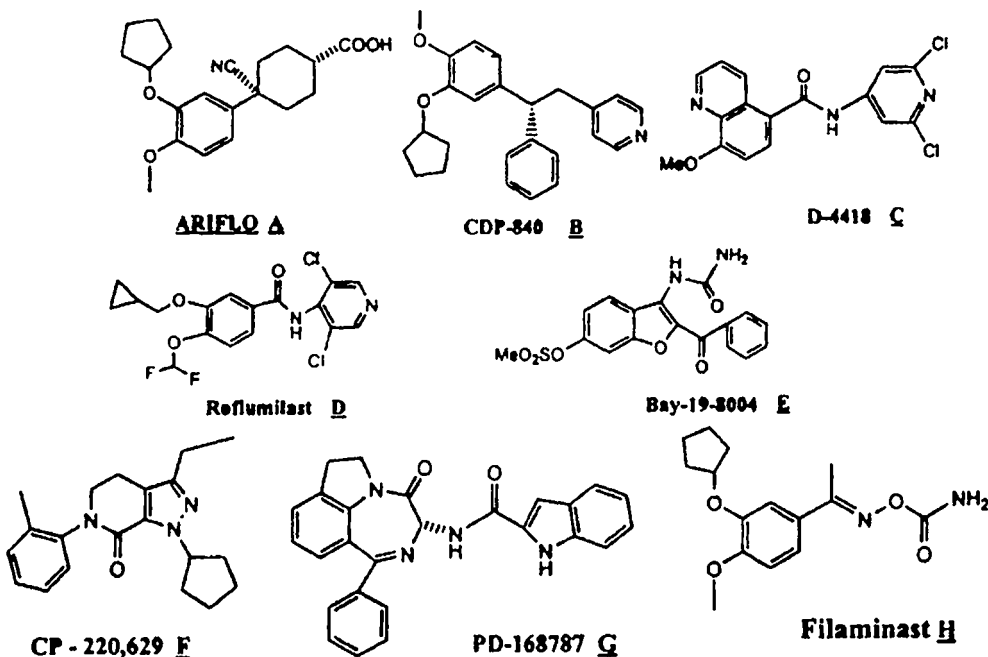
Recientemente, la familia de la PDE4 ha aumentado, incluyendo cuatro subtipos, PDE4A a PDE4D, cada uno de
35 ellos codificado por un gen distinto (British Journal de Pharmacology; 1999; v. 128; p. 1393-1398, incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad).

Se ha demostrado que el aumento de los niveles de cAMP dentro de estas células da lugar a la supresión de la activación celular, lo que a su vez inhibe la producción y liberación de citoquinas proinflamatorias tales como $\text{TNF-}\alpha$. Dado que se cree que los eosinófilos son una diana proinflamatoria crítica para el asma, la identificación de la
40 expresión de la familia de genes de la PDE4 en los eosinófilos condujo a la PDE4 como posible diana terapéutica para el asma.

Desafortunadamente, la utilidad de diversos inhibidores de PDE4 está limitada debido a su perfil de efectos secundarios no deseados, que incluyen náusea y emesis (debido a la acción sobre la PDE4 en el sistema nervioso central) y secreción de ácidos gástricos debido a la acción sobre la PDE4 en las células parietales del 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), incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad. Uno de los primeros inhibidores de la PDE4, el RolipramTM, se eliminó del desarrollo clínico debido a su inaceptable perfil de graves efectos secundarios.
50 Zeller E. y otros, Pharmacopsychiatr., 17, 188-190 (1984), incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad. La causa de los graves efectos secundarios de diversas moléculas inhibitoras de la PDE4 en los ensayos clínicos en humanos se ha hecho evidente recientemente.

Existen dos lugares de enlace en la PDE4 de los mamíferos en los que se pueden enlazar las moléculas de inhibidor.
55 La PDE4 también existe en dos formas distintas, que representan diferentes conformaciones. Se designan lugar de enlace de Rolipram de Alta afinidad PDE-4H y lugar de enlace de Rolipram de Baja afinidad PDE-4L [Jacobitz, S., McLaughlin, M. M., Livi, G. P., Burman, M., Trophy, T. J., Mol. Pharmacol., 50, 891-899 (1996), incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad]. Se puso de manifiesto que determinados efectos secundarios (vómitos y secreción de ácidos gástricos) están asociados a la inhibición de la PDE-4H, mientras que algunas acciones beneficiosas están asociadas a la inhibición de la PDE-4L. También se puso de manifiesto que la PDE-4 recombinante humana existe en 4 isoformas A, B, C y D [Muller, T., Engels, P., Fozard, J. R., Trends Pharmacol. Sci., 17, 294-298 (1996), incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad]. Correspondientemente, se encuentra que los compuestos que exhiben una mayor selectividad de isoenzima PDE-4D, superior a las formas A, B o C, tienen menores efectos secundarios que el Rolipram [Hughes, B y otros, Br. J. Pharmacol. 1996, 118, 1183-1191,
65 incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad]. En consecuencia, los inhibidores selectivos de las isoenzimas de PDE4 deberían tener efectos terapéuticos en enfermedades inflamatorias, tales como el asma y otras enfermedades respiratorias.

A pesar de que diversos grupos de investigación de todo el mundo están trabajando para encontrar inhibidores de la isozima PDE4 altamente selectivos, hasta el momento han obtenido un éxito limitado. Diversos compuestos han mostrado inhibición de la PDE4.

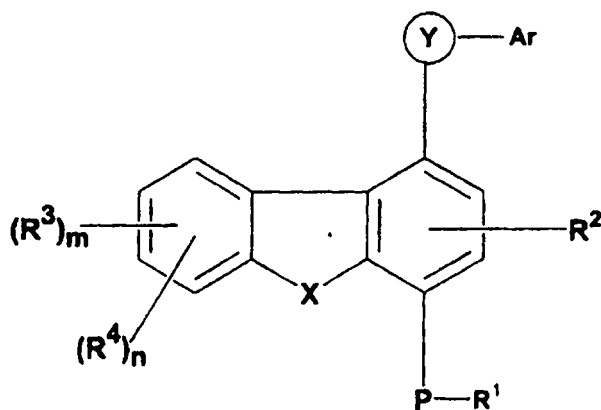


“Ariflo”, de SmithKline Beecham, que presenta la fórmula A, Roflumilast de Byk Gulden, que presenta la fórmula D, y Bay-19-8004 de Bayer, que presenta la fórmula E, han alcanzado una etapa avanzada de los ensayos clínicos en humanos. Otros compuestos que han mostrado una potente actividad inhibidora de la PDE4 incluyen CDP-840 de Celltech, de fórmula B, D-4418 de Schering Plough, de fórmula C, 5CP-220,629 de Pfizer, que presenta la fórmula F, PD-168787 de Parke Davis, que presenta la fórmula G y Filaminast de Wyeth, que presenta la fórmula H. Sin embargo, debido a problemas de eficacia y efectos secundarios, Ariflo, CDP-840 y Bay-19-8004 han sido descartados recientemente en los ensayos clínicos como tratamiento para el asma. Actualmente, otros compuestos de fórmulas C y F están siendo sometidos a ensayos clínicos de fase 1.

Durante el transcurso de nuestra investigación, enfocada al desarrollo de compuestos antiasmáticos novedosos con una actividad inhibidora potencial de PDE4, hemos presentado una solicitud de patente WTO en India con el número 922/MUM/2002, con fecha 23 de octubre de 2002, y la solicitud PCT número PCT/IB03/04442, con fecha 8 de octubre de 2003, incorporadas en el presente documento como referencia en su totalidad, para una serie novedosa de compuestos tricíclicos útiles para el tratamiento de desórdenes inflamatorios y alérgicos.

Características de la invención

Correspondientemente, la presente invención da a conocer compuestos heterocíclicos novedosos de fórmula general



(1)

en el que:

R^1 , R^2 y R^3 pueden ser idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente para cada caso de entre los grupos que consisten en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquienilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquienilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, nitro, -OH, ciano, formilo, acetilo, halógeno, grupos protectores, -C(O)- R^a , -C(O)O- R^a , -C(O)NR ^{a} R ^{a} , -S(O) $_q$ - R^a , -S(O) $_q$ -NR ^{a} R ^{a} , -NR ^{a} R ^{a} , -OR ^{a} , -SR ^{a} o, cuando existen dos sustituyentes R^3 orto entre sí, se pueden unir para formar un anillo saturado o insaturado de 3-7 miembros, que opcionalmente puede incluir hasta dos heteroátomos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre O, NR ^{a} o S;

en el que R^4 es -NR ^{5} R ^{6} ; en el que R^5 y R^6 pueden ser idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente de entre los grupos que consisten en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquienilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquienilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, nitro, -OH, ciano, halógeno, -C(O)- R^a , -C(O)O- R^a , -O(O)NR ^{a} R ^{a} , -S(O) $_q$ - R^a , S(O) $_q$ -NR ^{a} R ^{a} , -C(=NR ^{a})- R^a , -C(=NR ^{a})-NR ^{a} R ^{a} , -C(=S)-NR ^{a} R ^{a} , -C(=S)- R^a , -N=C(R ^{a} R ^{a}), -NR ^{a} R ^{a} , -OR ^{a} , -SR ^{a} , grupos protectores o R^5 y R^6 entre sí se pueden unir para formar un anillo saturado o insaturado de 3-7 miembros, que opcionalmente puede incluir hasta dos heteroátomos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre O, NR ^{a} o S;

Ar se selecciona entre el grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido y anillo heteroarilo sustituido o no sustituido;

preferentemente, Ar es fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, pirimidina opcionalmente sustituida, piridilo opcionalmente sustituido seleccionado entre 4-piridilo, 3-piridilo y 2-piridilo, o piridil-N-óxido opcionalmente sustituido seleccionado entre 4-piridil-N-óxido, 3-piridil-N-óxido y 2-piridil-N-óxido, en el que los sustituyentes opcionales (uno o más) pueden ser idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente entre los grupos que consisten en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, carboxilo, trifluoroalquilo, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquilcarboniloxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, o alquilamino monosustituido o disustituido o no sustituido;

X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S(O) $_q$ y NR ^{a} ;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)NR ^{7} , -NR ^{7} S(O) $_q$, -S(O) $_q$ NR ^{7} y -NR ^{7} C(O);

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, -OR ^{a} , arilo sustituido o no sustituido, y anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

en el que P se selecciona entre el grupo que consiste en O y S;

en el que m representa 0-3;

en el que n representa 1-4;

en el que q representa 0, 1 ó 2;

con la condición de que R^4 no sea NH $_2$

en el que R^a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquienilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquienilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, nitro, -OH, ciano, formilo, acetilo, halógeno, grupos protectores, -C(O)- R^a , -C(O)O- R^a , -C(O)NR ^{a} R ^{a} , -S(O) $_q$ - R^a , -S(O) $_q$ -NR ^{a} R ^{a} , -NR ^{a} R ^{a} , -OR ^{a} o O-SR ^{a} ;

y sus análogos, sus tautómeros, sus regioisómeros, sus estereoisómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas que los contienen o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos heterocíclicos novedosos mencionados anteriormente de fórmula (1), tal como se han definido anteriormente. Los compuestos de fórmula general (1), más particularmente, disminuyen o inhiben la producción de TNF- α , ya que son inhibidores de

PDE4 y, en consecuencia, resultan útiles en el tratamiento de una serie de enfermedades alérgicas e inflamatorias, incluyendo asma, bronquitis crónica, dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, granuloma eosinofílico, psoriasis, artritis reumatoide, choque séptico, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, lesión por reperusión del miocardio y el cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico y síndrome de distrés respiratorio del adulto. Los compuestos según la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento del asma o de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Resulta particularmente preferente que los sustituyentes en el “alquilo sustituido”, “alcoxi sustituido”, “alqueni-
lo sustituido”, “alquinilo sustituido”, “cicloalquilo sustituido”, “cicloalquilalquilo sustituido”, “ciclocalquenilo sus-
tituido”, “arilalquilo sustituido”, “arilo sustituido”, “anillo heterocíclico sustituido”, “anillo heteroarilo sustituido”,
“heteroarilalquilo sustituido”, “anillo heterociclicilalquilo sustituido”, “amino sustituido”, “alcoxycarbonilo sustituido”,
“anillo cíclico sustituido”, “alquilcarbonilo sustituido” y “alquilcarboniloxi sustituido” sean idénticos o diferentes,
siendo uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano,
nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no
sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido,
cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo
sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, “anillo heterociclicilalquilo” sustituido o no sustitui-
do, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, guanidina sustituida o
no sustituida, -COOR^x, -(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)NR^xR^y, -C(O)ONR^xR^y, -NR^xCONR^yR^z, -N(R^x)SOR^y, -N(R^x)SO₂R^y,
-(=N-N(R^x)R^y), -NR^xC(O)OR^y, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(S)R^y, -NR^xC(S)NR^yR^z, -SONR^xR^y, -SO₂NR^xR^y,
-OR^x, -OR^xC(O)NR^yR^z, -OR^xC(O)OR^y, -OC(O)R^x, OC(O)NR^xR^y, -R^xNR^yC(O)R^z, -R^xOR^y, -R^xC(O)OR^y, -R^xC(O)
NR^yR^z, -R^xC(O)R^x, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, -ONO₂, en el que R^x, R^y y R^z en cada uno de los grupos ante-
riores puede ser un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo
sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido
o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o
no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, “anillo heterociclicilalquilo sustituido” sustituido o no sustituido,
heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido.

Resulta particularmente preferente que R¹ sea alquilo no sustituido.

Resulta particularmente preferente que R¹ sea metilo.

Resulta particularmente preferente que R¹ sea alquilo sustituido.

Resulta particularmente preferente que R¹ sea -CHF₂.

Resulta particularmente preferente que P sea O.

Resulta particularmente preferente que X sea O, N-CH₃, S.

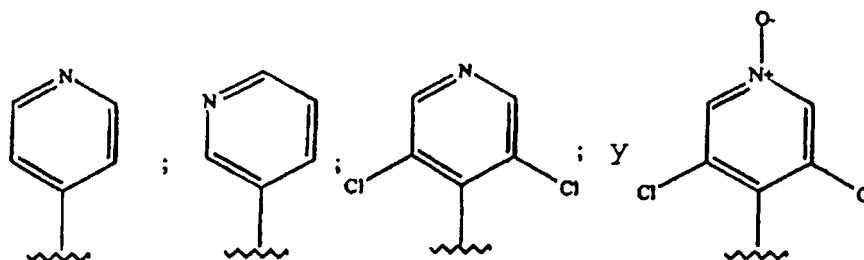
Resulta particularmente preferente que Y sea -C(O)NH.

Resulta particularmente preferente que Ar se seleccione entre el grupo que consiste en 4-piridilo sustituido o no
sustituido; 4-piridil-N-óxido sustituido o no sustituido; 3-piridilo sustituido o no sustituido.

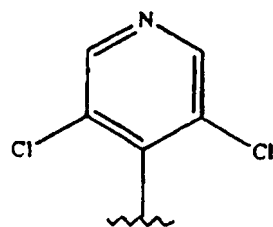
Resulta particularmente preferente que el sustituyente de Ar sea halógeno.

Resulta particularmente preferente que el sustituyente de Ar sea cloro.

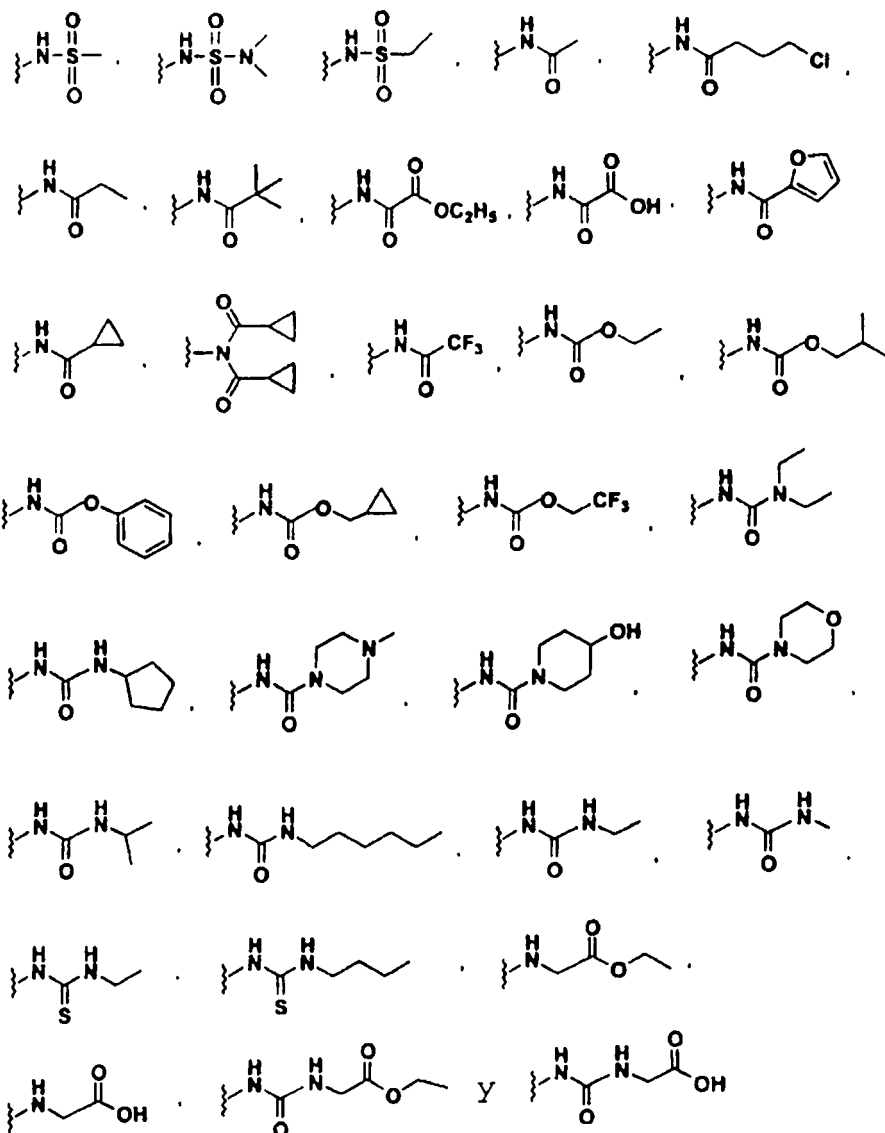
Resulta particularmente preferente que Ar se seleccione entre el grupo que consiste en



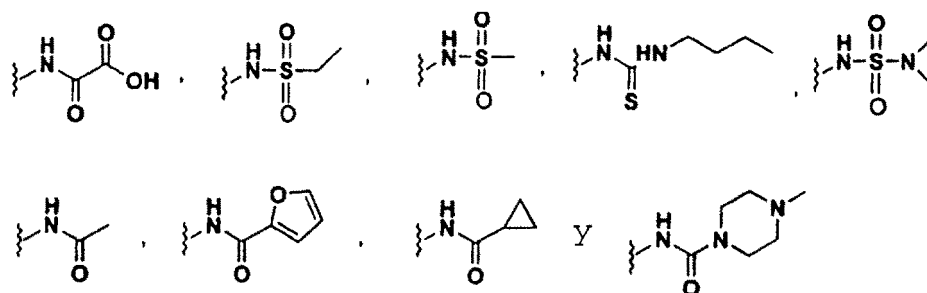
Resulta particularmente preferente que Ar sea



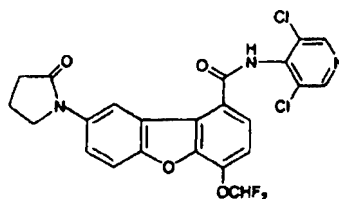
Resulta particularmente preferente que $m = 0$, $n = 1$ y R^4 se seleccione entre el grupo que consiste en:



Resulta particularmente preferente que $m = 0$, $n = 1$ y R^4 se seleccione entre el grupo que consiste en:



La presente invención excluye específicamente el siguiente compuesto:



Descripción detallada de la invención

El término “alquilo” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que presenta de uno a ocho átomos de carbono, y que está enlazado al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butil), y similares.

El término “alqueno” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene un enlace doble carbono-carbono y que puede ser una cadena lineal o ramificada con de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

El término “alquino” se refiere a radicales hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que presentan, como mínimo, un enlace triple carbono-carbono, y que presentan entre aproximadamente 2 y 12 átomos de carbono (siendo preferentes los radicales que presentan entre aproximadamente 2 y 10 átomos de carbono), por ejemplo etinilo, propinilo, butinilo y similares.

El término “alcoxi” se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, enlazado a través de un enlace de oxígeno al resto de la molécula. Son ejemplos representativos de dichos grupos $-OCH_3$, $-OC_2H_5$ y similares.

El término “alquilcarbonilo” se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, enlazado a través de un enlace carbonilo al resto de la molécula. Son ejemplos representativos de dichos grupos $-C(O)CH_3$, $-C(O)C_2H_5$ y similares.

El término “alcoxycarbonilo” se refiere a un grupo alcoxi, tal como se ha definido anteriormente, enlazado a través de un enlace carbonilo al resto de la molécula. Son ejemplos representativos de dichos grupos $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC_2H_5$ y similares.

El término “alquilcarboniloxi” se refiere a un grupo alquilcarbonilo, tal como se ha definido anteriormente, enlazado a través de un enlace de oxígeno al resto de la molécula. Son ejemplos representativos de dichos grupos $-O-C(O)CH_3$, $-O-C(O)C_2H_5$ y similares.

El término “alquilamino” se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, enlazado a través de un enlace amino al resto de la molécula. Son ejemplos representativos de dichos grupos $-NH_2CH_3$, $-NH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_3$ y similares.

El término “cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillo no aromático monocíclico o multicíclico con aproximadamente 3 a 12 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y los ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclico incluyen grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, grupos cíclicos puenteados o grupos espirobicíclicos, por ejemplo espiro(4,4)non-2-ilo.

El término “cicloalquilalquilo” se refiere a radicales que contienen un anillo cíclico y contienen entre aproximadamente 3 y 8 átomos de carbono directamente enlazados al grupo alquilo, que a continuación se enlazan a la estructura principal por cualquier carbono del grupo alquilo, lo que resulta en la formación de una estructura estable, por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y similares.

El término “cicloalquenilo” se refiere a radicales que contienen un anillo cíclico y contienen entre aproximadamente 3 y 8 átomos de carbono con, como mínimo, un enlace doble carbono-carbono, tales como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo y similares.

El término “arilo” se refiere a radicales aromáticos que presentan entre 6 y 14 átomos de carbono, tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo y similares.

El término “arilalquilo” se refiere a un grupo arilo, tal como se ha definido anteriormente, enlazado directamente a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo $\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{-C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$ y similares.

El término “anillo heterocíclico” se refiere a un radical estable con anillo de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. Para los propósitos de la presente invención, el radical de anillo heterocíclico puede ser un sistema monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados, con puentes o espiro, y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical de anillo heterocíclico se puede oxidar opcionalmente a varios estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical de anillo puede estar parcial o completamente saturado (es decir, heteroaromático o heteroarilaromático). Los ejemplos de dichos radicales de anillo heterocíclico incluyen, sin limitarse a los mismos, azetidino, acridino, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofurilo, carbazolilo, cinnolinilo, dioxolanilo, indolizino, naftiridino, perhidroazepino, fenazino, fenotiazino, fenoxazino, ftalazino, piridino, pteridino, purino, quinazolino, quinoxalino, quinolino, isoquinolino, tetrazolo, imidazolo, tetrahidroisouinolilo, piperidino, piperazino, 2-oxopiperazino, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolidino, 2-oxoazepino, azepino, pirrolilo, 4-piperidono, pirrolidino, pirazino, pirimidino, piridazino, oxazolilo, oxazolino, oxasolidino, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxasolidino, morfolino, tiazolilo, tiazolino, tiazolidino, isotiazolilo, quinuclidino, isotiazolidino, indolilo, isoindolilo, indolino, isoindolino, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, benzimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzooxazolilo, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, thienilo, benzothienilo, tiamorfolino, tiamorfolino sulfóxido, tiamorfolino sulfona, dioxafosfolano, oxadiazolilo, cromano, isocromano y similares.

El término “heteroarilo” se refiere a un radical de anillo heterocíclico tal como se ha definido anteriormente. El radical de anillo heteroarilo puede estar enlazado a la estructura principal por cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que resulta en la creación de una estructura estable.

El radical de anillo heterocíclico puede estar enlazado a la estructura principal por cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que resulta en la creación de una estructura estable.

El término “heteroarilalquilo” se refiere a un radical de anillo heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente, enlazado directamente a un grupo alquilo. El radical de anillo heteroarilalquilo puede estar enlazado a la estructura principal por cualquier átomo de carbono del grupo alquilo, lo que resulta en la creación de una estructura estable.

El término “heterociclilo” se refiere a un radical de anillo heterocíclico tal como se ha definido anteriormente. El radical de anillo heterociclilo puede estar enlazado a la estructura principal por cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que resulta en la creación de una estructura estable.

El término “heterocicilalquilo” se refiere a un radical de anillo heterocíclico, tal como se ha definido anteriormente, enlazado directamente a un grupo alquilo. El radical de anillo heterocicilalquilo puede estar enlazado a la estructura principal por cualquier átomo de carbono del grupo alquilo, lo que resulta en la creación de una estructura estable.

El término “anillo cíclico” se refiere a un anillo que contiene 3-10 átomos de carbono.

El término “grupo protector” se refiere a carbobenciloxi (CBZ) o tert-butiloxicarbonilo (BOC) y similares.

El término “halógeno” se refiere a radicales de flúor, cloro, bromo y yodo.

Las sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de la presente invención incluyen sales derivadas de bases inorgánicas, tales como Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn; sales de bases orgánicas, tales como N,N'-diacetile-

tilendiamina, glucamina, trietilamina, colina, hidróxido, dicitlohexilamina, metformina, bencilamina, trietilamina, tiamina y similares; bases quirales, tales como alquilfenilamina, glicinol, fenilglicinol y similares, sales de aminoácidos naturales, tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidroxiprolina, histidina, omitina, lisina, arginina, serina y similares; sales de amonio cuaternario de los compuestos según la invención con haluros de alquilo, sulfatos de alquilo, tales como MeI, (Me)₂SO₄ y similares; aminoácidos no naturales, tales como D-isómeros o aminoácidos sustituidos; guanidina, guanidina sustituida en la que los sustituyentes se seleccionan entre nitro, amino, alquilo, alqueno, alquino, sales de amonio o amonio sustituido y sales de aluminio. Las sales pueden incluir sales de adición ácida cuando resulta apropiado, que son sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidrohaluros, acetatos, tartratos, maleatos, citratos, fumaratos, succinatos, palmoatos, metansulfonatos, benzoatos, salicilatos, bencensulfonatos, ascorbates, glicerofosfatos, cetoglutaratos y similares. Los sulfatos farmacéuticamente aceptables pueden ser hidratos o comprender otros disolventes de cristalización, tales como alcoholes.

Los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, según la presente invención, se pueden utilizar en un procedimiento para tratar enfermedades, condiciones y desórdenes inflamatorios caracterizados por una respuesta inmune inflamatoria no deseada o asociados a la misma, y todas las enfermedades y condiciones inducidas por una secreción excesiva de TNF- α y PDE-4 o asociadas a la misma, el cual comprende la administración a un individuo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula 1.

Los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, según la presente invención, se pueden utilizar en un procedimiento para tratar enfermedades, condiciones y desórdenes inflamatorios en un individuo que lo requiera, que comprende la administración a dicho individuo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula 1.

Las condiciones inflamatorias y los desórdenes inmunes preferentes se seleccionan entre el grupo que consiste en asma, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, granuloma eosinofílico, nefritis, artritis reumatoide, fibrosis quística, bronquitis crónica, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, psoriasis, urticaria, conjuntivitis vernal adulta, síndrome de distrés respiratorio, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, uveitis, conjuntivitis alérgica, condiciones inflamatorias del intestino, colitis ulcerativa, eccema, dermatitis atópica e inflamación crónica. Son adicionalmente preferentes las condiciones inflamatorias alérgicas.

Son adicionalmente preferentes las condiciones inflamatorias y los desórdenes inmunes seleccionados entre el grupo que consiste en condiciones inflamatorias o desórdenes inmunes de los pulmones, articulaciones, ojos, intestinos, piel y corazón.

Son adicionalmente preferentes las condiciones inflamatorias seleccionadas entre el grupo que consiste en asma bronquial, nefritis y rinitis alérgica.

Los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, según la presente invención, se pueden utilizar en un procedimiento para rebajar la inflamación en un órgano o tejido afectados, que incluye suministrar a dicho órgano o tejido una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por un compuesto según la fórmula 1.

Los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, según la presente invención, se pueden utilizar en un procedimiento para tratar enfermedades del sistema nervioso central en un individuo que lo requiera, el cual comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula 1.

Las enfermedades preferentes del sistema nervioso central se seleccionan de entre el grupo que consiste en depresión, amnesia, demencia, enfermedad de Alzheimer, insuficiencia cardíaca, shock y enfermedad cerebrovascular.

Los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, según la presente invención, se pueden utilizar en un procedimiento para tratar diabetes resistente a insulina en un individuo que lo requiera, el cual comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula 1.

“Tratar” o “tratamiento” de un estado, desorden o condición incluye:

(1) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos de dicho estado, desorden o condición, que se desarrollan en un mamífero que puede estar afectado por dicho estado, desorden o condición, o predispuesto al mismo, pero que todavía no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos de dicho estado, desorden o condición;

(2) inhibir el estado, desorden o condición, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o, como mínimo, de un síntoma clínico o subclínico del mismo; o

(3) aliviar la enfermedad, es decir, provocar una regresión del estado, desorden o condición o, como mínimo, de uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

ES 2 320 888 T3

El beneficio para un individuo que debe ser tratado es estadísticamente significativo o, como mínimo, perceptible para el paciente o el médico.

Una “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar un estado, desorden o condición, resulta suficiente para efectuar dicho tratamiento. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará en función del compuesto, de la enfermedad y de su gravedad, así como de la edad, peso, condición física y capacidad de respuesta del mamífero que se debe tratar.

Los cuatro síntomas clásicos de la inflamación aguda son rubor, temperatura elevada, hinchazón y dolor en el área afectada, y una pérdida de función del órgano afectado.

Los síntomas y signos de la inflamación asociada con condiciones específicas incluyen:

- Artritis reumatoide: dolor, hinchazón, calor y sensibilidad en las articulaciones afectadas; rigidez generalizada y matinal;

- Diabetes mellitus dependiente de insulina: insulinitis; esta condición puede conllevar una serie de complicaciones con una componente inflamatoria, incluyendo: retinopatía, neuropatía, nefropatía; enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica y enfermedad cerebrovascular;

- Tiroiditis autoinmune: debilidad, estreñimiento, dificultad respiratoria, hinchazón de la cara, manos y pies, edema periférico, bradicardia;

- Esclerosis múltiple: espasticidad, visión borrosa, vértigo, sensibilidad en extremidades, parestesias;

- Uveorretinitis: disminución de visión nocturna, pérdida de visión periférica;

- Lupus eritematoso: dolor articular, erupciones, fotosensibilidad, fiebre, calor muscular, hinchazón de pies y manos, urinálisis anormal (hematuria, cilinduria, proteinuria), glomerulonefritis, disfunción cognitiva, trombosis de vasos sanguíneos, pericarditis;

- Esclerodermia/enfermedad de Raynaud: inflamación de las manos, brazos, piernas y cara; endurecimiento de la piel; dolor, hinchazón y rigidez en dedos y rodillas, disfunción gastrointestinal, enfermedad pulmonar intersticial; pericarditis; insuficiencia renal;

- Otras condiciones artríticas con una componente inflamatoria, tales como espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis séptica y poliartritis: fiebre, dolor, inflamación, hiperestesia;

- Otros desórdenes cerebrales inflamatorios, tales como meningitis, enfermedad de Alzheimer, encefalitis/demencia relacionada con SIDA: fotofobia, disfunción cognitiva, pérdida de memoria;

- Otras inflamaciones oculares inflamatorias, tales como rinitis: disminución de agudeza visual;

- Desórdenes dérmicos inflamatorios, tales como eccema, otras dermatitis (por ejemplo, atópica, de contacto), psoriasis, quemaduras inducidas por radiación UV (rayos solares y otras fuentes similares de UV): eritema, dolor, exfoliación, hinchazón, hiperestesia;

- Enfermedad intestinal inflamatoria, tal como o enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa: dolor, diarrea, estreñimiento, sangrado rectal, fiebre, artritis;

- Asma: dificultad respiratoria, resuello;

- Otros desórdenes alérgicos, tales como rinitis alérgica: estornudos, picores, goteo de la nariz;

- Condiciones asociadas con trauma agudo, tales como lesión cerebral posterior a isquemia: pérdida sensorial, pérdida motora, pérdida cognitiva;

- Lesión de tejido cardíaco debido a isquemia miocárdica: dolor, dificultad respiratoria;

- Lesión pulmonar, tal como la que tiene lugar en el síndrome de distrés respiratorio en adultos: dificultad respiratoria, hiperventilación, oxigenación disminuida, infiltrados pulmonares;

- Inflamación que acompaña a la infección, tal como sepsis, choque séptico, síndrome de choque tóxico: fiebre, insuficiencia respiratoria, taquicardia, hipotensión, leucocitosis;

- Otras condiciones inflamatorias asociadas a órganos o tejidos particulares, tales como nefritis (por ejemplo, glomerulonefritis): oliguria, urinálisis anormal;

- Apéndice inflamado: fiebre, dolor, hiperestesia, leucocitosis;

- Gota: dolor, hiperestesia, inflamación y eritema de la articulación afectada, nivel elevado de ácido úrico en suero y/u orina;

- Vesícula biliar inflamada: dolor abdominal e hiperestesia, fiebre, náuseas, leucocitosis;

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: dificultad respiratoria, resuello;

- Insuficiencia cardíaca congestiva: dificultad respiratoria, estertores, edema periférico;

- Diabetes tipo II: complicaciones en órganos diana, incluyendo enfermedad cardiovascular, ocular, renal y vascular periférica, fibrosis pulmonar: hiperventilación, dificultad respiratoria, oxigenación disminuida;

- Enfermedad vascular, tal como aterosclerosis y restenosis: dolor, pérdida de sensación, pulso disminuido, pérdida funcional y aloinmunidad que provoca rechazo de trasplantes: dolor, hiperestesia, fiebre.

Los síntomas subclínicos incluyen, sin limitación, marcadores diagnósticos para la inflamación cuya aparición puede preceder a la manifestación de síntomas clínicos. Una clase de síntomas subclínicos son los síntomas inmunológicos, tales como la invasión o acumulación en un órgano o tejido de células linfoides proinflamatorias o la presencia local o periférica de células linfoides proinflamatorias activadas que reconocen un patógeno o un antígeno específico al órgano o tejido. La activación de las células linfoides se puede medir mediante técnicas conocidas en la técnica.

“Suministrar” una cantidad terapéuticamente eficaz de un ingrediente activo en un lugar determinado dentro de un huésped significa provocar una concentración en sangre terapéuticamente eficaz del ingrediente activo en el lugar en cuestión. Esto se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante administración local o administración sistémica del ingrediente activo al huésped.

“Un individuo” o “un paciente” o “un huésped” se refiere a animales mamíferos, preferentemente humanos.

Algunos de los compuestos representativos según la presente invención se especifican a continuación, pero no se deben entender como una limitación a los mismos:

1. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-metansulfonamido-dibenzo[b,d] furan-1-carboxamida
2. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(N,N-dimetilsulfonamido)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
3. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(etansulfonamido)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
4. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamida-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
5. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(3-cloropropilcarboxamido)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
6. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-etil-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
7. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-t-butil-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
8. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-etoxicarbonil-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
9. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-hidroxicarbonil-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
10. Sal sádica de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-hidroxicarbonil-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
11. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(fur-2-il-carboxamido)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
12. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(ciclopropilcarbonilamino)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
13. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(N,N-diciclopropilcarbonilamino)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
14. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-trifluoroacetamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
15. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-etoxicarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
16. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-isobutiloxicarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

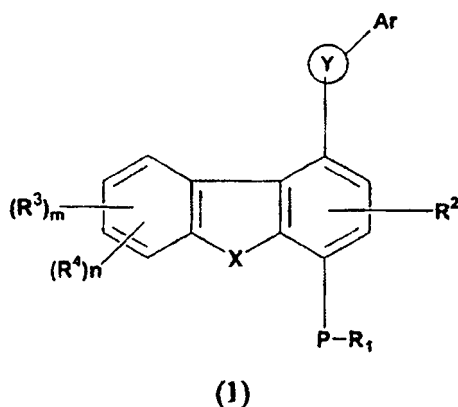
ES 2 320 888 T3

17. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-fenoxicarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
18. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-ciclopropilmetoxicarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
- 5 19. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-trifluorometilmetoxicarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
20. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-N,N-dietilaminocarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
21. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-ciclopentilaminocarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
- 10 22. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(N-metilpiperazin-4-il)carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
23. Hidrocloruro de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(N-metilpiperazin-4-il)carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
- 15 24. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
25. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(morfol-4-il)carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
- 20 26. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-isopropilamino-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
27. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-n-hexilamino-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
- 25 28. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-etilamino-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
29. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-metilamino-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
- 30 30. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metansulfonamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
31. Sal sódica de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metansulfonamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
- 35 32. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-etansulfonamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
33. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-N,N-dimetilaminosulfonamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
- 40 34. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-acetamida-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
35. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-(1-cloropropilcarboxamido)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
36. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-ciclopropil-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
- 45 37. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-etoxicarbonil-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
38. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-hidroxicarbonil-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
- 50 39. Sal disódica de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-hidroxicarbonil-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
40. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-fur-2-il-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
- 55 41. N1-fenil-4-metoxi-8-acetamida-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
42. N1-(4-metoxifenil)-4-metoxi-8-acetamida-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
43. N1-bencil-4-metoxi-8-acetamida-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
- 60 44. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(etilaminotiocarboxamido)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
45. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(n-butilaminotiocarboxamido)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
- 65 46. N1-(pirid-3-il)-4-metoxi-8-acetamida-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
47. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamida-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida-N-óxido

48. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-metansulfonamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida-N-óxido
49. N-(pirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamida-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
50. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-etoxi-2-oxo-etilaminocarbonilamino)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
51. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-hidroxi-2-oxo-etilaminocarbonilamino)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
52. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-etoxi-2-oxo-etilamino)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
53. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-hidroxi-2-oxo-etilamino)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
54. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-acetamida-9H-4-carbazolcarboxamida
55. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-metansulfonamido-9H-4-carbazolcarboxamida
56. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-etansulfonamido-9H-4-carbazolcarboxamida
57. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-propionamido-9H-4-carbazolcarboxamida
58. Sal disódica de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metansulfonamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
59. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-6-acetamida-dibenzo[b,d]tiofen-4-carboxamida
60. Sal sódica de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-acetamida-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida
61. Sal sódica de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-fur-2-il-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores cuando sea aplicable.

Los compuestos según la presente invención se pueden preparar mediante los siguientes procedimientos. Los símbolos P, Ar, X, Y, R¹, R², R³ y R⁴, cuando se utilizan en las siguientes fórmulas, se deben entender como poseedores de los grupos descritos anteriormente en relación con la fórmula (1), a menos que se indique lo contrario.

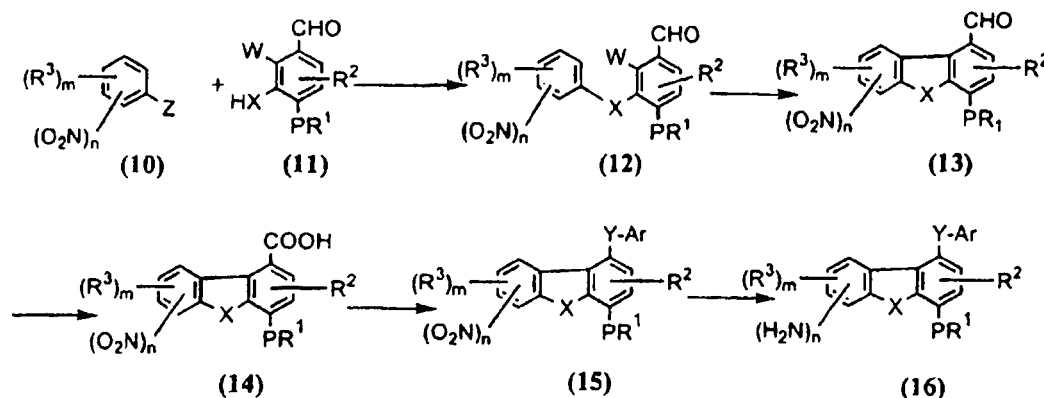
La presente invención da a conocer un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (1)



En una realización, los compuestos deseados de fórmula (1), en los que Y es -CONR⁷; R⁴ es -NR⁵R⁶; P, Ar, X, Y, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, m y n son tal como se describen en la descripción general, se pueden sintetizar a partir de un producto intermedio común de fórmula (16).

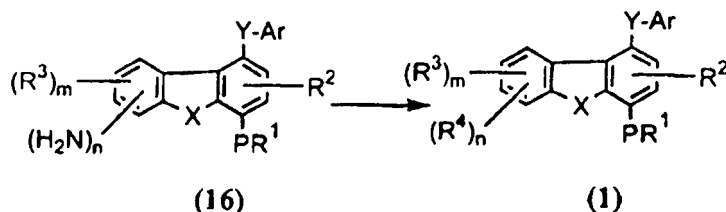
El producto intermedio común de fórmula (16) se puede sintetizar utilizando el procedimiento general descrito en el esquema sintético I.

Esquema sintético I



En el esquema mencionado anteriormente, un compuesto de fórmula general (10) en el que Z es un halógeno, preferentemente flúor, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general (11), en el que W es un halógeno, preferentemente bromo o yodo, en condiciones básicas (sales de potasio en DMF o DMSO, NaH en DMF o DMSO y similares) a efectos de obtener el producto intermedio de fórmula general (12). El producto intermedio de fórmula general (12) se puede ciclar utilizando condiciones de acoplamiento catalizadas por compuesto metálico o metal (acetato de paladio en DMF o ácido acético glacial, catalizador de níquel en piridina o DMF, tetrakis(trifenil)fosfopaladio en DMF y similares), preferentemente acetato de paladio en DMF, hasta obtener el producto intermedio tricíclico (13). A continuación, el producto intermedio tricíclico de fórmula general (13) se oxida al producto intermedio de fórmula general (14) utilizando métodos estándar (tales como clorito de sodio o permanganato de potasio y similares) conocidos en la bibliografía. A continuación, el producto intermedio de fórmula general (14) se convierte al producto intermedio de fórmula general (15), en el que Y es $-CONR^7$, haciendo reaccionar el producto intermedio de ácido carboxílico apropiadamente activado (haluro ácido o anhídrido mixto o éster activo) de fórmula general (14) con las aminas de arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidas ($ArNHR^7$) en condiciones básicas apropiadas (NaH en DMF, diisopropilamina o trietilamina o piridina en THF y similares), tal como se indica en la bibliografía. A continuación, el producto intermedio de fórmula general (15) se reduce utilizando métodos convencionales (níquel Raney/hidracina, hierro/cloruro de amonio, hidrogenación utilizando Pd/C, y similares) conocidos en la bibliografía hasta obtener el producto intermedio de fórmula general (16).

A continuación, el producto intermedio de fórmula general (16) se convierte en el compuesto deseado de fórmula general (1), en el que Y es $-CONR^7$; R^4 es $-NR^5R^6$; P , Ar , X , Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , y m y n son tal como se describen en la descripción general, utilizando los métodos convencionales conocidos en la bibliografía.

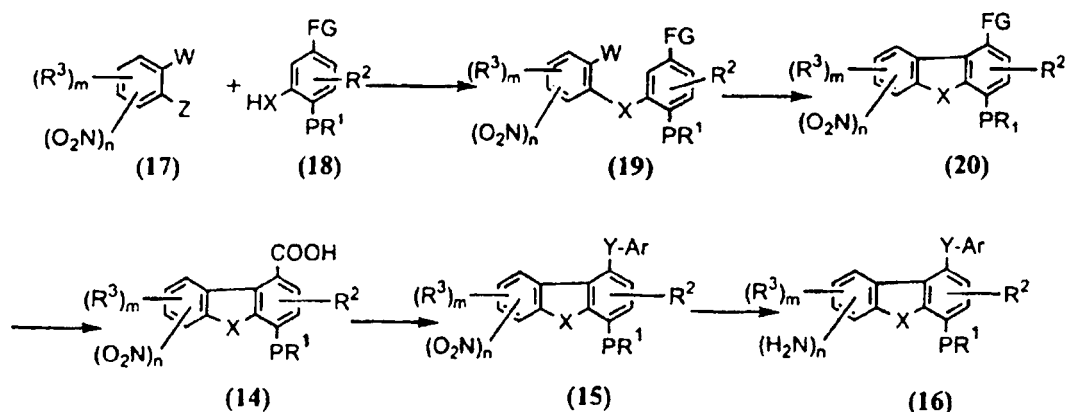


A continuación, los compuestos deseados de fórmula general (1) obtenidos se convierten en sus sales y/o N-óxidos y, si se desea, las sales de los compuestos de fórmula (1) obtenidas se convierten en la forma libre.

En otra realización, los compuestos deseados de fórmula (1), en los que Y es $-CONR^7$; R^4 es $-NR^5R^6$; P , Ar , X , Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , y m y n son tal como se describen en la descripción general, se pueden sintetizar a partir

de un producto intermedio común de fórmula (16). El producto intermedio común de fórmula (16) se puede sintetizar utilizando el procedimiento general descrito en el esquema sintético II.

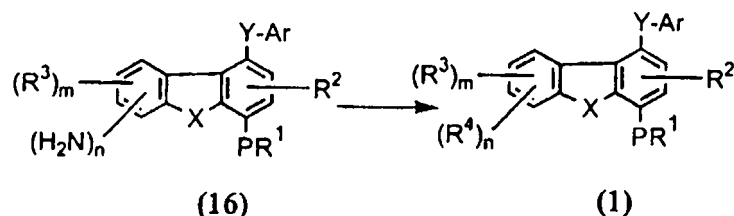
Esquema sintético II



En el esquema mencionado anteriormente, un compuesto de fórmula general (17), en el que Z es un halógeno, preferentemente flúor, y en el que W también es un halógeno, preferentemente bromo o yodo, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general (18), en el que FG es CHO , $COCH_3$, CN o $-COOR^a$,

en condiciones básicas (sales de potasio en DMF o $DMSO$, NaH en DMF o $DMSO$ y similares) a efectos de obtener el producto intermedio de fórmula general (19). El producto intermedio de fórmula general (19) se puede ciclar utilizando condiciones de acoplamiento catalizadas por compuesto metálico o metal, cloruro de níquel, acetato de paladio y similares, preferentemente acetato de paladio, hasta obtener el producto intermedio tricíclico (20). A continuación, el producto intermedio tricíclico de fórmula general (20) se oxida utilizando $KMnO_4$, $NaOCl_2$ y similares hasta el producto intermedio de fórmula general (14), si FG es CHO o $COCH_3$, o se hidroliza utilizando $NaOH$ o H_2SO_4 hasta dicho producto intermedio de fórmula general (14), si FG es CN o $-COOR^a$, utilizando métodos conocidos en la bibliografía. A continuación, el producto intermedio de fórmula general (14) se convierte en el producto intermedio de fórmula general (15), en el que Y es $-CONR^7$, haciendo reaccionar el producto intermedio de ácido carboxílico apropiadamente activado (haluro ácido o anhídrido mixto o éster activo) de fórmula general (14) con las aril o heteroaril aminas ($ArNHR^7$) en condiciones básicas apropiadas, tales como NaH en DMF o trietilamina y similares, recogidas en la bibliografía. A continuación, el producto intermedio de fórmula general (15) se reduce utilizando los métodos convencionales conocidos en la bibliografía (cloruro de paladio o níquel Raney) al producto intermedio de fórmula general (16).

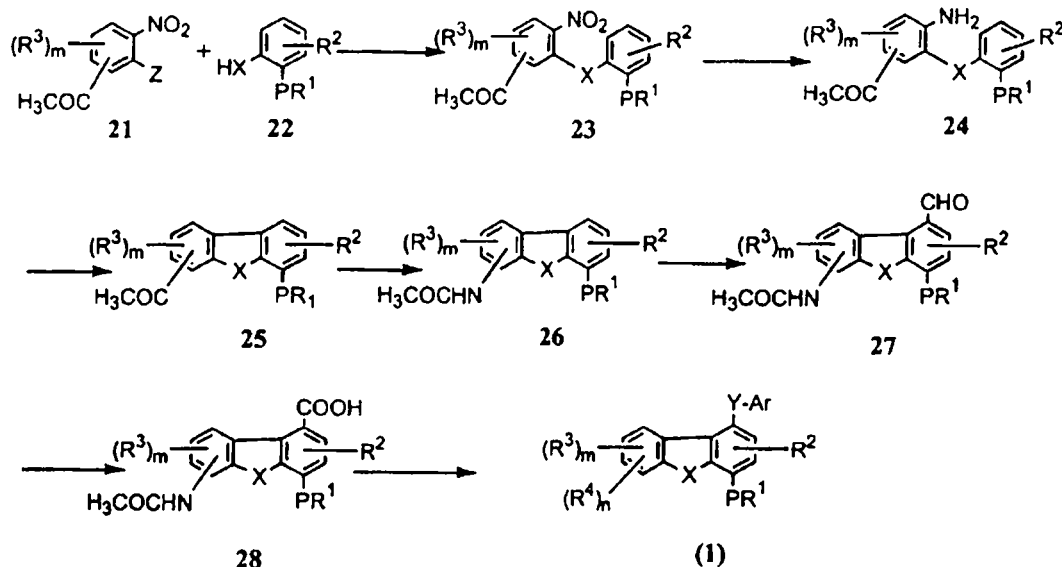
A continuación, el producto intermedio de fórmula general (16) se convierte en el compuesto deseado de fórmula general (1), en el que Y es $-CONR^7$; R^4 es $-NR^5R^6$; P , Ar , X , Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , y m y n son tal como se describen en la descripción general, utilizando los métodos convencionales conocidos en la bibliografía.



A continuación, los compuestos deseados de fórmula general (1) obtenidos se convierten en sus sales y/o N-óxidos, ácido m-cloroperbenzoico o H_2O_2 y similares y, si se desea, las sales de los compuestos de fórmula (1) obtenidas se convierten en la forma libre.

En otra realización, los compuestos deseados de fórmula (1), en los que Y es $-\text{CONR}^7$; R^4 es $-\text{NHCOCH}_3$, $n = 1$; y P, Ar, X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , y m son tal como se describen en la descripción general, se pueden sintetizar tal como se describe en el esquema sintético III. Además, R^4 , en el que R^4 es $-\text{NHCOCH}_3$, se puede convertir a $-\text{NR}^5\text{R}^6$ utilizando los métodos conocidos en la bibliografía.

Esquema sintético III



En el esquema mencionado anteriormente, un compuesto de fórmula (21), en el que Z es un halógeno, preferentemente flúor, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general (22), en condiciones básicas (sales de potasio en DMF o DMSO, NaH en DMF o DMSO y similares) a efectos de obtener el producto intermedio de fórmula general (23). A continuación, el producto intermedio de fórmula general (23) se reduce al producto intermedio de fórmula general (24) utilizando agentes reductores estándar, tales como níquel Raney/hidracina o paladio sobre carbono en atmósfera de hidrógeno. A continuación, el producto intermedio de fórmula general (24) se cicla hasta obtener el producto intermedio tricíclico de fórmula general (25) por diazotización seguida de métodos estándar de acoplamiento (óxido cuproso en ácido sulfúrico 0,1 N, cobre en DMSO). A continuación, el grupo acetilo del producto intermedio tricíclico de fórmula general (25) se convierte en el grupo acetamida mediante transposición de Beckmann a efectos de obtener el producto intermedio de fórmula general (26). El producto intermedio de fórmula general (26) se formula utilizando condiciones estándar de formulación, tal como diclorometil metil éter en cloruro de estaño (IV) y similares, a efectos de obtener el producto intermedio de fórmula general (27). A continuación, el producto intermedio de fórmula general (27) se oxida, utilizando KMnO_4 o NaOCl_2 , al producto intermedio de fórmula general (28) utilizando métodos estándar conocidos en la bibliografía. A continuación, el producto intermedio de fórmula general (28) se convierte en el compuesto deseado de fórmula general (1), en el que Y es $-\text{CONR}^7$; R^4 es $-\text{NHCOCH}_3$, $n = 1$; y P, Ar, X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y m son tal como se describen en la descripción general, haciendo reaccionar el producto intermedio de ácido carboxílico apropiadamente activado (haluro ácido o anhídrido mixto o éster activo) de fórmula general (28) con las aril o heteroaril aminas (ArNHR^7) opcionalmente sustituidas, utilizando métodos convencionales conocidos en la bibliografía. Además, R^4 , en el que R^4 es $-\text{NHCOCH}_3$, se puede convertir a $-\text{NR}^5\text{R}^6$ utilizando los métodos conocidos en la bibliografía.

A continuación, los compuestos deseados de fórmula (1) obtenidos se convierten en sus sales y/o N-óxidos y, si se desea, las sales de los compuestos de fórmula (1) obtenidos se convierten a continuación en la forma libre.

La N-oxidación se lleva a cabo de un modo familiar para la persona experta en la técnica, por ejemplo, con ayuda de ácido m-cloroperoxibenzoico en diclorometano a temperatura ambiente. La persona experta en la materia conoce las condiciones de reacción necesarias para llevar a cabo el procedimiento sobre la base de su conocimiento.

Las sustancias según la presente invención se aíslan y purifican de un modo conocido, por ejemplo, extrayendo el disolvente por destilación en vacío y recristalizando el residuo obtenido a partir del disolvente adecuado, o sometiendo a uno de los métodos habituales de purificación, tal como cromatografía en columna sobre un material de soporte adecuado.

Las sales se obtienen disolviendo el compuesto libre en un disolvente adecuado, por ejemplo, en un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, o en un alcohol alifático de bajo peso molecular (etanol, isopropanol) que contiene el ácido o la base deseados, o al cual se añade a continuación el ácido o la base deseados. Las sales se obtienen por filtración, reprecipitación, precipitación con un no disolvente para la sal de adición, o por evaporación del disolvente. Las sales obtenidas se pueden convertir por basificación o por acidificación en los compuestos libres que, a su vez, se pueden convertir en sales.

En general, los disolventes etéreos utilizados en los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (1) se seleccionan entre dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, diisopropil éter, 1,4-dioxano y similares. El disolvente dorado que se puede utilizar se puede seleccionar entre diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono y similares. Los disolventes aromáticos que se pueden utilizar se pueden seleccionar entre benceno y tolueno. Los disolventes alcohólicos que se pueden utilizar se pueden seleccionar entre metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, tert-butanol y similares. Los disolventes apróticos que se pueden utilizar se pueden seleccionar entre N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido y similares.

En general, los compuestos preparados en los procedimientos descritos anteriormente se obtienen en forma pura utilizando técnicas bien conocidas, tales como cristalización utilizando disolventes tales como pentano, dietiléter, isopropiléter, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetona, metanol, etanol, isopropanol, agua o sus combinaciones, o cromatografía en columna utilizando alúmina o silicagel y eluyendo la columna con disolventes tales como hexano, éter de petróleo (éter pet.), cloroformo, acetato de etilo, acetona, metanol o sus combinaciones.

Diversos polimorfos de un compuesto de fórmula general (1) que forman parte de la presente invención se pueden preparar por cristalización del compuesto de fórmula (1) en diferentes condiciones, por ejemplo utilizando diferentes disolventes de uso común o sus mezclas para la recristalización; cristalizaciones a diferentes temperaturas, diversos modos de enfriamiento, desde enfriamiento muy rápido a enfriamiento muy lento durante las cristalizaciones. Los polimorfos también se pueden obtener calentando o fundiendo el compuesto, seguido de enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos se puede determinar mediante espectroscopia RMN de sonda sólida, espectroscopia IR o calorimetría de barrido diferencial, difracción de polvos de rayos X u otras técnicas similares.

La presente invención da a conocer compuestos heterocíclicos novedosos, sus análogos, sus tautómeros, sus regioisómeros, sus estereoisómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos apropiados y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también da a conocer composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula general (1) tal como se han definido anteriormente, sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus solvatos farmacéuticamente aceptables en combinación con los portadores, diluyentes y similares habitualmente empleados en farmacología. Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se pueden utilizar para el tratamiento de desórdenes alérgicos.

Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula general (1) definidos anteriormente, según la presente invención, pueden contener uno o más átomos de carbono sustituidos asimétricamente. La presencia de uno o más de estos centros asimétricos en los compuestos de fórmula general (1) puede dar lugar a estereoisómeros y, en todo caso, debe entenderse que la invención se extiende a todos estos estereoisómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros y sus mezclas, incluyendo mezclas racémicas. La presente invención también puede contener isómeros geométricos E y Z siempre que sea posible en los compuestos de fórmula general (1), que incluye el isómero individual o la mezcla de los dos isómeros.

Las composiciones farmacéuticas se pueden encontrar en las formas utilizadas habitualmente, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, soluciones, suspensiones y similares, y pueden contener aromatizantes, edulcorantes, etc. en portadores o diluyentes sólidos o líquidos adecuados, o en un medio estéril adecuado para formar soluciones o suspensiones inyectables. Los compuestos activos de fórmula (1) estarán presentes en dichas composiciones farmacéuticas en las cantidades suficientes para proporcionar la dosificación deseada en el intervalo descrito anteriormente. De este modo, para la administración oral, los compuestos de fórmula (1) se pueden combinar con un sólido adecuado, un portador o diluyente líquido para formar cápsulas, comprimidos, polvos, jarabes, soluciones, suspensiones y similares. Si se desea, las composiciones farmacéuticas pueden contener componentes adicionales, tales como aromatizantes, edulcorantes, excipientes y similares. Para la administración parenteral, los compuestos de fórmula (1) se pueden combinar con un medio acuoso u orgánico estéril para formar soluciones o suspensiones inyectables. Por ejemplo, se pueden utilizar soluciones en aceite de sésamo o de cacahuete, propilenglicol acuoso y similares, así como soluciones acuosas de sales de adición ácida solubles en agua y farmacéuticamente aceptables o sales con bases de los compuestos de fórmula (1). A continuación, las soluciones inyectables preparadas de este modo se pueden administrar por vía intravenosa, intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, siendo preferente en humanos la administración intramuscular.

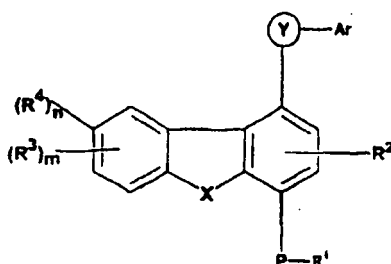
Los compuestos también se pueden administrar por inhalación cuando se desea su aplicación en el tracto respiratorio. La formulación de los presentes compuestos es particularmente significativa para la inhalación respiratoria, en la que el compuesto de fórmula (1) se debe suministrar en forma de aerosol a presión. Resulta preferente micronizar el compuesto de fórmula (1) tras ser homogeneizado, por ejemplo, en lactosa, glucosa, ácidos grasos superiores, sal

sódica de ácido dioctilsulfosuccínico o, más preferentemente, en carboximetilcelulosa, a efectos de alcanzar un tamaño de micropartícula de $5\text{ }\mu\text{m}$ o menor para la mayoría de partículas. Para la formulación para inhalación, el aerosol se puede mezclar con un propulsor gaseoso o líquido a efectos de suministrar la sustancia activa. Se pueden utilizar un inhalador o un atomizador o un nebulizador. Dichos dispositivos son conocidos. Véase, por ejemplo, Newman y otros, Thorax, 1985,40:61-676; Berenberg, M., J. Asthma USA, 1985,22:87-92; incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad. También se puede utilizar un nebulizador Bird. Véanse también las patentes USA 6.402.733; 6.273.086; y 6.228.346, incorporadas al presente documento como referencia en su totalidad. El compuesto de estructura (1) para inhalación se formula preferentemente en forma de polvo seco con partículas micronizadas. Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en un inhalador de dosis controlada utilizando los métodos dados a conocer en la patente USA 6.131.566, incorporada en el presente documento como referencia en su totalidad.

Además de los compuestos de fórmula (1), las composiciones farmacéuticas según la presente invención también pueden contener uno o más fármacos conocidos, o coadministrarse con los mismos, seleccionados entre otros agentes terapéuticos de utilidad clínica.

A continuación, la presente invención se describe con detalle en los ejemplos siguientes, que se proporcionan únicamente a título ilustrativo y, en consecuencia, no se deben considerar limitativos del alcance de la presente invención, los cuales se indican en la siguiente tabla 1.

TABLA I

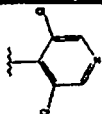
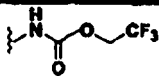
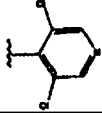
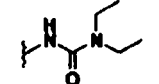
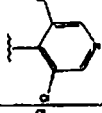
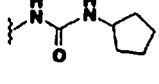
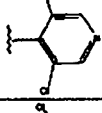
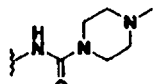
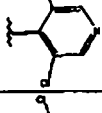
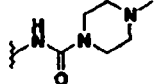
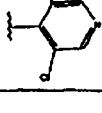
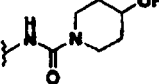


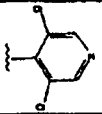
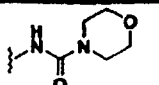
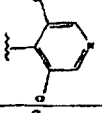
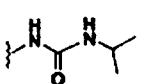
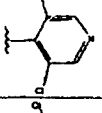
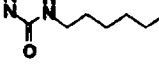
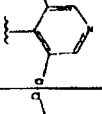
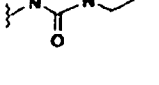
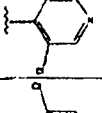
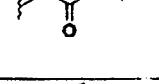
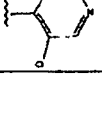
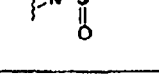
Estructura general de fórmula (1A)

Ej. No.	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	-		-
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	-		-

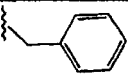
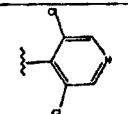
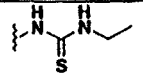
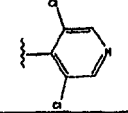
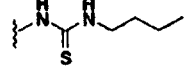
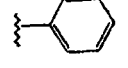
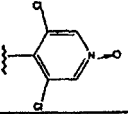
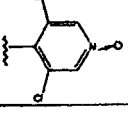
13.	O	O	-CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
14.	O	O	-CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
15.	O	O	-CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
16.	O	O	-CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
17.	O	O	-CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
18.	O	O	-CONH		0	1	CH ₃	H	-		-

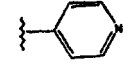
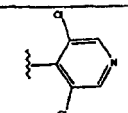
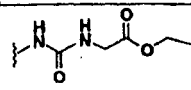
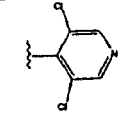
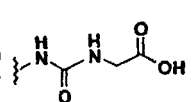
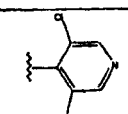
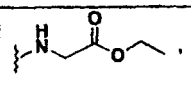
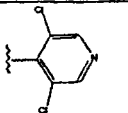
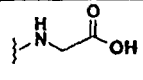
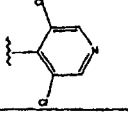
19.	O	O	-CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
20.	O	O	-CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
21.	O	O	-CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
22.	O	O	-CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
23.	O	O	-CONH		0	1	CH ₃	H	-		HCl
24.	O	O	-CONH		0	1	CH ₃	H	-		-

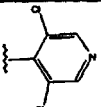
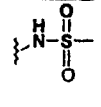
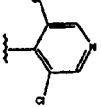
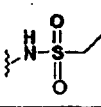
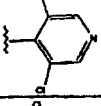
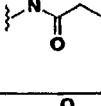
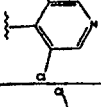
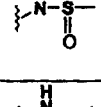
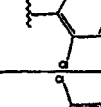
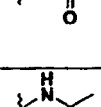
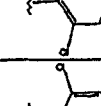
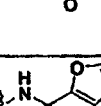
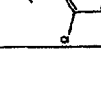
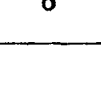
25.	O	O	-CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
26.	O	O	-CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
27.	O	O	-CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
28.	O	O	-CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
29.	O	O	-CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
30.	O	O	-CONH		0	1	CHF ₂	H	-		-

31.	O	O	-CONH		0	1	CHF ₂	H	-		Na
32.	O	O	-CONH		0	1	CHF ₂	H	-		-
33.	O	O	-CONH		0	1	CHF ₂	H	-		-
34.	O	O	-CONH		0	1	CHF ₂	H	-		-
35.	O	O	-CONH		0	1	CHF ₂	H	-		-
36.	O	O	-CONH		0	1	CHF ₂	H	-		-

37.	O	O	-CONH		0	1	CHF ₂	H	-		-
38.	O	O	-CONH		0	1	CHF ₂	H	-		-
39.	O	O	-CONH		0	1	CHF ₂	H	-		2Na
40.	O	O	-CONH		0	1	CHF ₂	H	-		-
41.	O	O	-CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
42.	O	O	-CONH		0	1	CH ₃	H	-		-

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	-		-

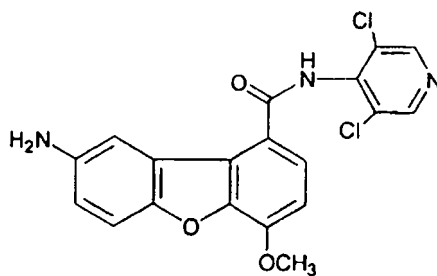
49.	O	O	-CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
50.	O	O	-CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
51.	O	O	-CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
52.	O	O	-CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
53.	O	O	-CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
54.	O	N-CH ₃	-CONH		0	1	CH ₃	H	-		-

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	-		2 Na
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

Los siguientes productos intermedios han sido utilizados para sintetizar los ejemplos representativos de los compuestos según la presente invención.

Producto intermedio 1

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



Etapla 1

2-bromoisovainillina

Se disolvió isovainillina (5 g, 0,033 mol) en ácido acético glacial (30 ml). Se añadió acetato de sodio anhidrido (5,4 g) a la solución anterior, seguido de hierro en polvo (0,15 g). El sistema se roció completamente con nitrógeno. Se añadió una solución de bromo (5,79 g, 0,0362 mol) en ácido acético glacial (10 ml) a la suspensión agitada anterior a temperatura ambiente durante un periodo de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se vertió en bisulfito sódico acuoso 2% (200 ml) y se agitó durante 10 min. El precipitado se lavó por filtración con agua (100 ml) y se secó a efectos de obtener 3,5 g de 2-bromoisovainillina en forma de polvo blanco. Punto de fusión: (200-202°C).

ES 2 320 888 T3

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

^1H RMN (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).

Etapa 2

2-bromo-3-(p-nitrofenoxi)-4-metoxibenzaldehído

A una suspensión agitada de fluoruro de potasio (1,89 g, 0,0326 mol) en DMSO seco (10 ml) se añadió una solución de 2-bromoisovainillina (5,0 g, 0,0217 mol) en DMSO (10 ml). Una solución de 4-fluoronitrobenzoceno (5,0 g, 0,0260 mol) en DMSO (5 ml) se añadió a la suspensión anterior y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los contenidos se vertieron en agua (150 ml) y se extrajeron con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con hidróxido de sodio 1 N (25 ml x 2), agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidrido. La capa orgánica secada se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de silicagel utilizando 20% de acetato de etilo-éter de petróleo como eluyente, a efectos de obtener 2-bromo-3-(p-nitrofenoxi)-4-metoxibenzaldehído en forma de sólido amarillo pálido (5,0 g). Punto de fusión: 132-140°C.

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

^1H RMN (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).

Etapa 3

4-metoxi-8-nitro-1-formil-dibenzo[b,d]furano

2-bromo-3-(p-nitrofenoxi)-4-metoxibenzaldehído (3,5 g, 0,0087 mol), carbonato de sodio anhidrido (1,125 g, 0,0106 mol) y acetato de paladio (II) (0,19 g, 0,0008 mol), en dimetilacetamida (15 ml) se calientan y agitan bajo nitrógeno a 170°C durante 2 h. Se añade agua (90 ml) a la mezcla de reacción enfriada. El sólido precipitado se recoge por filtración y se lava con ácido clorhídrico 5%, seguido de agua. El producto se obtuvo como sólido amarillo (3,4 g).

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

^1H RMN (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).

Etapa 4

Ácido 4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furan-1-carboxílico

4-metoxi-8-nitro-1-formil-dibenzo[b,d]furano (1,1 g, 0,0034 mol) en acetona (5 ml) se calentó a 60-70°C durante 10 min. A la suspensión anterior se añadió gota a gota una solución caliente de permanganato de potasio (1,07 g, 0,0068 mol) en agua:acetona (1:3) (15 ml) durante 10 min. La reacción se calentó a 60-70°C durante 10 min, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El residuo se lavó con acetona y el filtrado se extrajo con una solución de hidróxido de sodio al 10%. La acidificación, seguida de filtración y lavado del precipitado, dio lugar a ácido 4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furan-1-carboxílico (0,6 g) en forma de sólido blanco. Punto de fusión: 178°C (dec.).

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

^1H RMN (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)

Etapa 5a

Cloruro de ácido 4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furan-1-carboxílico

Una suspensión de ácido 4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furan-1-carboxílico (150 mg, 0,52 mmol) (procedente de la etapa 4) en una mezcla de benceno (2 ml) y cloruro de tionilo recién destilado (2 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h. El cloruro de tionilo en exceso se eliminó al vacío a efectos de obtener el correspondiente cloruro ácido, que se sometió como tal a la siguiente reacción.

Etapa 5b

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-nitrodibenzo[*b,d*]furan-1-carboxamida

A una suspensión prelavada de hidruro de sodio (52 mg, 2,5 equiv., 1,3 mmol, 60% dispersión en aceite) en DMF (2 ml) se añadió gota a gota una solución de 4-amino-3,5-dicloropiridina (93 mg, 0,52 mmol) en DMF (2 ml) a -10°C. Se añadió una solución preenfriada del cloruro ácido anterior (0,52 mmol) (procedente de la etapa 5a) en THF (2 ml), todo de golpe, a la mezcla de reacción y los contenidos se agitaron a -10°C durante 30 min. La reacción se extinguió con salmuera, se diluyó con agua y se filtró, obteniéndose un sólido crudo que se lavó con etanol, obteniéndose *N*-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-nitro-dibenzo[*b,d*]furan-1-carboxamida en forma de sólido blanco (80 mg). Punto de fusión: 315-317°C.

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

¹H RMN (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).

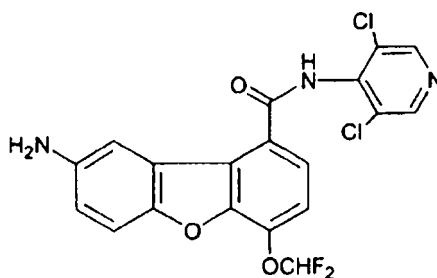
Etapa 6

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

Hierro en polvo (467 mg, 8,35 mmol) y cloruro de amonio (742 mg, 13,5 mmol) se calentaron a 80°C durante 15 min. *N*-(3,5-pirid-4-il)-4-metoxi-8-nitrodibenzo[*b,d*]furan-1-carboxamida (800 mg, 1,85 mmol) se suspendió en metanol y se dejó caer gota a gota sobre la mezcla de reacción anterior a reflujo. La reacción se reflujo durante 3 h y se filtró en caliente.

El metanol se evaporó y el sólido se lavó con agua y se recogió directamente sin purificación para sintetizar los siguientes ejemplos.

Producto intermedio 2

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-aminodibenzo[*b,d*]furan-1-carboxamida

Etapa 1

4-ciclopentoxi-3-hidroxi-benzaldehído

Una suspensión de 3,4-dihidroxibenzaldehído (5,0 g, 0,0362 mol), carbonato de potasio anhídrido (6,0 mg, 0,0434 mol) y bromuro de ciclopentilo (6,5 g, 0,0434 mol) en DMF seco (50 ml) se calentó y agitó a 80°C durante 24 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua (500 ml), se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). El extracto de acetato de etilo se lavó con bicarbonato sódico al 5% y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhídrido. El extracto seco por concentración dio lugar a un residuo que se purificó mediante cromatografía en silicagel utilizando acetato de etilo al 10% en éter de petróleo como eluyente, a efectos de obtener 5,0 g del producto del título en forma de sólido blanco. Punto de fusión: 87-89°C.

IR (KBr) 2964, 1670, 1605, 1580, 1500, 1463, 1358, 1271, 1122, 976, 806, 748 cm⁻¹

ES 2 320 888 T3

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 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).

5 Etapa 2

2-bromo-4-ciclopentoxi-3-hidroxi-benzaldehído

4-ciclopentoxi-3-hidroxi-benzaldehído (1,0 g, 4,84 mmol) se disolvió en ácido acético glacial (20 ml). Se añadió acetato de sodio anhídrido (0,8 g, 9,7 mmol) a la solución anterior, seguido de hierro en polvo (0,022 g). El sistema se pulverizó completamente con nitrógeno. Se añadió una solución de bromo (0,854 g, 5,32 mmol) en ácido acético glacial (10 ml) a la suspensión agitada anterior a 15°C durante un periodo de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a 15°C durante 45 min. La mezcla de reacción se vertió sobre bisulfito sódico acuoso al 2% (100 ml) y se agitó durante 10 min. El precipitado se lavó por filtración con agua (100 ml), y se secó a efectos de obtener 800 mg de 2-bromo-4-ciclopentoxi-3-hidroxi-benzaldehído en forma de polvo blanco. Punto de fusión: 107-109°C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 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).

25 Etapa 3

2-bromo-4-ciclopentoxi-3-(p-nitrofenoxi)-benzaldehído

A una suspensión agitada de fluoruro de potasio (125 mg, 2,104 mmol) en DMSO seco (2,5 ml) se añadió una solución de 2-bromo-4-ciclopentoxi-3-hidroxi-benzaldehído (500 mg, 1,754 mmol) en DMSO (2,5 ml). Una solución de 4-fluoronitrobenzato (500 mg, 2,631 mmol) en DMSO (2,5 ml) se añadió a la suspensión y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los contenidos se vertieron sobre agua (100 ml) y se extrajeron con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con hidróxido de sodio 1 N (25 ml x 2), agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio anhídrido. La capa orgánica seca se concentró al vacío para obtener 2-bromo-3-(p-nitrofenoxi)-4-metoxibenzaldehído en forma de sólido amarillo pálido (500 mg). Punto de fusión: 115-117°C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 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).

40 Etapa 4

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

El producto intermedio 2-bromo-4-ciclopentoxi-3-(p-nitrofenoxi)-benzaldehído (500 mg, 1,09 mmol), carbonato de sodio anhídrido (150 mg, 1,325 mmol) y acetato de paladio (II) (25 mg, 0,096 mmol), en dimetilformamida (10 ml) se calientan y agitan bajo nitrógeno a 130°C durante 7 h. Se añade agua (90 ml) a la mezcla de reacción enfriada y se extrae con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con ácido clorhídrico al 5% seguido de agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhídrido para obtener el producto como sólido amarillo (200 mg). Punto de fusión: 230-240°C.

¹H RMN (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).

55 Etapa 5

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

Se calentó 4-ciclopentiloxi-8-nitro-1-formildibenzo[b,d]furano (200 mg, 0,530 mol) en HBr (47% en ácido acético) (5 ml) en ácido acético glacial (10 ml) a 50°C durante 7-8 h. Los contenidos de la reacción se vertieron sobre hielo-agua (200 ml) y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con el carbonato sódico saturado y agua, y se secaron sobre sulfato de sodio anhídrido. La extracción del disolvente orgánico en vacío proporcionó el producto crudo en forma de sólido blanco (150 mg). El sólido blanco crudo se utilizó como tal, sin ninguna purificación posterior. Punto de fusión: > 270°C.

¹H RMN (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).

Etapa 6

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

- 5 Una suspensión de 4-hidroxi-8-nitro-1-formildibenzo[b,d]furano (150 mg, 0,485 mmol) y carbonato de potasio anhídrido (200 mg, 1,455 mmol) en DMF seco (5,0 ml) se agitó a 80°C durante 10 min. Se purgó gas clorodifluorometano en la mezcla de reacción durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhídrido. La extracción del disolvente orgánico en vacío proporcionó el producto en forma de sólido blanco (150 mg). Punto de fusión: 245-248°C.

Etapa 7

15 *Ácido 4-difluorometoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furan-1-carboxílico*

- 4-difluorometoxi-8-nitro-1-formildibenzo[b,d]furano (150 mg, 0,48 mmol) en acetona (20 ml) y agua (5 ml) se calentó a 60-70°C durante 10 min. A la solución anterior se añadió gota a gota una solución de permanganato de potasio (150 mg, 0,973 mmol) en agua (5 ml) durante 10 min. La reacción se calentó a 60-70°C durante 30 min, y se filtró en caliente a través de un lecho de celite. La acidificación del filtrado dio lugar a un precipitado que, tras la filtración y el lavado con agua, proporcionó ácido 4-difluorometoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furan-1-carboxílico (100 mg) en forma de sólido blanco. Punto de fusión: > 270°C.

- 25 ¹H RMN (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).

Etapa 8

30 *N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-nitro-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida*

- Una solución de ácido 4-difluorometoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furan-1-carboxílico (100 mg, 0,30 mmol), en una mezcla de benceno (2 ml) y cloruro de tionilo recién destilado (2 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h. El cloruro de tionilo en exceso se eliminó al vacío a efectos de obtener el cloruro ácido correspondiente.

- 35 A una suspensión prelavada de hidruro de sodio (25 mg, dispersión en aceite 60%) en DMF (3 ml) se añadió gota a gota una solución de 4-amino-3,5-dicloropiridina (53 mg, 0,30 mmol) en DMF (2 ml) a -10°C. Se añadió, toda de golpe, una solución preenfriada del cloruro ácido anterior (0,30 mmol) en THF (5 ml) a la mezcla de reacción, y los contenidos se agitaron a -10°C durante 30 min. La reacción se extinguió con salmuera, se diluyó con agua y se filtró para obtener un sólido crudo que se purificó mediante cromatografía en silicagel utilizando acetona al 10% en cloroformo como eluyente, a efectos de obtener 100 mg de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-nitro-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida en forma de sólido blanco. Punto de fusión: > 270°C.

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

- ¹H RMN (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).

50 Etapa 9

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

- 55 Una mezcla de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-nitro-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (etapa 8) (100 mg), metanol (10 ml) y Pd/C 10% (10 mg) se hidrogenó a 60 psi durante 12 h. La filtración de la mezcla de reacción sobre lecho de celite y la extracción del disolvente metanol bajo presión reducida proporcionó N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-amino-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida en forma de sólido blanco. Punto de fusión: > 270°C.

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

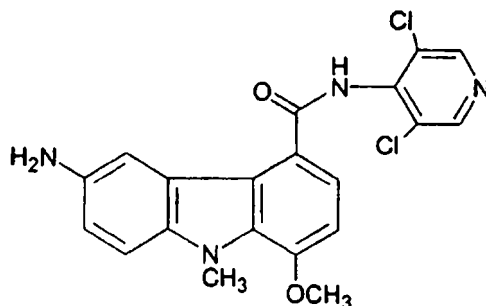
- ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 5,14 (brs, 2H), 6,86 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz), 7,53 (t, 1H, J = 72 Hz), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,80 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,80 (s, 2H), 10,96 (s, 1H).

65

ES 2 320 888 T3

Producto intermedio 3

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



Etapas 1

Metil-3-(2-bromo-4-nitroanilino)-4-metoxibenzoato

3-amino-4-metoximetilbenzoato (3,5 g, 0,0193 mol) (comercial) se disolvió en DMF (20 ml) y se añadió a una suspensión de hidruro de sodio (dispersión 60%) (1,54 g, 0,0386 mol) en DMF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 30 minutos a temperatura ambiente, seguido de la adición de una solución de 3-bromo-4-fluoronitrobenzato (5,05 mg, 0,0231 mol) en DMF (20 ml) a 0°C durante un periodo de 10 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación, la reacción se extinguió con salmuera y se diluyó con agua/hielo (500 ml) a efectos de obtener un precipitado que se filtró y secó para obtener el producto crudo. Dicho producto crudo se purificó por cromatografía de columna utilizando acetato de etilo 40% en éter de petróleo como eluyente a efectos de obtener el producto puro en forma de sólido amarillo.

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 RMN (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).

Etapas 2

Metil-1-metoxi-6-nitro-9H-4-carbazolcarboxilato

Metil-3-(2-bromo-4-nitroanilino)-4-metoxibenzoato (3 g, 0,0093 mol), carbonato de sodio anhídrido (2,96 g, 0,0275 mol) y acetato de paladio (II) (1 g, 0,0046 mol), en dimetilformamida (60 ml) se calentaron y agitaron bajo nitrógeno a 140°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y filtró a través de un lecho de celite. Se añadió agua (90 ml) a la mezcla de reacción enfriada. El sólido precipitado se acidificó y recogió por filtración, y se lavó con agua. El producto se obtuvo en forma de sólido amarillo (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 RMN (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, $J = 8,7$ y 2,4 Hz), 9,95 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 12,57 (s, 1H).

Etapas 3

Metil-1-metoxi-9-metil-6-nitro-9H-4-carbazolcarboxilato

Metil-1-metoxi-6-nitro-9H-4-carbazolcarboxilato (1 g, 0,0026 mol) se disolvió en DMF (10 ml) y se añadió a una suspensión de hidruro de sodio (104 mg, 0,0052 mol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente durante un periodo de 10 minutos. Se añadió una solución de yoduro de metilo (549 mg, 0,0039 mol) en DMF (10 ml) a la mezcla de reacción y se agitó adicionalmente durante un periodo de 1 h. A continuación, la reacción se extinguió con salmuera y se diluyó con agua. El precipitado obtenido se acidificó y a continuación se filtró a efectos de obtener un sólido amarillo.

ES 2 320 888 T3

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

^1H RMN (300 MHz, DMSO): δ 3,97 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,19 (s, 3H), 7,22 (d, 1H, 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 y 2,4 Hz), 9,90 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

Etapa 4

Ácido 1-metoxi-9-metil-6-nitro-9H-4-carbazolcarboxílico

Se suspendió metil-1-metoxi-9-metil-6-nitro-9H-4-carbazolcarboxilato (500 mg) en metanol (15 ml) y se le añadió NaOH 1 M (10 ml). La mezcla de reacción se reflujo durante 18 h. El metanol se evaporó y el compuesto se diluyó con agua, seguido de adición de HCl. El precipitado se filtró a efectos de obtener un sólido marrón.

^1H RMN (300 MHz, DMSO): δ 4,06 (s, 3H), 4,23 (s, 3H), 7,24 (d, 1H, 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 y 2,4 Hz), 10,03 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 13,01 (brs, 1H).

Etapa 4a

Cloruro ácido de 1-metoxi-9-metil-6-nitro-9H-4-carbazolcarboxilato

Se suspendió ácido 1-metoxi-9-metil-6-nitro-9H-4-carbazolcarboxílico (300 mg) en cloruro de tionilo recién destilado (2 ml) y se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó al vacío a efectos de obtener el cloruro ácido correspondiente, que se sometió a la siguiente reacción como tal.

Etapa 5

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

A una suspensión prelavada de hidruro de sodio (100 mg, 2,5 equivalentes, 0,0025, dispersión en aceite 60%) en DMF (3 ml) se añadió gota a gota una solución de 4-amino-3,5-dicloropiridina (244 mg, 0,0015 mol) en DMF (3 ml) a -10°C . Se añadió, toda de golpe, una solución preenfriada del cloruro ácido anterior (etapa 4a) en THF (5 ml) a la mezcla de reacción a -50°C , y los contenidos se agitaron a -50°C durante 1 h. La reacción se extinguió con salmuera, se diluyó con agua y se filtró a efectos de obtener N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-nitro-9H-4-carbazolcarboxamida en forma de sólido amarillo (250 mg). Punto de fusión: $> 250^\circ\text{C}$.

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

^1H RMN (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 y 2,4 Hz), 8,84 (s, 2H), 10,03 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 10,89 (s, 1H).

Etapa 6

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

Se suspendió N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-nitro-9H-4-carbazolcarboxamida (250 mg) en DMF (20 ml) y metanol (10 ml), se le añadió níquel Raney (25 mg, 10% p/p) y se redujo bajo presión (60 psi) durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el DMF se evaporó a efectos de obtener un sólido verde que se lavó con agua a efectos de obtener N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-amino-9H-4-carbazolcarboxamida. Confirmado por ninhidrina.

El compuesto se tomó directamente, sin purificación, para sintetizar los siguientes ejemplos 54, 55, 56 y 57.

Se indican compuestos representativos de la presente invención, que no deben considerarse limitativos en ningún sentido, en la tabla I Estructura General de la Fórmula (1A).

Ejemplo 1

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

Se trató N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-amino-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (100 mg, 0,249 mmol) (producto intermedio 1) con cloruro de metansulfonilo (24 mg, 0,299 mol) en THF (10 ml) que contenía piridina

ES 2 320 888 T3

(23 mg, 0,299 mmol) a 0°C, y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se evaporó el THF y el residuo se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada y agua. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de silicagel, utilizando acetona-cloroformo 30% como eluyente a efectos de obtener 30 mg de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-metansulfonilamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida en forma de sólido blanco. Punto de fusión: 315°C.

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

¹H RMN (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).

Los ejemplos 2 y 3 se sintetizaron utilizando condiciones de reacción similares al ejemplo 1, excepto por la utilización de cloruro de sulfonilo apropiado sustituido en lugar de cloruro de metansulfonilo.

Ejemplo 2

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

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

¹H RMN (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 y 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).

Ejemplo 3

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

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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 y 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.

Ejemplo 4

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

Se trató N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-amino-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (100 mg, 0,249 mmol) (producto intermedio 1) con cloruro de acetilo (22 mg, 0,299 mmol) en THF (10 ml) que contenía piridina (23 mg, 0,299 mmol) a 0°C y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El THF se evaporó y el residuo se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada y agua. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de silicagel utilizando acetona-cloroformo 30% como eluyente a efectos de obtener 25 mg de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida en forma de sólido blanco. Punto de fusión: 252°C.

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

¹H RMN (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).

Los ejemplos 5, 6, 7, 8, 11, 12 y 13 se sintetizaron utilizando condiciones de reacción similares al ejemplo 4, excepto por la utilización de cloruro ácido apropiado sustituido en lugar de cloruro de acetilo.

Ejemplo 5

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

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

ES 2 320 888 T3

¹H RMN (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).

Ejemplo 6

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

IR (KBr): 3302, 2937, 1649, 1607, 1500, 1392, 1196, 1103, 809, 723 cm⁻¹.

¹H RMN (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).

Ejemplo 7

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-*t*-butilcarboxamido-dibenzo[b,d]furan-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 RMN (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).

Ejemplo 8

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

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

¹H RMN (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).

Ejemplo 9

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

Se sintetizó por hidrólisis de *N*-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-etoxycarbonilcarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (Ejemplo 8) utilizando hidróxido de potasio (3 eq.) en metanol. Punto de fusión: > 250°C.

Se utilizó directamente para la preparación del ejemplo 10, sin más caracterización.

Ejemplo 10

Sal sódica de *N*-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-hidroxicarbonilcarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

Se sintetizó a partir de *N*-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-hidroxicarbonilcarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (ejemplo 9) utilizando hidróxido de sodio metanólico 1% (1,0 eq.).

¹H RMN (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).

Ejemplo 11

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

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

¹H RMN (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).

ES 2 320 888 T3

Ejemplo 12

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

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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.

Ejemplo 13

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

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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.

Ejemplo 14

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

Se trató *N*-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-amino-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (100 mg, 0,249 mmol) (producto intermedio 1) con trifluoroacético anhídrido (57 mg, 0,27 mmol) en diclorometano (5 ml) que contenía piridina (19 mg, 0,25 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El diclorometano se evaporó y el residuo se trituró con agua fría a efectos de obtener un sólido blanco que se filtró. Dicho sólido se purificó mediante cromatografía en columna de silicagel utilizando acetona-cloroformo 6% como eluyente a efectos de obtener 30 mg de *N*-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-trifluoroacetamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida en forma de sólido blanco. Punto de fusión: > 300°C.

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

¹H RMN (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).

Ejemplo 15

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

Se trató *N*-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-amino-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (100 mg, 0,249 mmol) (producto intermedio 1) con cloroformiato de etilo (40 mg, 0,374 mmol) en THF (10 ml) que contenía piridina (29 mg, 0,374 mmol) a 0°C y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El THF se evaporó y el residuo se lavó con agua. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de silicagel utilizando acetona-cloroformo 10% como eluyente a efectos de obtener 40 mg de *N*-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-etoxicarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida en forma de sólido blanco. Punto de fusión: 274°C.

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

¹H RMN (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).

Los ejemplos 16 y 17 se sintetizaron utilizando condiciones de reacción similares al ejemplo 15, excepto por la utilización del cloroformiato apropiadamente sustituido en lugar del cloroformiato de etilo.

Ejemplo 16

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

¹H RMN (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).

ES 2 320 888 T3

IR (KBr): (cm⁻¹) 3318, 3175, 2960, 1688, 1293, 1102.

Ejemplo 17

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

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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.

Ejemplo 18

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

Una solución de ciclopropilmetanol (70 mg, 0,273 mmol) en THF (3 ml) se enfrió a -30°C. A esta solución se añadió trietilamina (37 mg, 0,374 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió una solución de trifosgeno (73 mg, 0,249 mmol) en THF (3 ml) a -30°C a la solución anterior y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, esta solución se añadió a una suspensión de *N*-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-amino-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (100 mg, 0,249 mmol) (producto intermedio 1) y trietilamina (37 mg, 0,374 mmol) en THF (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El THF se evaporó y el residuo se lavó con agua. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de silicagel utilizando acetona-cloroformo 10% como eluyente a efectos de obtener 15 mg de *N*-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-ciclopropilmetoxicarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida en forma de sólido blanco. Punto de fusión: 272°C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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.

Ejemplo 19

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

Se sintetizó utilizando condiciones de reacción similares al ejemplo 17, excepto por la utilización de 2,2,2-trifluoroetanol en lugar de ciclopropilmetanol. Punto de fusión: > 250°C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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 (brs, 1H), 10,76 (s, 1H).

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

Ejemplo 20

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

Etapa 1

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

Se trató *N*-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-amino-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (400 mg, 0,99 mmol) (producto intermedio 1) con cloroformiato de fenilo (190 mg, 1,09 mmol) en THF (15 ml) que contenía piridina (0,5 ml) a 0°C y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El THF se evaporó y el residuo se lavó con agua y etanol caliente a efectos de obtener 400 mg de *N*-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-fenoxicarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida en forma de sólido blanco, que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

ES 2 320 888 T3

Etapa 2

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

Se disolvió N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-fenoxicarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (procedente de la etapa 1) (100 mg, 0,19 mmol) en DMSO (2,0 ml) y una solución de N,N-dietilamina (20 mg, 0,28 mmol) en DMSO (1,0 ml) se añadió lentamente a la solución anterior. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua/hielo (25 ml). El sólido que se separó como resultado de ello se filtró, secó y unificó mediante cromatografía en columna de silicagel utilizando metanol 10% en cloroformo como eluyente a efectos de obtener 45 mg de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-N,N-dietilaminocarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida en forma de sólido blanco. Punto de fusión: > 250°C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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.

Los ejemplos 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28 y 29 se sintetizaron utilizando condiciones de reacción similares a la etapa 2 del ejemplo 21, excepto por la utilización de la amina primaria o secundaria apropiada en lugar de N,N-dietilamina.

Ejemplo 21

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

¹H RMN (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.

Masa: (M+H) = 513,3.

Ejemplo 22

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

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,23 (s, 3H), 2,50 (brm, 4H), 3,43 (brm, 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.

Ejemplo 23

Hidrocloreuro de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(N-metilpiperazin-4-il-carboxamido)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

Se sintetizó a partir de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(N-metilpiperazin-4-il)carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida utilizando HCl metanólico. Punto de fusión: > 250°C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,77 (d, 3H, J = 4,2 Hz), 3,02 (m, 2H), 3,24-3,43 (brm, 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).

Ejemplo 24

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

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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 (brs, 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.

ES 2 320 888 T3

Ejemplo 25

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

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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.

Ejemplo 26

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

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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 y 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.

Ejemplo 27

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

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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.

Ejemplo 28

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

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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.

Ejemplo 29

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

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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.

Ejemplo 30

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

Se trató *N*-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-amino-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (70 mg, 0,159 mmol) (producto intermedio 2) con cloruro de metansulfonilo (22 mg, 0,194 mol) en THF (10 ml) que contenía piridina (0,5 ml) a 0°C y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El THF se evaporó y el residuo se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada y agua. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de silicagel utilizando acetona-cloroformo 12% como eluyente a efectos de obtener 37 mg de *N*-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metansulfonilamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida en forma de sólido blanco. Punto de fusión: > 250°C.

ES 2 320 888 T3

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,95 (s, 3H), 7,5 (dd, 1H, J = 8,7 Hz y J = 2,4 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 72 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).

5 IR (KBr) 3323, 2926, 1698, 1636, 1489, 1396, 1283, 1266, 1142, 1040, 812, 621 cm⁻¹.

Ejemplo 31

10 *Sal sódica de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metansulfonamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida*

Se sintetizó a partir de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metansulfonamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (ejemplo 30) utilizando hidróxido de sodio metanólico 1% (1,0 eq.).

15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,95 (s, 3H), 7,26 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,40 (t, 1H, J = 72 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 8,19 (s, 2H), 8,68 (brs, 1H), 9,66 (brs, 1H).

IR (KBr) 2920, 1651, 1524, 1463, 1391, 1278, 1194, 1105, 1005, 882, 815 cm⁻¹.

20 Los ejemplos 32 y 33 se sintetizaron utilizando condiciones de reacción similares al ejemplo 30, excepto por la utilización de cloruro de sulfonilo sustituido apropiado en lugar de cloruro de metansulfonilo.

Ejemplo 32

25 *N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-etansulfonamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida*

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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 y J = 2,1 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 73 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

Ejemplo 33

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

40 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,7 (s, 6H), 7,49 (dd, 1H, J = 8,7 Hz y 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.

Ejemplo 34

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

50 Se trató N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-amino-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (70 mg, 0,159 mmol) (producto intermedio 2) con cloruro de acetilo (22 mg, 0,299 mmol) en THF (10 ml) que contenía piridina (0,5 ml) a 0°C y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,0 h. El THF se evaporó y el residuo se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada, HCl 5% y agua. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de silicagel utilizando acetona-cloroformo 10% como eluyente a efectos de obtener 25 mg de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-acetamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida en forma de sólido blanco. Punto de fusión: 234°C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

60 IR (KBr) 3344, 2924, 1727, 1712, 1686, 1555, 1390, 1367, 1288, 1269, 1116, 1047, 822, 584 cm⁻¹.

Los ejemplos 35, 36, 37 y 40 se sintetizaron utilizando condiciones de reacción similares al ejemplo 34, excepto por la utilización de cloruro ácido sustituido apropiado en lugar de cloruro de acetilo.

65

ES 2 320 888 T3

Ejemplo 35

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

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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 y 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.

Ejemplo 36

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

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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.

Ejemplo 37

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

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 (t, 3H), 4,32 (q, 2H), 7,57 (t, 1H, J = 7,2 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.

Ejemplo 38

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

Se sintetizó por hidrólisis de *N*-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-etoxicarbonilcarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (ejemplo 37) utilizando hidróxido de potasio (3 eq.) en metanol.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,58 (t, 1H, J = 7,2 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).

Ejemplo 39

Sal sódica de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-hidroxycarbonilcarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

Se sintetizó a partir de *N*-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-hidroxycarbonilcarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (ejemplo 38) utilizando etóxido de sodio etanólico (2,0 eq.).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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 y 1,8 Hz), 8,21 (s, 2H), 9,08 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 10,08 (s, 1H).

Ejemplo 40

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

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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.

ES 2 320 888 T3

Ejemplo 41

N1-fenil-4-metoxi-8-acetamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

Etapa 1

N1-fenil-4-metoxi-8-nitro-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

Se hizo reaccionar cloruro de 4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furan-1-carboxilato (200 mg, 0,696 mmol) (procedente de la etapa 5a del producto intermedio 1) con anilina (2,0 eq.) en THF (10 ml) en presencia de diisopropiletilamina (3 eq.) a temperatura ambiente durante 16 h. La suspensión amarilla se filtró y el sólido obtenido se lavó con HCl 5% y agua a efectos de obtener 110 mg de N1-fenil-4-metoxi-8-nitro-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida en forma de sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

Etapa 2

N1-fenil-4-metoxi-8-amino-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

Se redujo N1-fenil-4-metoxi-8-nitro-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (100 mg) (procedente de la etapa 1) utilizando níquel Raney (100 mg) en metanol (40 ml) y DMF (10 ml) en presencia de hidracina hidrato (0,5 ml) bajo reflujo suave durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se trituró con agua a efectos de obtener un sólido que se filtró en seco a efectos de obtener el producto en forma de sólido blanco (90 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,15 (s, 3H), 5,03 (brs, 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).

Etapa 3

N1-fenil-4-metoxi-8-acetamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

Se trató N1-fenil-4-metoxi-8-amino-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (69 mg, 0,207 mmol) (etapa 2) con cloruro de acetilo (1,1 eq.) en THF (10 ml) que contenía piridina (1,1 eq.) a 0°C y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El THF se evaporó y el residuo se lavó con etanol a efectos de obtener 40 mg de N1-fenil-4-metoxi-8-acetamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida en forma de sólido blanco. Punto de fusión: 252°C.

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

¹H RMN (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 y 2,7 Hz), 8,37 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 10,10 (s, 1H), 10,50 (s, 1H).

Ejemplo 42

N1-(4-metoxifenil)-4-metoxi-8-acetamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

Etapa 1

N1-(4-metoxifenil)-4-metoxi-8-nitro-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

Se hizo reaccionar cloruro de 4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furan-1-carboxilato (200 mg, 0,696 mmol) (procedente de la etapa 5a del producto intermedio 1) se hizo reaccionar con 4-metoxianilina (2,0 eq.) en THF (10 ml) en presencia de diisopropiletilamina (3 eq.) a temperatura ambiente durante 16 h. La suspensión amarilla se filtró y el sólido obtenido se lavó con HCl 5% y agua a efectos de obtener 153 mg de N1-(4-metoxifenil)-4-metoxi-8-nitro-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida en forma de sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

ES 2 320 888 T3

Etapa 2

N1-(4-metoxifenil)-4-metoxi-8-amino-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

Se redujo N1-(4-metoxifenil)-4-metoxi-8-nitro-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (140 mg) (procedente de la etapa 1) utilizando níquel Raney (100 mg) en metanol (40 ml) y DMF (10 ml) en presencia de hidracina hidrato (1,0 ml) bajo reflujo suave durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se trituro con agua a efectos de obtener un sólido que se filtró en seco a efectos de obtener un producto en forma de sólido blanco (90 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,88 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 5,03 (brs, 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).

Etapa 3

1-(4-metoxifenil)-4-metoxi-8-acetamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

Se trató N1-(4-metoxifenil)-4-metoxi-8-amino-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (90 mg, 0,248 mmol) (etapa 2) con cloruro de acetilo (1,1 eq.) en THF (10 ml) que contenía piridina (1,1 eq.) a 0°C y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El THF se evaporó y el residuo se lavó con etanol a efectos de obtener 40 mg de N1-(4-metoxifenil)-4-metoxi-8-acetamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida en forma de sólido blanco. Punto de fusión: 285°C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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 y 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.

Ejemplo 43

N1-bencil-4-metoxi-8-acetamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

Etapa 1

N1-bencil-4-metoxi-8-nitro-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

El cloruro de 4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furan-1-carboxilato (200 mg, 0,696 mmol) (procedente de la etapa 5a del producto intermedio 1) se hizo reaccionar con bencilamina (2,0 eq.) en THF (10 ml) en presencia de diisopropilietilamina (3,0 eq.) a temperatura ambiente durante 16 h. La suspensión se filtró y el sólido obtenido se lavó con HCl 5% y agua a efectos de obtener 170 mg de N1-bencil-4-metoxi-8-nitro-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida en forma de sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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 y 2,4 Hz), 9,14 (brt, 1H), 9,58 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

Etapa 2

N1-bencil-4-metoxi-8-amino-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

Se suspendieron N1-bencil-4-metoxi-8-nitro-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (125 mg, 0,33 mmol) (procedente de la etapa 1) y hierro en polvo (56 mg, 1,0 mmol) en etanol acuoso al 50% (10 ml) y se refluieron durante 10 min. A esto se añadió una solución de HCl concentrado (7 µl en 5 ml de etanol acuoso al 50%) y se refluó durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró en caliente a través de celite y el filtrado se basificó con KOH etanólico al 15%, se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se trituro con agua, a efectos de obtener un sólido que se filtró en seco a efectos de obtener el producto en forma de sólido blanco (90 mg). Punto de fusión: 228°C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,99 (s, 3H), 4,57 (d, 2H), 4,97 (brs, 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).

Etapa 3

N1-bencil-4-metoxi-8-acetamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

Se trató N1-bencil-4-metoxi-8-amino-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (80 mg, 0,23 mmol) (etapa 2) con cloruro de acetilo (1,1 eq.) en THF (10 ml) que contenía piridina (1,0 eq.) a 0°C y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró.

ES 2 320 888 T3

El residuo se trituró con etanol a efectos de obtener 63 mg de N1-bencil-4-metoxi-8-acetamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida en forma de sólido blanco. Punto de fusión: 264-265°C.

¹H RMN (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 y 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.

10 Ejemplo 44

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

15 Se suspendió N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-amino-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (100 mg, 0,249 mmol) (producto intermedio 1) en THF (2 ml), seguido de adición de piridina (29 mg, 0,37 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min., seguido de la adición de solución de isotiocianato de etilo (32 mg, 0,374 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3-4 días. El THF se evaporó y el residuo se agitó en agua (5 ml). Tras la filtración, el sólido obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de silicagel utilizando acetona-cloroformo 15% como eluyente a efectos de obtener 40 mg de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(etilaminotiocarboxamido)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida en forma de sólido blanco. Punto de fusión: 260°C.

25 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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.

30 Ejemplo 45

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

35 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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.

40 Ejemplo 46

N1-(pirid-3-il)-4-metoxi-8-acetamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

45 Etapa 1

N1-(pirid-3-il)-4-metoxi-8-nitro-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

50 Se hizo reaccionar cloruro de 4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furan-1-carboxilato (600 mg, 1,92 mmol) (procedente de la etapa 5a del producto intermedio 1) se hizo reaccionar con 3-aminopiridina (1,1 eq.) en THF (20 ml) en presencia de diisopropiletilamina (0,5 ml) a temperatura ambiente durante 12 h. La suspensión se filtró y el sólido obtenido se lavó con HCl 5% y agua a efectos de obtener 500 mg de N1-(pirid-3-il)-4-metoxi-8-nitro-8-nitro-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida en forma de sólido blanco.

55 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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 y 2,7 Hz), 8,95 (s, 1H), 9,37 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 10,77 (s, 1H).

60 Etapa 2

N1-(pirid-3-il)-4-metoxi-8-amino-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

65 N1-(pirid-3-il)-4-metoxi-8-nitro-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (500 mg) (procedente de la etapa 1) se redujo utilizando níquel Raney (150 mg) (30% p/p de suspensión acuosa) en metanol (10 ml) en presencia de hidracina hidrato (0,32 ml) bajo reflujo suave durante 4 h.

ES 2 320 888 T3

La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se trituro con agua, a efectos de obtener un sólido que se filtró en seco a efectos de obtener el producto en forma de sólido blanco (300 mg).

Etapa 3

N1-(pirid-3-il)-4-metoxi-8-acetamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

Se trató N1-(pirid-3-il)-4-metoxi-8-amino-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (100 mg, 0,30 mmol) (etapa 2) con cloruro de acetilo (1,1 eq.) en THF (10 ml) que contenía piridina (1,1 eq) a 0°C y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El THF se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de silicagel utilizando acetona-cloroformo 25% como eluyente a efectos de obtener 6 mg de N1-(pirid-3-il)-4-metoxi-8-acetamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida en forma de sólido blanco. Punto de fusión: > 250°C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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.

Ejemplo 47

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

Se suspendió N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (0,215 mg, 0,49 mmol) (ejemplo 4) en diclorometano. A esta mezcla de reacción se añadieron 0,507 mg (2,9 mmol) de ácido metacoloroperbenzoico (50%) y la mezcla de reacción se reflujo durante 3 horas y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas.

El diclorometano se eliminó al vacío y el compuesto crudo se purificó a través de una columna de silicagel a efectos de obtener 0,066 mg (30%) del N-óxido.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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.

Masa: (M+H) = 460,1.

Ejemplo 48

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

Se sintetizó utilizando condiciones de reacción similares a las de la preparación del ejemplo 47, excepto porque se empezó por N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-metansulfonamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (0,2 mg, 4 mmol) (ejemplo 1) en lugar de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (ejemplo 4).

Rendimiento = 0,04 mg (19%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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.

Masa: (M+H) = 496,1.

Ejemplo 49

N-(pirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

Una solución de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (60 mg) (ejemplo 4) e hidróxido de amonio acuoso 25-28% (3 ml) en THF (35 ml) se hidrogenó a 50 psi utilizando Pd/C 10% (60 mg) durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró.

ES 2 320 888 T3

El residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidrido y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de silicagel utilizando metanol 2-10% en DCM como eluyente a efectos de obtener 21 mg (42%) de N-(pirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida en forma de sólido blanco. Punto de fusión: 267-268°C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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 y 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

Ejemplo 50

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-etoxi-2-oxo-etytaminocarbonilamino)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

Se disolvió N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-fenoxicarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (ejemplo 17) (100 mg, 0,19 mmol), en DMSO (2,0 ml) y se añadió lentamente una solución de hidrócloruro de éster etilo de glicina (26 mg, 0,19 mmol) y trietilamina (1,0 ml) en DMSO (2,0 ml) a la solución anterior. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua/hielo (25 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 5%. El sólido que se separó como resultado se filtró, se secó y se purificó por cromatografía en columna de silicagel utilizando metanol al 5% en cloroformo como eluyente a efectos de obtener 30 mg de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-etoxi-2-oxo-etilaminocarbonilamino)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida en forma de sólido blanco. Punto de fusión: > 250°C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 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.

Ejemplo 51

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

Se hidrolizó N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-etoxi-2-oxo-etilaminocarbonilamino)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (ejemplo 50) (150 mg, 0,28 mmol) utilizando hidróxido de potasio (2 eq.) en 3 ml de agua y 3 ml de metanol durante 30 min a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró y se lavó con metanol a efectos de obtener el producto en forma de sólido blanco (50 mg). Punto de fusión: > 250°C.

¹H RMN (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 (brs, 1H).

IR (KBr) 3322, 3138, 2936, 1740, 1657, 1638, 1567, 1522, 1394, 1293, 1218, 1198, 1098, 1024, 910, 886, 806, 721 cm⁻¹.

Ejemplo 52

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-etoxi-2-oxo-etilamino)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

Se suspendió N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-aminodibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (500 mg, 1,24 mmol) en etanol y se añadió a la suspensión una solución al 50% de glioxalato de etilo en tolueno (384 mg, 3,72 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó a 40 psi en presencia de níquel Raney preactivado (50% p/p) durante 24 h-48 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna de silicagel (100-200) utilizando metanol 0,5% en diclorometano a efectos de obtener el compuesto en forma de sólido amarillo pálido (180 mg). Punto de fusión: > 270°C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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 y 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.

ES 2 320 888 T3

Ejemplo 53

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

Se hidrolizó N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-etoxi-2-oxo-etilamino)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (ejemplo 52) (100 mg, 0,204 mmol) utilizando hidróxido de potasio (5 eq.) en 3 ml de agua y 3 ml de metanol durante 12 h a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró y se lavó con etanol a efectos de obtener el producto en forma de sólido amarillo pálido (50 mg). Punto de fusión: > 260°C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,77 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 6,88 (dd, 1H, J = 9,0 y 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.

Ejemplo 54

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

Se suspendió N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-amino-9H-4-carbazolcarboxamida (75 mg, 0,00018 mol) THF (5 ml) y se añadió piridina (28 mg, 0,00036 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución obtenida se añadió una solución de cloruro de acetilo en THF seco (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El THF se evaporó y el sólido se lavó con agua a efectos de obtener un sólido crudo que se sometió a cromatografía de columna utilizando metanol 10% en cloroformo a efectos de obtener N-3,5-dicloropirid-4-il-1-metoxi-9-metil-6-acetamido-9H-4-carbazolcarboxamida (20 mg). Punto de fusión > 250°C.

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

¹H RMN (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 y 2,4 Hz), 8,31 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,78 (s, 2H), 9,89 (s, 1H), 10,67 (s, 1H).

Ejemplo 55

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

Se suspendió N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-amino-9H-4-carbazolcarboxamida (75 mg, 0,00018 mol) en THF (5 ml) y se añadió piridina (28 mg, 0,00036 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución obtenida se añadió una solución de cloruro de metansulfonilo (30 mg, 0,00027 mol) en THF seco (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El THF se evaporó y el sólido se lavó con agua a efectos de obtener un sólido crudo que se sometió a cromatografía de columna utilizando metanol 10% en cloroformo a efectos de obtener N-3,5-dicloropirid-4-il-1-metoxi-9-metil-6-metansulfon-amido-9H-4-carbazolcarboxamida (20 mg). Punto de fusión > 250°C.

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

¹H RMN (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 y 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).

Ejemplo 56

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

Se suspendió N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-amino-9H-4-carbazolcarboxamida (75 mg, 0,00018 mol) en THF (5 ml) y se añadió piridina (28 mg, 0,00036 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución obtenida se añadió una solución de cloruro de etansulfonilo (34 mg, 0,00027 mol) en THF seco (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El THF se evaporó y el sólido se lavó con agua a efectos de obtener un sólido crudo que se sometió a cromatografía de columna utilizando metanol 10% en cloroformo a efectos de obtener N-3,5-dicloropirid-4-il-1-metoxi-9-metil-6-etansulfonamido-9H-4-carbazolcarboxamida (20 mg). Punto de fusión > 250°C.

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

¹H RMN (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 y 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).

ES 2 320 888 T3

Ejemplo 57

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

5 Se suspendió N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-amino-9H-4-carbazolcarboxamida (75 mg, 0,00018 mol) en THF (5 ml) y se añadió piridina (28 mg, 0,00036 mol), y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución obtenida se añadió una solución de cloruro de propionilo (24 mg, 0,00027) en THF seco (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El THF se evaporó y el sólido se lavó con agua a efectos de obtener sólido
10 crudo que se sometió a cromatografía de columna utilizando metanol 10% en cloroformo a efectos de obtener N-3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-propionamido-9H-4-carbazolcarboxamida (20 mg).

Punto de fusión > 250°C.

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

15 ¹H RMN (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 y 2,4 Hz), 8,33 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,77 (s, 2H), 9,82 (s, 1H), 10,66 (s, 1H).

20 Ejemplo 58

Sal disódica de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metansulfonamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

25 Se sintetizó a partir de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metansulfonamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (ejemplo 30) utilizando etóxido de sodio etanólico.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,53 (s, 3H), 7,06 (dd, 1H, J = 8,7 y 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).

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

Ejemplo 59

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-6-acetamido-dibenzo[b,d]tiofen-4-carboxamida

Etapa 1

40 *3-nitro-4-(2-metoxi-tiofenoxi)-acetofenona*

A una suspensión agitada de fluoruro de potasio (2,48 mg, 0,04286 mol) en DMSO seco (10 ml) se añadió una solución de 2-metoxitiofenol (5 mg, 0,0357 mol) en DMSO (10 ml). Se añadió una solución de 4-fluoro-3-nitro-acetofenona (7,88 mg, 0,04286 mol) en DMSO (10 ml) a la suspensión anterior y la mezcla de reacción se agitó a 70-
45 80°C bajo nitrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los contenidos se vertieron en agua (150 ml) y se agitaron durante 15 minutos. A continuación, el sólido de color amarillo pálido se filtró y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada seguida por agua y se secó al vacío. El compuesto se obtuvo en forma de sólido amarillo pálido (8,1 mg). Punto de fusión: 136-138°C.

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

¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 2,59 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,86 (d, 1 H, 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).

55 Etapa 2

3-amino-4-(2-metoxi-tiofenoxi)-acetofenona

60 A la solución de 3-nitro-4-(2-metoxi-tiofenoxi)-acetofenona (8 mg, 0,02631 mol) en metanol, se añadió níquel Raney (50%). A continuación, se aplicaron 4-5 kg/cm² de presión de hidrógeno durante 7 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite a efectos de eliminar el níquel Raney. El filtrado se concentró. El aceite denso obtenido (5,12) se utilizó en la siguiente etapa.

65 IR (KBr): 2958, 2922, 2852, 1682, 1557, 1465, 1420, 1261, 1092, 1021, 803, 757 cm⁻¹.

¹H RMN (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).

ES 2 320 888 T3

Etapa 3

1-metoxi-6-acetilodibenzo[b,d]tiofeno

Se disolvió 3-amino-4-(2-metoxi-tiofenoxi)-acetofenona (5 mg, 0,01824 mol) en HCl 1:1 (50 ml). La mezcla de reacción se enfrió por debajo de 5°C. A esta mezcla de reacción se añadió lentamente nitrito de sodio (1,88 mg, 0,02736 mol) manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Tras la adición, la reacción se agitó durante 30 minutos por debajo de 5°C. A continuación se le añadió fluoroborato de sodio (3,97 mg, 0,03648 mol) y se agitó durante otros 30 minutos a 5°C y por debajo de estos 5°C. A continuación, la solución diazotizada anterior se añadió a la solución agitada de óxido de cobre (I) (5,21 mg, 0,03648 mol) en ácido sulfúrico 0,1 N (1.800 ml) a 35-40°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15-30 minutos. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la misma se filtró a efectos de eliminar el compuesto inorgánico. A continuación, el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). El volumen orgánico se lavó con agua seguido de salmuera, y a continuación se concentró al vacío. Se obtuvo un sólido de color marrón (3,6 mg). Punto de fusión: 136-138°C.

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

¹H RMN (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).

Etapa 4

Preparación de oxima

Se suspendió 1-metoxi-6-acetilo-dibenzo[b,d]tiofeno (3,5 mg, 0,01286 mol) en metanol (30 ml), al que se añadió hidrócloruro de hidroxilamina (1,78 mg, 0,02573 mol), hidróxido de sodio (1,029 mg, 0,02573 mol) y agua. A continuación, la mezcla de reacción completa se reflujo durante 6-7 h. A continuación se extrajo el metanol por destilación al vacío. A continuación, se añadió agua a la masa de reacción. El sólido de color blanco obtenido se filtró y se secó al vacío (2,7 mg). Punto de fusión: 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 RMN (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).

Etapa 5

1-metoxi-6-acetamido-dibenzo[b,d]tiofeno

La oxima (2,7 mg, 0,00992 mol) se disolvió en THF seco. A continuación, se añadió cloruro de tionilo (3,54 g, 0,02977 mol) a 25°C y la solución se agitó durante 30 minutos. La masa de reacción se vertió sobre agua helada. El sólido de color rojo obtenido se filtró y se lavó con agua. Dicho sólido se purificó por cromatografía de columna de silicagel (100-200) utilizando acetato de etilo 20% en cloroformo. Rendimiento: 1,5 mg. Punto de fusión: se descompone a 170-174°C

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

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

Etapa 6

1-metoxi-6-acetamido-dibenzo[b,d]tiofen-4-carbaldehído

Se suspendió 1-metoxi-6-acetamido-dibenzo[b,d]tiofeno (1,5 mg, 0,0055 mol) en diclorometano (25 ml) y la solución se enfrió a -10°C. A esta solución se añadió cloruro de estaño (IV) (7,3 mg, 0,0275 mol) todo de golpe a -10°C bajo atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición gota a gota de una solución de diclorometilmetil éter (0,948 mg, 0,008 mol) en diclorometano (5 ml) a -10°C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente bajo agitación durante 30 min. Se añadió agua fría (20 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con diclorometano (25 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidrido. La capa orgánica se concentró al vacío a efectos de obtener el producto crudo, un sólido marrón pegajoso (800 mg). Punto de fusión: 247-250°C.

ES 2 320 888 T3

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

^1H RMN (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).

Etapa 7

10 *Ácido 1-metoxi-6-acetamido-dibenzo[b,d]tiofen-4-carboxílico*

A una solución de 1-metoxi-6-acetamido-dibenzo[b,d]tiofen-4-carbaldehído (800 mg, 0,00266 mol) en THF (15 ml) y agua (2 ml) se añadió ácido sulfámico (387 mg, 0,004 mmol) bajo agitación a 10°C. Se añadió una solución de clorito de sodio 80% (360 mg, 0,004 mmol) en agua (2,0 ml) gota a gota a la mezcla de reacción anterior durante un periodo de 5 min y se dejó en agitación a 10°C durante 30 min adicionales. Se añadió agua (150 ml) a efectos de obtener un precipitado que se filtró y se secó al vacío (350 mg). Punto de fusión: se descompone por encima de 275°C.

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

Etapa 8

25 *Preparación de anhídrido mixto*

Se disolvió ácido 1-metoxi-6-acetamido-dibenzo[b,d]tiofen-4-carboxílico (300 mg, 0,000949 mol) en DMF (10 ml) y la solución se enfrió a -20°C. Se añadieron cloroforniato de isobutilo (190 mg, 0,001423 mol) y diisopropil n-etilamina (244 mg, 0,0019 mol) a -20°C, y se agitó durante 10-12 h. La masa de reacción se vertió en agua (100 ml). El sólido obtenido se filtró y se secó al vacío (270 mg). Punto de fusión: 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 RMN (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, 1 H, J = 9 Hz), 8,15 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 8,81 (s, 1H), 10,2 (s, 1H).

Etapa 9

40 *N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-6-acetamido-dibenzo[b,d]tiofen-4-carboxamida*

A la solución agitada de anhídrido (270 mg, 0,000655 mol) y 4-amino-3,5-dicloropiridina (118 mg, 0,00072 mol) en DMF (10 ml), se añadió hidruro de sodio 60% (52 mg, 0,0013 mol) a -20°C. La reacción se mantuvo durante 30 minutos. La masa de reacción se vertió en agua (100 ml). El sólido obtenido se acidificó con HCl 10% y se filtró. El residuo se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada seguido de agua. El sólido se purificó mediante cromatografía de columna de silicagel (100-200) utilizando acetona 20% en cloroformo. (Rendimiento 12 mg). Punto de fusión: se descompone por encima de 275°C.

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

^1H RMN (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).

55 Ejemplo 60

Sal sódica de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-acetamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

Se sintetizó a partir de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-acetamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (ejemplo 34) utilizando etóxido de sodio etanólico (1,0 eq.) en THF/etanol.

^1H RMN (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).

Ejemplo 61

Sal sódica de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-fur-2-ilcarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida

Se sintetizó a partir de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-fur-2-il-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (ejemplo 40) utilizando etóxido de sodio etanólico (1,0 eq.) en THF/etanol.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

*Estudios in vitro**Inhibición de enzimas fosfodiesterasas (PDE4)*

En este ensayo, la enzima PDE4 convierte el [³H] cAMP en el correspondiente [³H]5'-AMP en proporción a la cantidad de PDE4 presente. A continuación, el [³H]5'-AMP se convirtió cuantitativamente en [³H] adenosina libre y fosfato mediante la acción del veneno de serpiente 5'-nucleotidasa. En consecuencia, la cantidad de [³H] adenosina liberada es proporcional a la actividad de PDE4.

El ensayo se llevó a cabo mediante una modificación del método de Thompson y Appleman (Biochemistry; 1971; 10; 311-316) y Schwartz y Passoneau (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1974; 71; 3844-3848), incorporándose ambas referencias en su totalidad en el presente documento, a 34°C. En una mezcla de reacción total de 200 µl, dicha mezcla de reacción contenía 12,5 mM de Tris, 5 mM de MgCl₂, 1 µM de cAMP (frío) y ³H de cAMP (0,1 uCi) (Amersham). Se prepararon soluciones madre de los compuestos que se pretendía investigar en DMSO en concentraciones tales que el contenido de DMSO en las muestras de ensayo no sobrepasaba el 0,05% en volumen a efectos de evitar afectar la actividad de PDE4. A continuación, se añadieron muestras de fármaco a la mezcla de reacción (25 µl/tubo). El ensayo se inició mediante la adición de mezcla de enzima (75 µl) y la mezcla se incubó durante 20 minutos a 34°C. La reacción se terminó haciendo hervir los tubos durante 2 min a 100°C en un baño de agua. Después de enfriar en hielo durante 5 minutos y de la adición de 50 µg/reacción de veneno de serpiente 5'-nucleotidasa de *Crotalus atrox*, se llevó a cabo de nuevo una incubación durante 20 min a 34°C. El sustrato sin reaccionar se separó de la (³H) adenosina por adición de Dowex AG 1-X8 (Biorad Lab), (400 µl), que se preequilibró (1:1:1) en agua y etanol. A continuación, la mezcla de reacción se mezcló vigorosamente, se colocó sobre hielo durante 15 minutos, se sometió a vórtice y se centrifugó a 14.000 rpm durante 2 min. Tras la centrifugación, se tomó una muestra del sobrenadante y se añadió a placas ópticas de 24 pocillos que contenían Scintillant (1 ml), y se mezclaron bien. A continuación, se determinó la radioactividad de las muestras en las placas en un Top Counter y se estimó la actividad de PDE4. La enzima PDE4 estaba presente en cantidades que proporcionaban < 30% de hidrólisis total del sustrato (condiciones de ensayo lineal).

Adicionalmente, la actividad de los compuestos se analizó frente a otras enzimas fosfodiesterasas, concretamente PDE 1 (dependiente de Ca²⁺/calmodulina), PDE 2 (estimulada por cGP), PDE 3 (inhibida por cGP), PDE 5 (específica de cGP) y PDE 6 (específica de cGP, fotorreceptora).

Los resultados se expresaron en porcentaje de inhibición (IC₅₀) en concentraciones nM. Los valores de IC₅₀ se determinaron a partir de las curvas de concentración mediante análisis de regresión no lineal.

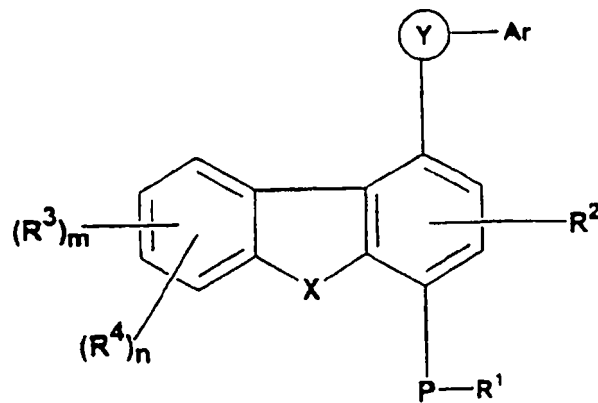
(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 320 888 T3

Ejemplo n°	IC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ (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	-
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	-

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (1)



(1)

en el que:

R^1 , R^2 y R^3 pueden ser idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente para cada caso de entre los grupos que consisten en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, nitro, -OH, ciano, formilo, acetilo, halógeno, grupos protectores, -C(O)- R^a , -C(O)O- R^a , -C(O)NR ^{a} R ^{a} , -S(O) $_q$ - R^a , -S(O) $_q$ -NR ^{a} R ^{a} , -NR ^{a} R ^{a} , -OR ^{a} , -SR ^{a} o, cuando existen dos sustituyentes R^3 orto entre sí, se pueden unir para formar un anillo saturado o insaturado de 3-7 miembros, que opcionalmente puede incluir hasta dos heteroátomos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre O, NR ^{a} o S;

en el que R^4 es -NR ^{5} R ^{6} ; en el que R^5 y R^6 pueden ser idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente de entre los grupos que consisten en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, nitro, -OH, ciano, halógeno, -C(O)- R^a , -C(O)O- R^a , -C(O)NR ^{a} R ^{a} , -S(O) $_q$ - R^a , S(O) $_q$ -NR ^{a} R ^{a} , -C(=NR ^{a})- R^a , -C(=NR ^{a})-NR ^{a} R ^{a} , -C(=S)-NR ^{a} R ^{a} , -C(=S)- R^a , -N=C(R ^{a} R ^{a}), -NR ^{a} R ^{a} , -OR ^{a} , -SR ^{a} , grupos protectores o R^5 y R^6 entre sí se pueden unir para formar un anillo saturado o insaturado de 3-7 miembros, que opcionalmente puede incluir hasta dos heteroátomos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre O, NR ^{a} o S;

Ar se selecciona entre el grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido y anillo heteroarilo sustituido o no sustituido;

X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S(O) $_q$ y NR ^{a} ;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)NR ^{7} , -NR ^{7} S(O) $_q$, -S(O) $_q$ NR ^{7} y -NR ^{7} C(O);

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, -OR ^{a} , arilo sustituido o no sustituido, y anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

en el que P se selecciona entre el grupo que consiste en O y S;

en el que m representa 0-3;

en el que n representa 1-4;

en el que q representa 0, 1 ó 2;

con la condición de que R^4 no sea NH $_2$

en el que R^a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo

ES 2 320 888 T3

sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, nitro, -OH, ciano, formilo, acetilo, halógeno, 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 ó -SR^a;

en el que:

el término “alquilo” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que presenta de uno a ocho átomos de carbono, y que está enlazado al resto de la molécula mediante un enlace sencillo;

el término “alquenilo” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene un enlace doble carbono-carbono y que puede ser una cadena lineal o ramificada que tiene entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10 átomos de carbono;

el término “alquinilo” se refiere a radicales hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que presentan, como mínimo, un enlace triple carbono-carbono, y que presentan entre aproximadamente 2 y 12 átomos de carbono;

el término “alcoxi” se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, enlazado a través de un enlace de oxígeno al resto de la molécula;

el término “alquilcarbonilo” se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, enlazado a través de un enlace carbonilo al resto de la molécula;

el término “alcoxycarbonilo” se refiere a un grupo alcoxi, tal como se ha definido anteriormente, enlazado a través de un enlace carbonilo al resto de la molécula;

el término “alquilcarboniloxi” se refiere a un grupo alquilcarbonilo, tal como se ha definido anteriormente, enlazado a través de un enlace de oxígeno al resto de la molécula;

el término “alquilamino” se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, enlazado a través de un enlace amino al resto de la molécula;

el término “cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillo no aromático monocíclico o multicíclico con aproximadamente 3 a 12 átomos de carbono;

el término “cicloalquilalquilo” se refiere a radicales que contienen un anillo cíclico y contienen entre aproximadamente 3 y 8 átomos de carbono directamente enlazados al grupo alquilo, que a continuación se enlazan a la estructura principal por cualquier carbono del grupo alquilo, lo que resulta en la formación de una estructura estable;

el término “cicloalquenilo” se refiere a radicales que contienen un anillo cíclico que contienen entre aproximadamente 3 y 8 átomos de carbono con, como mínimo, un enlace doble carbono-carbono;

el término “arilo” se refiere a radicales aromáticos que presentan entre 6 y 14 átomos de carbono;

el término “arilalquilo” se refiere a un grupo arilo, tal como se ha definido anteriormente, enlazado directamente a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente;

el término “anillo heterocíclico” se refiere a un radical estable con anillo de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre;

el término “heteroarilo” se refiere a un radical de anillo heterocíclico, tal como se ha definido anteriormente;

el término “heteroarilalquilo” se refiere a un radical de anillo heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente, enlazado directamente a un grupo alquilo;

el término “heterociclilo” se refiere a un radical de anillo heterocíclico, tal como se ha definido anteriormente;

el término “heterociclilalquilo” se refiere a un radical de anillo heterocíclico, tal como se ha definido anteriormente, enlazado directamente a un grupo alquilo;

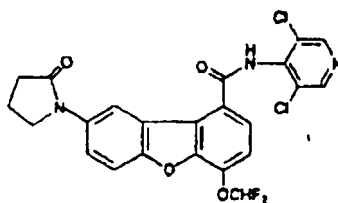
el término “anillo cíclico” se refiere a un anillo que contiene 3-10 átomos de carbono;

el término “halógeno” se refiere a radicales de flúor, cloro, bromo y yodo; y

en el que los sustituyentes en el “alquilo sustituido”, “alcoxi sustituido”, “alquenilo sustituido”, “alquinilo sustituido”, “cicloalquilo sustituido”, “cicloalquilalquilo sustituido”, “ciclocalquenilo sustituido”, “arilalquilo sustituido”, “arilo sustituido”, “anillo heterocíclico sustituido”, “anillo heteroarilo sustituido”, “heteroarilalquilo sustituido”, “anillo heterociclilalquilo sustituido”, “amino sustituido”, “alcoxycarbonilo sustituido”, “anillo cíclico sustituido”, “alquil-

carbonilo sustituido" y "alquilcarboniloxi sustituido" son idénticos o diferentes, siendo uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo, alcoxilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, amino, arilo, heteroarilo, "anillo heterociclilalquilo", heteroarilalquilo, anillo heterocíclico, guanidina, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)NR^xR^y, -C(O)ONR^xR^y, -NR^xCONR^yR^z, -N(R^x)SOR^y, -N(R^x)SO₂R^y, -(=N-N(R^x)R^y), -NR^xC(O)OR^y, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(S)R^y, -NR^xC(S)NR^yR^z, -SONR^xR^y, -SO₂NR^xR^y, -OR^x, -OR^xC(O)NR^yR^z, -OR^xC(O)OR^y, -OC(O)R^x, OC(O)NR^xR^y, -R^xNR^yC(O)R^z, -R^xOR^y, -R^xC(O)OR^y, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xC(O)R^x, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, -ONO₂, en el que R^x, R^y y R^z en cada uno de los grupos anteriores puede ser átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, amino, arilo, heteroarilo, "anillo heterociclilalquilo", heteroarilalquilo, anillo heterocíclico;

y sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas que los contienen a ellos o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la condición de que no se incluya la siguiente estructura:



2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que Ar es fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, pirimidina opcionalmente sustituida, piridilo opcionalmente sustituido seleccionado entre 4-piridilo, 3-piridilo y 2-piridilo, o piridil-N-óxido opcionalmente sustituido seleccionado entre 4-piridil-N-óxido, 3-piridil-N-óxido y 2-piridil-N-óxido, en el que los sustituyentes opcionales (uno o más) pueden ser idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente entre los grupos que consisten en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, carboxilo, trifluoroalquilo, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquilcarboniloxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, o alquilamino monosustituido o disustituido o no sustituido.

3. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R¹ es alquilo no sustituido.

4. Compuesto, según la reivindicación 3, en el que R¹ es metilo.

5. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R¹ es alquilo sustituido.

6. Compuesto, según la reivindicación 5, en el que R¹ es -CHF₂.

7. Compuesto, según las reivindicaciones 1-5 ó 6, en el que P es O.

8. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y N-CH₃.

9. Compuesto, según la reivindicación 8, en el que X = O.

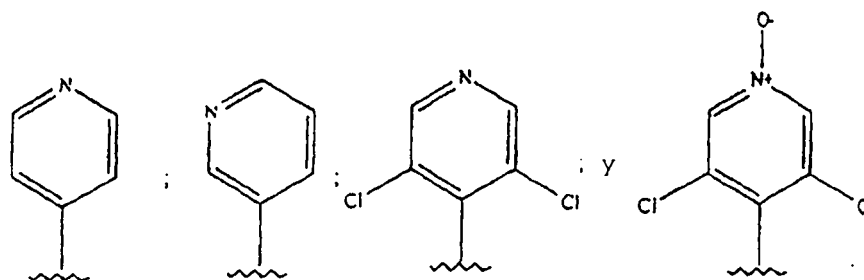
10. Compuesto, según las reivindicaciones 1-8 ó 9, en el que Y es -C(O)NH.

11. Compuesto, según las reivindicaciones 1-9 ó 10, en el que Ar se selecciona entre el grupo que consiste en 4-piridilo sustituido o no sustituido; 4-piridil-N-óxido sustituido o no sustituido; 3-piridilo sustituido o no sustituido.

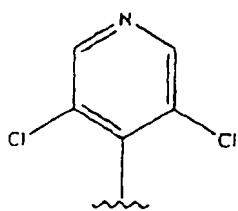
12. Compuesto, según la reivindicación 11, en el que dicho sustituyente es halógeno.

13. Compuesto, según la reivindicación 12, en el que dicho halógeno es cloro.

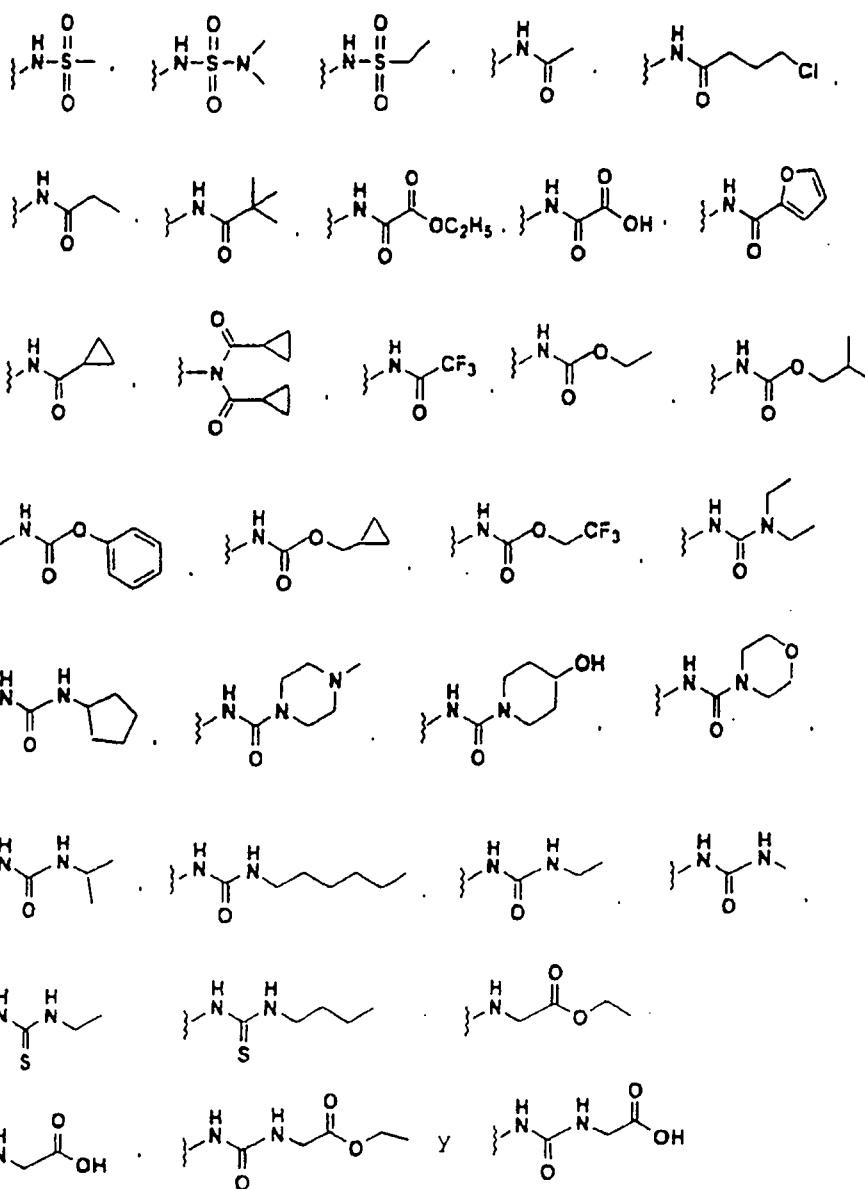
14. Compuesto, según la reivindicación 11, en el que Ar se selecciona entre el grupo que consiste en:



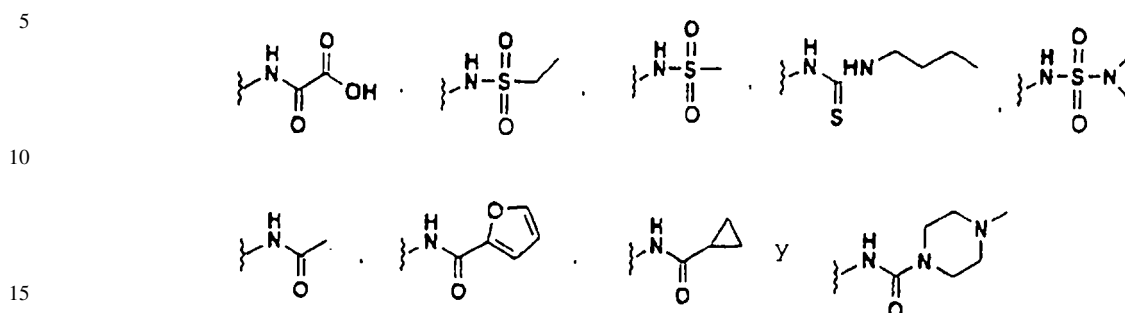
15. Compuesto, según la reivindicación 14, en el que Ar es



16. Compuesto, según las reivindicaciones 1-14 ó 15, en el que $m = 0$, $n = 1$ y R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en:



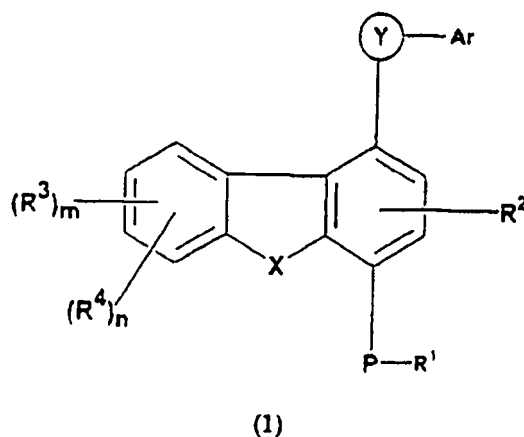
17. Compuesto, según la reivindicación 16, en el que $m = 0$, $n = 1$ y R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en:



18. Compuesto, según la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(N,N-dimetilsulfonamido)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(etansulfonamido)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamida-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(3-cloropropilcarboxamido)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-etil-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-t-butil-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-etoxicarbonil-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-hidroxycarbonil-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, sal sádica de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-hidroxycarbonil-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(fur-2-il-carboxamido)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(ciclopropilcarbonilamino)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(N,N-diciclopropilcarbonilamino)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-trifluoroacetamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-etoxicarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-isobutylloxycarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-fenoxycarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-ciclopropilmetoxycarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-trifluorometilmetoxycarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-N,N-dietilaminocarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-ciclopentilaminocarboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(N-metilpiperazin-4-il-carboxamido)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, hidrocloreuro de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(N-metilpiperazin-4-il-carboxamido)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(4-hidroxipiperidin-1-il-carboxamido)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(morfol-4-il-carboxamido)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-isopropilamino-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-n-hexilamino-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-etilamino-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-metilamino-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metansulfonamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, sal sódica de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metansulfonamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-etansulfonamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-N,N-dimetilaminosulfonamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-acetamida-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-(1-cloropropilcarboxamido)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-ciclopropil-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-etoxicarbonil-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-hidroxycarbonil-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, sal disódica de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-hidroxycarbonil-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-fur-2-il-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N1-fenil-4-metoxi-8-acetamida-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N1-(4-metoxifenil)-4-metoxi-8-acetamida-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N1-bencil-4-metoxi-8-acetamida-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(etilaminotiocarboxamido)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(n-butilaminotiocarboxamido)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N1-(pirid-3-il)-4-metoxi-8-acetamida-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamida-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida-N-óxido, N-(pirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamida-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-etoxi-2-oxo-etilaminocarbonilamino)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-hidroxi-2-oxo-etilaminocarbonilamino)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-etoxi-2-oxo-etilamino)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-hidroxi-2-oxo-etilamino)-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-acetamida-9H-4-carbazolcarboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-metansulfonamido-9H-4-carbazolcarboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-etansulfonamido-9H-4-carbazolcarboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-propionamido-9H-4-carbazolcarboxamida, sal disódica de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metansulfonamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-me-

toxi-6-acetamida-dibenzo[b,d]tiofen-4-carboxamida, sal sódica de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-acetamida-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, sal sódica de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-fur-2-il-carboxamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, según resulte apropiado.

19. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (1)



en el que:

R^1 , R^2 y R^3 pueden ser idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente para cada caso de entre los grupos que consisten en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, nitro, -OH, ciano, formilo, acetilo, halógeno, grupos protectores, -C(O)- R^a , -C(O)O- R^a , -C(O)NR ^{a} R ^{a} , -S(O) $_q$ - R^a , -S(O) $_q$ -NR ^{a} R ^{a} , -NR ^{a} R ^{a} , -OR ^{a} , -SR ^{a} o, cuando existen dos sustituyentes R^3 orto entre sí, se pueden unir para formar un anillo saturado o insaturado de 3-7 miembros, que opcionalmente puede incluir hasta dos heteroátomos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre O, NR ^{a} o S;

en el que R^4 es -NR ^{5} R ^{6} ; en el que R^5 y R^6 pueden ser idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente de entre los grupos que consisten en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, nitro, -OH, ciano, halógeno, -C(O)- R^a , -C(O)O- R^a , -C(O)NR ^{a} R ^{a} , -S(O) $_q$ - R^a , S(O) $_q$ -NR ^{a} R ^{a} , -C(=NR ^{a})- R^a , -C(=NR ^{a})-NR ^{a} R ^{a} , -C(=S)-NR ^{a} R ^{a} , -C(=S)- R^a , -N=C(R ^{a} R ^{a}), -NR ^{a} R ^{a} , -OR ^{a} , -SR ^{a} , grupos protectores o R^5 y R^6 entre sí se pueden unir para formar un anillo saturado o insaturado de 3-7 miembros, que opcionalmente puede incluir hasta dos heteroátomos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre O, NR ^{a} o S;

Ar se selecciona entre el grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido y anillo heteroarilo sustituido o no sustituido;

X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S(O) $_q$ y NR ^{a} ;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)NR ^{7} , -NR ^{7} S(O) $_q$, -S(O) $_q$ NR ^{7} y -NR ^{7} C(O);

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, -OR ^{a} , arilo sustituido o no sustituido, y anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

en el que P se selecciona entre el grupo que consiste en O y S;

en el que m representa 0-3;

en el que n representa 1-4;

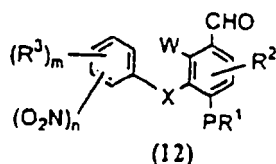
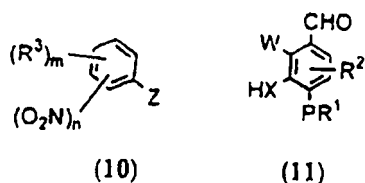
en el que q representa 0, 1 ó 2;

con la condición de que R^4 no sea NH $_2$

en el que R^a es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, nitro, -OH, ciano, formilo, acetilo, halógeno, grupos protectores, -C(O)- R^a , -C(O)-O- R^a , -C(O)NR ^{a} R ^{a} , -S(O) $_q$ - R^a , -S(O) $_q$ -NR ^{a} R ^{a} , -NR ^{a} R ^{a} , -OR ^{a} o O-SR ^{a} ;

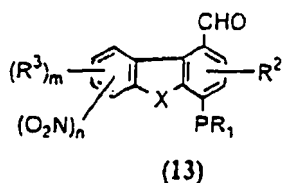
y sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas que los contienen a ellos o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (10) con un compuesto de fórmula general (11) en presencia de una base,

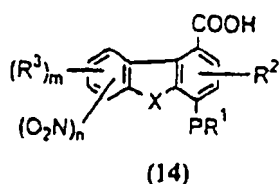


en los que Z es un halógeno, en los que W es un halógeno, a efectos de obtener el producto intermedio de fórmula general (12);

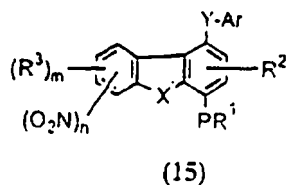
b) ciclar el producto intermedio de fórmula general (12) utilizando un reactivo seleccionado entre el grupo que consiste en acetato de paladio en DMF o ácido acético glacial, catalizador de níquel en piridina o DMF, y tetrakis(trifenilfosfin)paladio en DMF, hasta obtener el producto intermedio tricíclico de fórmula general (13),



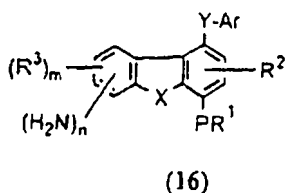
c) oxidar el producto intermedio tricíclico de fórmula general (13) hasta obtener el producto intermedio de fórmula general (14), utilizando clorito de sodio o permanganato de potasio;



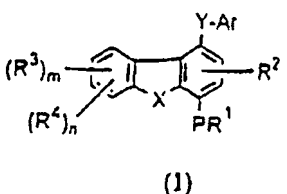
d) convertir el producto intermedio de fórmula general (14) en el producto intermedio de fórmula general (15), en el que Y es -CONR⁷, haciendo reaccionar un ácido carboxílico activado seleccionado entre el grupo que consiste en haluro ácido, anhídrido mixto y producto intermedio de éster activo de fórmula general (14) con las aril o heteroaril aminas (ArNHR⁷) opcionalmente sustituidas en condiciones básicas,



e) reducir el producto intermedio de fórmula general (15) al producto intermedio de fórmula general (16),

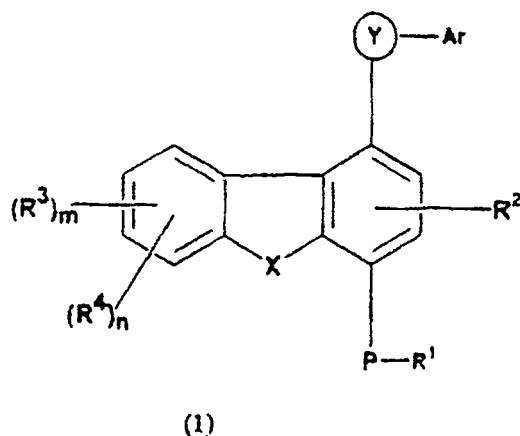


f) convertir el producto intermedio de fórmula general (16) en el compuesto deseado de fórmula general (1), en el que Y es -CONR⁷, y R⁴ es -NR⁵R⁶,



g) y opcionalmente convertir los compuestos de fórmula general (1) en las sales y/o los N-óxidos correspondientes.

20. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (1)



en el que:

R¹, R² y R³ pueden ser idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente para cada caso de entre los grupos que consisten en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, nitro, -OH, ciano, formilo, acetilo, halógeno, 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 o, cuando existen dos sustituyentes R³

orto entre sí, se pueden unir para formar un anillo saturado o insaturado de 3-7 miembros, que opcionalmente puede incluir hasta dos heteroátomos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre O, NR^a o S;

5 en el que R⁴ es -NR⁵R⁶; en el que R⁵ y R⁶ pueden ser idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente de entre los grupos que consisten en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, nitro, -OH, ciano, halógeno, -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 o R⁵ y R⁶ entre sí se pueden unir para formar un anillo saturado o insaturado de 3-7 miembros, que opcionalmente puede incluir hasta dos heteroátomos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre O, NR^a o S;

15 Ar se selecciona entre el grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido y anillo heteroarilo sustituido o no sustituido;

X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S(O)_q y NR^a;

20 Y se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)NR⁷, -NR⁷S(O)_q, -S(O)_qNR⁷ y -NR⁷C(O);

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, -OR^a, arilo sustituido o no sustituido, y anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

25 en el que P se selecciona entre el grupo que consiste en O y S;

en el que m representa 0-3;

en el que n representa 1-4;

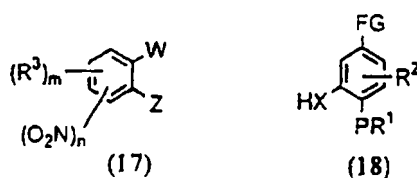
30 en el que q representa 0, 1 ó 2;

con la condición de que R⁴ no sea NH₂

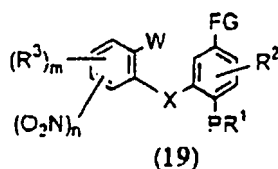
35 en el que R^a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, nitro, -OH, ciano, formilo, acetilo, halógeno, 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 o O-SR^a;

y sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas que los contienen a ellos o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que comprende las etapas de:

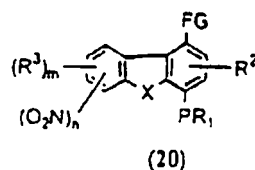
45 a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (17) con un compuesto de fórmula general (18) en presencia de una base,



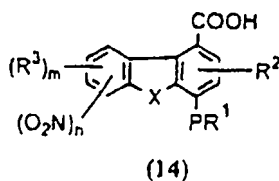
en los que Z es un halógeno, en los que W es un halógeno, en los que FG se selecciona entre el grupo que consiste en CHO, COCH₃, CN, -COOR^a, en condiciones básicas a efectos de obtener el producto intermedio de fórmula general (19),



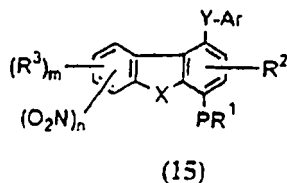
b) ciclar el producto intermedio de fórmula general (19) utilizando un reactivo seleccionado entre el grupo que consiste en acetato de paladio en DMF o ácido acético glacial, catalizador de níquel en piridina o DMF, y tetrakis(tri-fenilfosfin)paladio en DMF, hasta obtener el producto intermedio tricíclico de fórmula general (20),



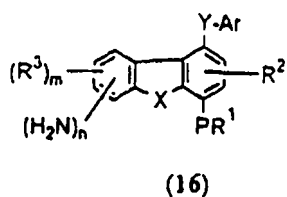
c) oxidar el producto intermedio tricíclico de fórmula general (20) si FG es CHO o COCH₃, o hidrolizar si FG es CN o COOR^a, hasta obtener el producto intermedio de fórmula general (14),



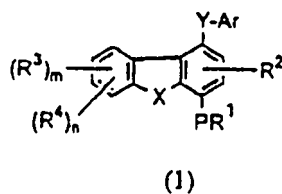
d) convertir el producto intermedio de fórmula general (14) en el producto intermedio de fórmula general (15), en el que Y es -CONR⁷, haciendo reaccionar un ácido carboxílico activado seleccionado entre el grupo que consiste en haluro ácido, anhídrido mixto y producto intermedio de éster activo de fórmula general (14) con las aril o heteroaril aminas (ArNHR⁷) opcionalmente sustituidos en condiciones básicas,



e) reducir el producto intermedio de fórmula general (15) al producto intermedio de fórmula general (16),

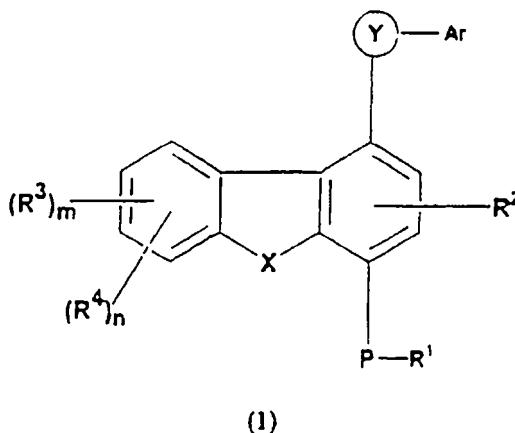


f) convertir el producto intermedio de fórmula general (16) en el compuesto deseado de fórmula general (1), en el que Y es -CONR⁷, y R⁴ es -NR⁵R⁶,



g) y opcionalmente convertir los compuestos de fórmula general (1) en las sales y/o los N-óxidos correspondientes.

21. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (1):



en el que:

R^1 , R^2 y R^3 pueden ser idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente para cada caso de entre los grupos que consisten en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, nitro, -OH, ciano, formilo, acetilo, halógeno, grupos protectores, $-C(O)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-S(O)_q-R^a$, $-S(O)_q-NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-OR^a$, $-SR^a$ o, cuando existen dos sustituyentes R^3 orto entre sí, se pueden unir para formar un anillo saturado o insaturado de 3-7 miembros, que opcionalmente puede incluir hasta dos heteroátomos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre O, NR^a o S;

en el que R^4 es $-NR^5R^6$; en el que R^5 y R^6 pueden ser idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente de entre los grupos que consisten en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, nitro, -OH, ciano, halógeno, $-C(O)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-S(O)_q-R^a$, $S(O)_q-NR^aR^a$, $-C(=NR^a)-R^a$, $-C(=NR^a)-NR^aR^a$, $-C(=S)-NR^aR^a$, $-C(=S)-R^a$, $-N=C(R^aR^a)$, $-NR^aR^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, grupos protectores o R^5 y R^6 entre sí se pueden unir para formar un anillo saturado o insaturado de 3-7 miembros, que opcionalmente puede incluir hasta dos heteroátomos, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre O, NR^a o S;

Ar se selecciona entre el grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido y anillo heteroarilo sustituido o no sustituido;

X se selecciona entre el grupo que consiste en O, $S(O)_q$ y NR^a ;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en $-C(O)NR^7$, $-NR^7S(O)_q$, $-S(O)_qNR^7$ y $-NR^7C(O)$;

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, $-OR^a$, arilo sustituido o no sustituido, y anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

en el que P se selecciona entre el grupo que consiste en O y S;

en el que m representa 0-3;

en el que n representa 1-4;

en el que q representa 0, 1 ó 2;

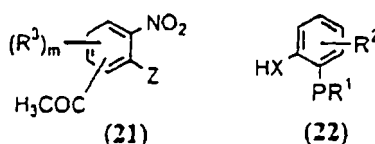
con la condición de que R^4 no sea NH_2

en el que R^a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido

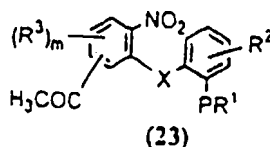
o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, nitro, -OH, ciano, formilo, acetilo, halógeno, grupos protectores, $-C(O)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-S(O)_q-R^a$, $-S(O)_q-NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-OR^a$ o $O-SR^a$;

y sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas que los contienen a ellos o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que comprende las etapas de:

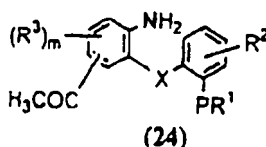
a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (21) con un compuesto de fórmula general (22) en presencia de una base



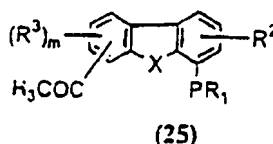
en el que Z es un halógeno, a efectos de obtener el producto intermedio de fórmula general (23);



b) reducir el producto intermedio de fórmula general (23) al producto intermedio de fórmula general (24);



c) ciclar el producto intermedio de fórmula general (24) mediante diazotización seguida de acoplamiento utilizando un reactivo seleccionado entre el grupo que consiste en óxido cuproso en ácido sulfúrico 0,1 N, y cobre en DMSO, hasta obtener el producto intermedio tricíclico de fórmula general (25);



d) convertir el grupo acetilo del producto intermedio tricíclico de fórmula general (25) al grupo acetamida.

22. Utilización de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de enfermedades, condiciones y desórdenes inflamatorios caracterizados por una respuesta inmune inflamatoria no deseada o asociados a la misma, y todas las enfermedades y condiciones inducidas por una secreción excesiva de TNF- α y PDE-4 o asociadas a la misma.

23. Utilización de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de condiciones inflamatorias y desórdenes inmunes.

24. Utilización, según la reivindicación 23, en la que dichas condiciones inflamatorias y desórdenes inmunes se seleccionan entre el grupo que consiste en asma, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, granuloma eosinofílico, nefritis, artritis reumatoide, fibrosis quística, bronquitis crónica, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, psoriasis, urticaria, conjuntivitis vernal adulta, síndrome de distrés respiratorio, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, uveitis, conjuntivitis alérgica, condiciones inflamatorias del intestino, colitis ulcerativa, eccema, dermatitis atópica e inflamación crónica.

25. Utilización, según la reivindicación 23, en la que dichas condiciones inflamatorias y desórdenes inmunes son una condición inflamatoria alérgica.

ES 2 320 888 T3

26. Utilización, según la reivindicación 23, en la que dichas condiciones inflamatorias y desórdenes inmunes se seleccionan entre el grupo que consiste en condiciones inflamatorias o desórdenes inmunes de los pulmones, articulaciones, ojos, intestinos, piel y corazón.

27. Utilización, según la reivindicación 26, en la que dicha condición inflamatoria se selecciona entre el grupo que consiste en asma bronquial, nefritis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y rinitis alérgica.

28. Utilización de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la preparación de un medicamento útil para rebajar la inflamación en un órgano o tejido afectados.

29. Utilización de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central.

30. Utilización, según la reivindicación 29, en la que dichas enfermedades del sistema nervioso central se seleccionan entre el grupo que consiste en depresión, amnesia, demencia, enfermedad de Alzheimer, insuficiencia cardíaca, shock y enfermedad cerebrovascular.

31. Utilización de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de la diabetes resistente a insulina.

32. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metansulfonamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

33. Compuesto, según la reivindicación 32, en el que dicho compuesto es sal sódica de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metansulfonamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida.

34. Compuesto, según la reivindicación 32, en el que dicho compuesto es sal monosódica de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metansulfonamido-dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida.

35. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 32-34, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables.

36. Utilización de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 32-35, en la preparación de un medicamento útil para el tratamiento del asma.

37. Utilización de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 32-35, en la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

38. Utilización, según la reivindicación 23, en la que la condición inflamatoria es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

39. Utilización, según la reivindicación 23, en la que la condición inflamatoria es asma.