



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 323 688**

51 Int. Cl.:

C07D 231/56 (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01) **C07D 407/04** (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01) **A61K 31/343** (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03765684 .0**

96 Fecha de presentación : **18.07.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1549619**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.07.2005**

54

Título: **Compuestos de 4-aminobenzofurano como inhibidores de fosfodiesterasa 4.**

30

Prioridad: **19.07.2002 US 396726 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.07.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.07.2009

73

Titular/es: **Memory Pharmaceuticals Corporation**
100 Philips Parkway
Montvale, New Jersey 07645, US

72

Inventor/es: **Schumacher, Richard, A.;**
Hopper, Allan, T. y
Tehim, Ashok

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 323 688 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 de 4-aminobenzofurano como inhibidores de fosfodiesterasa 4.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere generalmente al campo de la inhibición de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4). Más específicamente, esta invención se refiere a la inhibición selectiva de PDE4 mediante compuestos nuevos, por ejemplo análogos de aminoindazol y aminobenzofurano, a métodos para preparar tales compuestos, a composiciones que contienen tales compuestos, y a métodos de uso de los mismos.

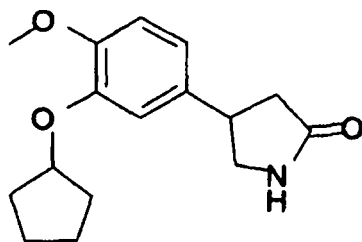
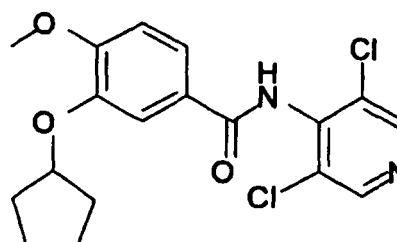
10 **Antecedentes de la invención**

Las fosfodiesterasas (PDE) específicas de nucleótidos cíclicos representan una familia de enzimas que catalizan la hidrólisis de diversos monofosfatos de nucleósidos cíclicos (incluyendo cAMP y cGMP). Estos nucleótidos cíclicos actúan como segundos mensajeros en las células, y, como mensajeros, portan impulsos desde los receptores de la superficie celular que tienen unidos diversas hormonas y neurotransmisores. Las PDE actúan regulando el nivel de nucleótidos cíclicos en las células, y mantienen la homeostasis de nucleótidos cíclicos degradando tales mononucleótidos cíclicos, dando como resultado la terminación de su papel de mensajeros.

Las enzimas PDE se pueden agrupar en once familias, según su especificidad con respecto a la hidrólisis de cAMP o cGMP, su sensibilidad a la regulación mediante calcio, calmodulina o cGMP, y su inhibición selectiva mediante diversos compuestos. Por ejemplo, PDE1 es estimulada por Ca^{2+} /calmodulina. PDE2 depende de cGMP, y se encuentra en el corazón y cápsulas suprarrenales. PDE3 depende de cGMP, y la inhibición de esta enzima crea una actividad inotrópica positiva. PDE4 es específica de cAMP, y su inhibición provoca relajación de las vías respiratorias, actividad antiinflamatoria y antidepresiva. PDE5 parece ser importante regulando el contenido de cGMP en el músculo liso vascular, y por lo tanto los inhibidores de PDE 5 pueden tener actividad cardiovascular. Puesto que las PDE poseen propiedades bioquímicas distintas, es probable que estén sometidas a una variedad de diferentes formas de regulación.

PDE4 se distingue por diversas propiedades cinéticas, incluyendo una baja constante de Michaelis para cAMP, y sensibilidad a ciertos fármacos. La familia de la enzima PDE4 consiste en cuatro genes, que producen 4 isoformas de la enzima PDE4, denominadas PDE4A, PDE4B, PDE4C, y PDE4D [véase: Wang *et al.*, Expression, Purification, and Characterization of human cAMP-Specific Phosphodiesterase (PDE4) Subtypes A, B, C, and D, Biochem. Biophys. Res. Comm., 234, 320-324 (1997)]. Además, se han identificado diversas variantes de empalme de cada isoforma de PDE4.

Las isoenzimas PDE4 están situadas en el citosol de las células, y no están asociadas con ninguna estructura membranosa conocida. Las isoenzimas PDE4 inactivan específicamente cAMP catalizando su hidrólisis a 5'-monofosfato de adenosina (AMP). La regulación de la actividad de cAMP es importante en muchos procesos biológicos, incluyendo la inflamación y la memoria. Los inhibidores de las isoenzimas PDE4, tales como rolipram, piclamilast, CDP-840 y ariflo, son agentes antiinflamatorios poderosos, y por lo tanto pueden ser útiles para tratar enfermedades en las que la inflamación es problemática, tales como asma o artritis. Además, rolipram mejora el comportamiento cognitivo de ratas y ratones en modelos de aprendizaje.

60 **rolipram**60 **piclamilast**

Además de compuestos tales como rolipram, los derivados de xantina, tales como pentoxifilina, denbufilina y teofilina, inhiben PDE4, y han recibido una considerable atención últimamente por sus efectos potenciadores del conocimiento. cAMP y cGMP son segundos mensajeros que median respuestas celulares a muchas hormonas y neurotransmisores diferentes. De este modo, pueden resultar efectos terapéuticos significativos a partir de la inhibición de PDE y el incremento resultante en cAMP o cGMP intracelular en células claves, tales como las localizadas en el sistema nervioso y en cualquier otra parte en el organismo.

Rolipram, previamente en desarrollo como un antidepresivo, inhibe selectivamente la enzima PDE4, y se ha convertido en un agente estándar en la clasificación de subtipos de enzimas PDE. El trabajo inicial en el campo de PDE4 se centró en la depresión e inflamación, y se ha extendido subsiguientemente para incluir enfermedades tales como demencia [para un repaso general, véase "The PDE IV Family Of Calcium-Phosphodiesterases Enzymes", John A. Lowe, III, *et al.*, *Drugs of the Future* 1992, 17(9): 799-807]. Otros desarrollos clínicos de rolipram y otros inhibidores de PDE4 de primera generación se detuvieron debido al perfil de efectos secundarios de estos compuestos. El principal efecto secundario en primates es la emesis, mientras que los principales efectos secundarios en roedores son la desgranulación testicular, debilitamiento del músculo liso vascular, efectos psicotrópicos, secreción aumentada de ácidos gástricos, y erosión de estómago.

El documento WO 00/69841 describe benzofuranilaminoalcoholes y su uso en medicamentos. Los compuestos del documento WO 00/69841 comprenden un grupo de urea en la posición 3 del anillo benzofuránico.

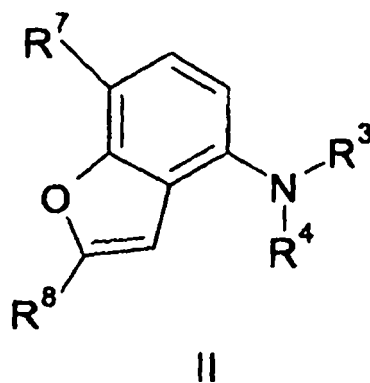
Sumario de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, pro ejemplo análogos de aminobenzofurano, que inhiben las enzimas PDE4, y especialmente tienen perfiles mejorados de efectos secundarios, por ejemplo son relativamente no eméticos (por ejemplo, según se comparan con los compuestos de la técnica anterior explicados previamente). Preferiblemente, los compuestos inhiben selectivamente las enzimas PDE4. Los compuestos de esta invención facilitan al mismo tiempo la entrada en las células, especialmente células del sistema nervioso.

Aún más, la presente invención proporciona compuestos con tal actividad y selectividad, así como el uso de un compuesto según la invención (y composiciones farmacéuticas correspondientes), en la fabricación de un medicamento para tratar un paciente, por ejemplo mamíferos, incluyendo seres humanos, que requiera la inhibición de PDE, especialmente la inhibición de PDE4, para un estado mórbido que implica niveles elevados de PDE4 intercelular, o niveles reducidos de cAMP, por ejemplo que implica síndromes neurológicos, especialmente aquellos estados asociados con alteración de la memoria, más especialmente alteración de la memoria a largo plazo, en cuanto a que tal alteración de memoria es debida en parte al catabolismo de niveles de cAMP intracelular mediante enzimas PDE4, o en cuanto a que tal alteración de la memoria se puede mejorar inhibiendo eficazmente la actividad de la enzima PDE4.

En un aspecto preferido, los compuestos de la invención mejoran tales enfermedades inhibiendo las enzimas PDE4 a dosis que no inducen emesis.

La presente invención incluye compuestos de Fórmula II:



en la que

R³ es un grupo heterociclo-alquilo, en el que la porción heterocíclica puede ser aromática, o parcial o totalmente saturada, y tiene 5 a 10 átomos anulares, en los que al menos un átomo anular es un átomo de N, O o S; la porción alquílica, que está ramificada o no ramificada, tiene 1 a 5 átomos de carbono; el grupo heterociclo-alquilo no está sustituido, o está sustituido una o más veces en la porción heterocíclica con halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, CF₃O, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, y/o está sustituido en la porción alquílica con halógeno, ciano, o metilo, o combinaciones de los mismos;

R⁴ es H,

alquilo, que tiene 6 a 14 átomos de carbono, y que no está sustituido o que está sustituido una o más veces con halógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, hidroxilo, alcoxi, alcóxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, OCF₃, amino, alquilamino, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroximetilo), ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, 2(-heterociclo)tetrazol-5-ilo (por ejemplo, 2-(2-tetrahidropiranyl)tetrazol-5-ilo), hidroxialcoxi, carboxi, alcóxicarbonilo (por ejemplo, *tert*-butiloxicarbonilo, etoxicarbonilo), ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsililoxi (por ejemplo, *tert*-butildimetilsililoxi), R⁵-L-, o combina-

ES 2 323 688 T3

ciones de los mismos (por ejemplo, fenilo, naftilo, y bifenilo sustituidos o no sustituidos, tal como fenilo, metilfenilo, clorofenilo, fluorofenilo, vinilfenilo, cianofenilo, metilendioxofenilo, etilfenilo, diclorofenilo, carboxifenilo, etoxicarbonilfenilo, dimetilfenilo, hidroximetilfenilo, nitrofenilo, aminofenilo, etc.)

5 R⁵ es H,

alquilo, que tiene 1 a 8, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, que no está sustituido o que está sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, oxo, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, etc.),

10 alquilamino o dialquilamino, en los que cada porción alquílica tiene independientemente 1 a 8, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino, etc.),

15 un grupo carbociclo-alquilo parcialmente insaturado, en el que la porción carbocíclica tiene 5 a 14 átomos de carbono y la porción alquílica tiene 1 a 5 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido, preferiblemente en la porción carbocíclica, una o más veces con halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, ciclohexenilmetilo, etc.),

20 cicloalquilo, que tiene 3 a 10, preferiblemente 3 a 8 átomos de carbono, que no está sustituido o que está sustituido una o más veces con halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alcoxi, alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, ciclopentilo),

25 cicloalquilalquilo, que tiene 4 a 16, preferiblemente 4 a 12 átomos de carbono, que no está sustituido o que está sustituido en la porción cicloalquílica y/o la porción alquílica una o más veces con halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, alquilo, alcoxi o combinaciones de los mismos (por ejemplo, ciclopentilmetilo, ciclopropilmetilo, etc.),

30 arilo, que tiene 6 a 14 átomos de carbono y que no está sustituido o que está sustituido una o más veces con halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, alcóxialcoxi, nitro, metilendioxo, etilendioxo, trifluorometilo, amino, aminometilo, alquilamino, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroximetilo), ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcóxicarbonilo (por ejemplo, *tert*-butiloxicarbonilo, etoxicarbonilo), ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, (por ejemplo, fenilo y naftilo sustituidos o no sustituidos, metilfenilo, clorofenilo, fluorofenilo, vinilfenilo, cianofenilo, metilendioxofenilo, etilfenilo, diclorofenilo, carboxifenilo, etoxicarbonilfenilo, dimetilfenilo, hidroximetilfenilo, nitrofenilo, aminofenilo, etc.),

35 arilalquilo, que tiene 7 a 19 átomos de carbono, en el que la porción arílica tiene 6 a 14 átomos de carbono, y la porción alquílica, que está ramificada o no ramificada, tiene 1 a 5 átomos de carbono, el radical arilalquilo no está sustituido, o está sustituido en la porción arílica una o más veces con halógeno, trifluorometilo, CF₃O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, y/o está sustituido en la porción alquílica con halógeno, ciano, o metilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, fenpropilo, metilbencilo, metoxibencilo, trifluorometilo, bencilo, metilendioxobencilo, etc.),

40 un grupo heterocíclico, que está saturado, parcialmente saturado o insaturado, que tiene 5 a 10 átomos anulares, en los cuales al menos 1 átomo anular es un átomo de N, O o S, que no está sustituido o que está sustituido una o más veces con halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, alcóxialcoxi, nitro, metilendioxo, etilendioxo, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroximetilo), ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcóxicarbonilo (por ejemplo, *tert*-butiloxicarbonilo, etoxicarbonilo), ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, piridilo, tienilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, etc.), o

50 un grupo heterociclo-alquilo, en el que la porción heterocíclica está saturada, parcialmente saturada o insaturada, y tiene 5 a 10 átomos anulares, en los cuales al menos 1 átomo anular es un átomo de N, O o S, y la porción alquílica, que está ramificada o no ramificada, tiene 1 a 5 átomos de carbono, el grupo heterociclo-alquilo no está sustituido, o está sustituido una o más veces en la porción heterocíclica con halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, CF₃O, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, y/o está sustituido en la porción alquílica con halógeno, ciano, o metilo o combinaciones de los mismos (por ejemplo, piridilmetilo, piridilpropilo, metilpiridilmetilo, etc.);

55 L es un enlace sencillo o un radical alifático divalente que tiene hasta 8 átomos de carbono, en el que uno o más grupos -CH₂- están cada uno sustituido opcionalmente con -O-, -S-, -SO₂-, -SO-, -NR⁶-, -SO₂NH-, -NH₂SO₂-, -CO-, -NR⁶CO-, -CONR⁶-, -NHCONH-, -OCONH-, -NHCOO-, -SCONH-, -SCSNH-, o -NHCSNH- (por ejemplo, -O-, CH₂-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-NH-, -NH-CO-, -CH₂CH₂CH₂-NH-CO-, -CH₂-CH₂-O-, -SO₂-NH-CH₂CH₂-O-, -O-CH₂CH₂-O-, -CH₂-NH-CO-, -CO-NH-CH₂-, -SO₂-NH-, -CH₂-NH-SO₂-, -CH₂CH₂CH₂-SO₂-NH-, -CONHSO₂-, etc.);

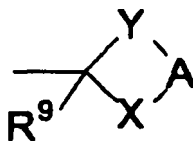
R⁶ es H,

65 R⁷ es alcoxi o alquiltio, que tienen en cada caso 1 a 4 átomos de carbono, que está ramificado o no ramificado, y que no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno (por ejemplo, CH₃, CHF₂, CF₃, etc.),

ES 2 323 688 T3

R^8 es -CO-alquilo C_{1-4} , que está ramificado o no ramificado, y que no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno (por ejemplo, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , etc.), o es

5



10

o

R^9 es H o alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que está ramificado o no ramificado, y que no está sustituido o que está sustituido una o más veces con halógeno (por ejemplo, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , etc.),

15

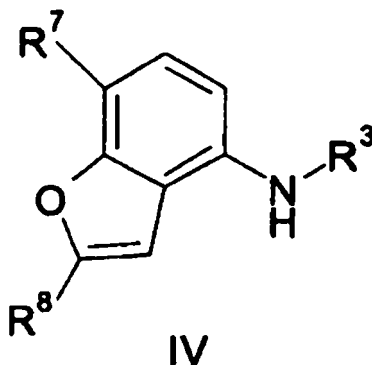
X e Y son cada uno independientemente O o S, y

A es alquileno que tiene 2 a 7 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un género de nuevos compuestos según la fórmula IV:

25



30

35

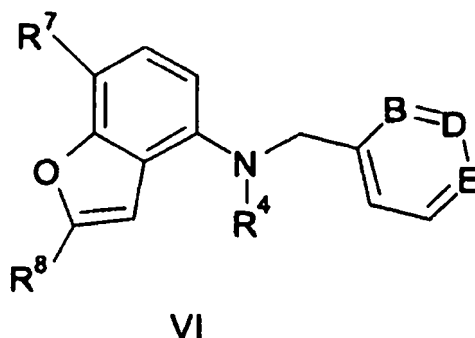
40

en la que R^3 , R^7 y R^8 son como se definen más arriba. Los compuestos de este subgénero de Fórmula II no solo tienen actividad inhibidora de PDE4, sino también son útiles como intermedios para preparar compuestos de Fórmula II en la que R^3 y R^4 son ambos distintos de H.

45

Además, compuestos preferidos de Fórmula II son aquellos de subfórmula VI

50



55

60

en la que R^4 , R^7 y R^8 son como se definen en la Fórmula II, y uno de B, D y E es N, y los otros son C. Preferiblemente, D es N. En una realización particular preferida de Fórmula VI, D es N, y B y E son C. También, R^4 es preferiblemente fenilo, que está sustituido o no sustituido. En una realización particularmente preferida de Fórmula VI, R^4 es fenilo, que no está sustituido, o que está sustituido una o más veces con halógeno, alquilo, alqueno, alquino, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, OCF_3 , amino, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, 2(-heterociclo)tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcocicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsililoxi, R^5 -L-, o combinaciones de los mismos.

65

ES 2 323 688 T3

Según un aspecto adicional de la invención, los compuestos de fórmula II se seleccionan de los siguientes compuestos:

5 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[*N*-(4-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[*N*-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[*N*-fenil-*N*-(4-piridilmetil)]aminobenzofurano,

10 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[*N*-(3-cianofenil)-*N*-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[*N*-fenil-*N*-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

15 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[*N*-(3-cianofenil)-*N*-(4-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[*N*-(4-acetilfenil)-*N*-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[*N*-(4-carboxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

20 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[*N*-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-*N*-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[*N*-(4-carboxi-3-clorofenil)-*N*-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[*N*-(3-carboxi-5-fluorofenil)-*N*-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

25 2-Acetil-7-metoxi-4-(*N*-(4-cianofenil)-*N*-(3-piridilmetil))aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-(*N*-fenil-*N*-(4-piridilmetil))aminobenzofurano,

30 2-Acetil-7-metoxi-4-(*N*-(3-carboxifenil)-*N*-(3-piridilmetil))aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-*N*-(4-cianofenil)-*N*-(3-piridilmetil))aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-(*N*-(3-cianofenil)-*N*-(3-piridilmetil))aminobenzofurano,

35 2-Acetil-7-metoxi-4-(*N*-fenil-*N*-(3-piridilmetil))aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-(*N*-(3-cianofenil)-*N*-(4-piridilmetil))aminobenzofurano,

40 2-Acetil-7-metoxi-4-(*N*-(4-acetilfenil)-*N*-(3-piridilmetil))aminobenzofurano,

2-Acetyl-7-metoxi-4-[*N*-(4-carboxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-[*N*-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-*N*-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

45 2-Acetil-7-metoxi-4-[*N*-(4-carboxi-3-clorofenil)-*N*-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-[*N*-(3-carboxi-5-fluorofenil)-*N*-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

50 2-Acetil-7-metoxi-*N*-(4-fenilsulfonilaminocarbonil-fenil)-*N*-(3-piridilmetil)-4-aminobenzofurano,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

55 en los que los compuestos ópticamente activos pueden estar en forma de sus enantiómeros separados o sus mezclas, incluyendo mezclas racémicas.

Los compuestos de la presente invención son eficaces inhibiendo o modulando la actividad de PDE4 en animales, por ejemplo mamíferos, especialmente seres humanos. Estos compuestos muestran actividad neurológica, especialmente donde tal actividad afecta al conocimiento, incluyendo la memoria a largo plazo. Estos compuestos también serán eficaces tratando enfermedades en las que están implicados niveles reducidos de cAMP. Esto incluye pero no se limita a enfermedades inflamatorias. Estos compuestos también pueden funcionar como antidepresivos, o pueden ser útiles para tratar síntomas cognitivos o negativos de esquizofrenia.

65 Se conocen en la técnica ensayos para determinar la actividad inhibidora de PDE, así como la selectividad de la actividad inhibidora de PDE4 y la selectividad inhibiendo isoenzimas de PDE4. Véase, por ejemplo, la patente U.S. nº 6.136.821.

ES 2 323 688 T3

Según el aspecto adicional de la invención, se proporcionan compuestos útiles como intermedios para la producción de los inhibidores de PDE4 descritos aquí (por ejemplo, inhibidores de PDE4 de Fórmula In y/o útiles para la síntesis de análogos radiomarcados de los inhibidores de PDE4 en esta Solicitud.

5 De este modo, se proporcionan compuestos intermedios que corresponden a compuestos de Fórmula II, en la que R^2 , R^3 , R^4 y R^8 son como se definen previamente para la Fórmula II, pero R^7 es H, *terc*butildimetilsililo, o un grupo protector fenólico o indazolílico adecuado. Los grupos protectores adecuados se describen, por ejemplo, en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999, p. 246-293. Estos intermedios también son útiles para la síntesis de compuestos radiomarcados, tales como en los que R^7 es $^3\text{H}_3\text{CO}$ -,
10 $^2\text{H}_3\text{CO}$ -, $^{14}\text{CH}_3$ - o $^{11}\text{CH}_3$ -, por ejemplo eliminando el grupo protector y haciendo reaccionar el compuesto resultante, en el que R^7 es H, con reactivos radiomarcados adecuados.

Tales compuestos radiomarcados son útiles para determinar la distribución del compuesto en el tejido en animales, en estudios de formación de imágenes de PET, y para estudios de unión *in vivo*, *ex vivo*, e *in vitro*.

15 También, como se describe previamente, los compuestos según la fórmula IV, en la que R^3 , R^7 y R^8 son como se describen previamente, son intermedios útiles para la producción de compuestos según la fórmula II, en la que R^4 es distinto de H.

20 Los halógenos aquí se refieren a F, Cl, Br, y I. Los halógenos preferidos son F y Cl.

Alquilo, como grupo o sustituyente *per se*, o como parte de un grupo o sustituyente (por ejemplo, alquilamino, trialkilsililo, aminoalquilo, hydroxialquilo), significa un radical hidrocarbonado alifático de cadena lineal o de
25 cadena ramificada que tiene 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono, especialmente 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, y dodecilo. Otros ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, etilmetilpropilo, trimetilpropilo, metilhexilo, dimetilpentilo, etilpentilo, etilmetilbutilo, dimetilbutilo, y similares.

30 Los grupos alquilo sustituidos son grupos alquilo como se describen anteriormente que están sustituidos en una o más posiciones mediante halógenos, oxo, hidroxilo, alcoxi de C_{1-4} y/o ciano. Los halógenos son los sustituyentes preferidos, especialmente F y Cl.

35 Alcoxi significa grupos alquil-O-, y alcoxialcoxi significa grupos alquil-O-alquil-O-, en los que las porciones alquílicas son según la explicación previa. Los grupos alcoxi y alcoxialcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, hexoxi, heptoxi, octoxi, metoximetoxi, etoximetoxi, propoximetoxi, y metoxietoxi. Los grupos alcoxi preferidos son metoxi y etoxi. De forma similar, alcoxicarbonilo significa alquil-O-CO-, en el que la porción alquílica está de acuerdo con la explicación anterior. Los ejemplos incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo
40 y *terc*-butoxicarbonilo.

Cicloalquilo significa un radical hidrocarbonado saturado no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, que tiene 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente 3 a 8 átomos de carbono, especialmente 3 a 6 átomos de carbono.

45 Los grupos cicloalquilo adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo, 1-decalina, adamant-1-ilo, y adamant-2-ilo. Otros grupos cicloalquílicos adecuados incluyen espiropentilo, biciclo[2.1.0]pentilo, biciclo[3.1.0]hexilo, espiro[2.4]heptilo, espiro[2.5]octilo, biciclo[5.1.0]octilo, espiro[2.6]nonilo, biciclo[2.2.0]hexilo, espiro[3.3]heptilo, biciclo[4.2.0]octilo, y espiro[3.5]nonilo. Los grupos cicloalquílicos preferidos son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El grupo cicloalquilo puede estar sustituido, por ejemplo sustituido con halógenos y/o grupos alquilo.

Cicloalquilalquilo se refiere a radicales cicloalquil-alquilo en los que las porciones cicloalquílicas y alquílica son según las explicaciones anteriores. Los ejemplos adecuados incluyen ciclopropilmetilo y ciclopentilmetilo.

55 Arilo, como grupo o sustituyente *per se*, o como parte de un grupo o sustituyente, se refiere a un radical carbocíclico aromático que contiene 6 a 14 átomos de carbono, preferiblemente 6 a 12 átomos de carbono, especialmente 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo, naftilo y bifenilo. Los grupos arilo sustituidos incluyen los grupos arilo descritos anteriormente que están sustituidos una o más veces con, por ejemplo, halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hydroxialquilo, hydroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, y fenoxi.

60 Arilalquilo se refiere a un radical aril-alquilo en el que las porciones arílica y alquílica son según las descripciones anteriores. Los ejemplos adecuados incluyen bencilo, 1-fenilo, 2-fenilo, fenpropilo, fenbutilo, fententilo, y naftilmetilo.

Heteroarilo se refiere a un grupo heterocíclico aromático que tiene uno o dos anillos y un número total de 5 a 10 átomos anulares, en el que al menos uno de los átomos anulares es un heteroátomo. Preferiblemente, el grupo heteroarilo contiene 1 a 3, especialmente 1 ó 2, átomos heteroanulares que se seleccionan de N, O y S. Los grupos

ES 2 323 688 T3

heteroarilo adecuados incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, ditalilo, oxatialilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, oxazinilo, isoxazinilo, oxatiazinilo, oxadiazinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, tionaftenilo, isotionaftenilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, purinilo, benzopirano, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, y benzoxazinilo, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, y 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo.

Heteroarilo sustituido se refiere a los grupos heteroarilo descritos anteriormente que están sustituidos en uno o más lugares con, por ejemplo, halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, carboxi, metileno, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, y dialquilamino.

Heterociclos incluyen grupos heteroarilo como se describen anteriormente, así como grupos cíclicos no aromáticos que contienen al menos un átomo heteroanular, preferiblemente seleccionado de N, S, y O, por ejemplo tetrahidrofuranilo, piperidinilo y pirrolidinilo.

Heterociclo-alquilo se refiere a un grupo heterociclo-alquilo en el que las porciones heterocíclica y alquímica son según las explicaciones anteriores. Los ejemplos adecuados son piridilmetilo, tienilmetilo, pirimidinilmetilo, pirazinilmetilo, e isoquinolinilmetilo.

Estructuras carbocíclicas parcialmente insaturadas son estructuras monocíclicas o bicíclicas no aromáticas que contienen 5 a 14 átomos de carbono, preferiblemente 6 a 10 átomos de carbono, en las que la estructura o estructuras anulares contienen al menos un enlace C=C. Los ejemplos adecuados son ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, tetrahidronaftenilo e indan-2-ilo.

Alquenilo se refiere a radicales alifáticos de cadena lineal o de cadena ramificada que contienen 2 a 12 átomos de carbono, en los que una o más estructuras -CH₂-CH₂- están sustituidas cada una por -CH=CH-. Los grupos alquenilo adecuados son etenilo, 1-propenilo, 2-metilenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentenilo, y 2-pentenilo.

Alquinilo se refiere a radicales alifáticos de cadena lineal o de cadena ramificada que contienen 2 a 12 átomos de carbono, en los cuales una o más estructuras -CH₂-CH₂- están cada una sustituidas por -C≡C-. Los grupos alquinilo adecuados son etinilo, propinilo, 1-butinilo, y 2-butinilo.

Acilo se refiere a radicales alcanofílicos que tienen 1 a 13 átomos de carbono, en los que la porción alquímica puede estar sustituida con halógeno, alquilo, arilo y/o alcoxi, o radicales aroilo que tienen 7 a 15 átomos de carbono, en los que la porción arílica puede estar sustituida, por ejemplo, con halógeno, alquilo y/o alcoxi. Los grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo, propionilo, butanoilo y benzoilo.

Los radicales sustituidos tienen preferiblemente 1 a 3 sustituyentes, especialmente 1 a 2 sustituyentes.

R³ es preferiblemente un grupo heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetilo, furanilmetilo, tienilmetilo, pirrolilmetilo, pirimidinilmetilo, tiazolilmetilo, isoquinolinilmetilo y quinolinilmetilo, sustituidos o no sustituidos). Los sustituyentes preferidos para las porciones heteroarílicas de R³ son F, Cl, CH₃, C₂H₅, OCH₃, y CN. En particular, R³ es preferiblemente piridilmetilo.

R⁴ es preferiblemente arilo, especialmente fenilo, naftilo, bifenilo los cuales, en cada caso, no están sustituidos o están sustituidos una o más veces. Sustituyentes preferidos son OH, F, Cl, CF₃, alquilo (tal como metilo o etilo), alcoxi (tal como metoxi y etoxi), CN, vinilo, CH₂OH, CONHOH, CONH₂, metilendioxi, COOH, y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, R⁴ puede ser fenilo sustituido con halógeno, COOH y/o CN.

Además, cuando R⁴ es arilo, especialmente fenilo, los sustituyentes preferidos incluyen R⁵-L-, por ejemplo, R⁵-, R⁵-O-, R⁵-CO-, R⁵-NH-CO-, R⁵-SO₂-NH-, R⁵-SO₂-NH-alquilenilo-O-, NH₂-alquilo-NH-CO-, R⁵-alquilenilo-NH-CO-, alquilo-CO-NH-alquilo-, así como metilo, etilo, Cl, F, CN, OCH₃, CF₃, amino, nitro, HOCH₂ y COOH.

Cuando R⁴ es arilo sustituido con R⁵-SO₂-NH-, preferiblemente es un grupo fenilo sustituido, y R⁵ es preferiblemente metilo, etilo, propilo o fenilo.

Cuando R⁴ es arilo sustituido con R⁵-SO₂-NH-alquilenilo-O-, preferiblemente es un fenilo sustituido. En tales casos, R⁵ es preferiblemente metilo, etilo, propilo o fenilo, y alquilenilo es preferiblemente -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-.

Cuando R⁴ es arilo sustituido con R⁵-L-, preferiblemente es fenilo sustituido. En tales casos, los grupos R⁵ preferidos incluyen fenilo, tetrazolilo, oxazinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, piridilo, metilpiridilo, pirrolinilo, metilpirrolinilo, piperadinilo, o metilpiperadinilo, y L es preferiblemente un enlace sencillo, -O-, -CO-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂-O-, -CH₂CH₂-O-, -CH₂CH₂CH₂-O-, -CH₂-NH-CH₂CH₂-O-, -CO-NH-, -NH-CO-, o -CONHSO₂-.

R⁷ es preferiblemente alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que está ramificado o no ramificado, y que no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno, por ejemplo, CH₃ o C₂H₅.

ES 2 323 688 T3

R⁸ es preferiblemente -CO-alquilo C₁₋₄, por ejemplo, -COCH₃.

R⁹ es preferiblemente -CH₃.

5 X e Y son ambos preferiblemente O o S, especialmente O.

A es preferiblemente -CH₂CH₂-.

10 Además, los inhibidores de PDE4 preferidos según la invención son compuestos descritos mediante las subfórmulas IIa a IIe que corresponden a la fórmula II, pero que muestran los siguientes grupos preferidos:

IIa R³ es heteroarilalquilo, sustituido o no sustituido; y

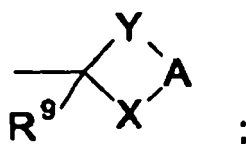
R⁴ es H, o es arilo sustituido o no sustituido.

15

IIb R⁷ es alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono;

R⁸ es COCH₃ o

20



R⁹ es -CH₃;

X e Y son ambos O; y

30

A es -CH₂CH₂-.

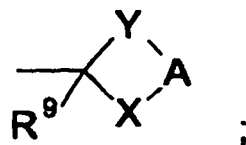
IIc R³ es heteroarilalquilo, sustituido o no sustituido; y

R⁴ es H, o es arilo sustituido o no sustituido;

35

R⁷ es alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono;

40



R⁸ es COCH₃ o

R⁹ es -CH₃;

50

X e Y son ambos O; y

A es -CH₂CH₂-.

II d R³ es piridilmetilo, que está sustituido o no sustituido;

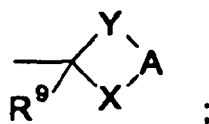
R⁴ es H o es arilo sustituido o no sustituido;

55

R⁷ es alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono;

R⁸ es COCH₃ o

60



R⁹ es -CH₃;

X e Y son ambos O; y

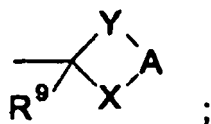
A es -CH₂CH₂-.

5 IIe R³ es piridilmetilo, que está sustituido o no sustituido;

R⁴ es fenilo, que está sustituido o no sustituido;

R⁷ es alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono;

10 R⁸ es COCH₃ o



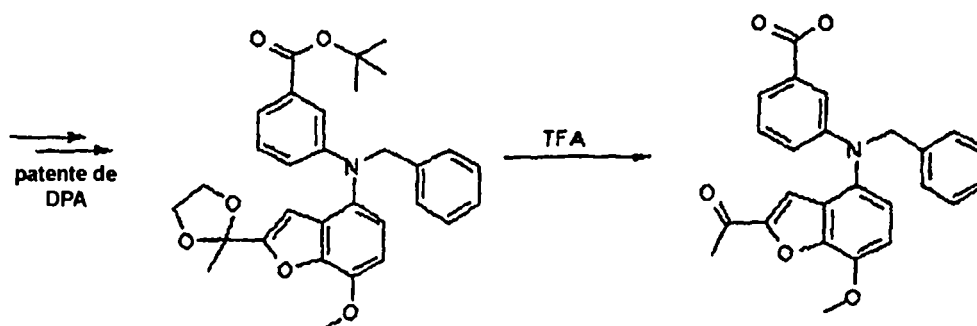
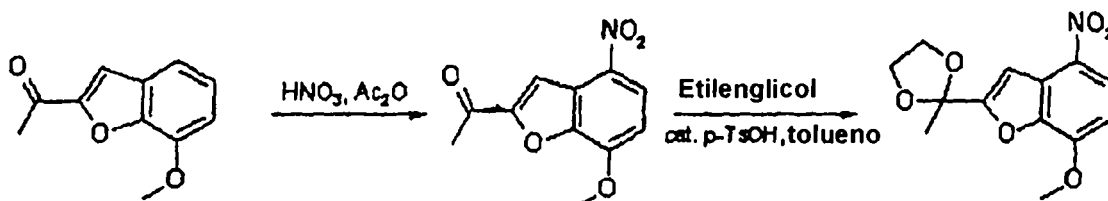
20 R⁹ es -CH₃;

X e Y son ambos O; y

A es -CH₂CH₂-.

25 Aspectos preferidos incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de esta invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y, opcionalmente, otro agente activo como se explica más abajo; un método para inhibir una enzima PDE4, especialmente una isoenzima, por ejemplo según se determina mediante un ensayo convencional o uno descrito aquí, ya sea *in vitro* o *in vivo* (en un animal, por ejemplo en un modelo de animal, o en un mamífero o en un ser humano); un método para tratar el síndrome neurológico, por ejemplo pérdida de memoria, especialmente memoria a largo plazo, alteración o disminución cognitiva, alteración de la memoria, etc.; un método para tratar un estado mórbido modulado por la actividad de PDE4, en un mamífero, por ejemplo un ser humano, por ejemplo los mencionados aquí.

35 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar convencionalmente. Todos los materiales de partida son conocidos o se pueden preparar convencionalmente a partir de materiales de partida conocidos. A continuación se describen algunos de los procedimientos que se pueden usar.



60 Los benzofuranos de partida están comercialmente disponibles o se pueden sintetizar según métodos de la bibliografía mediante condensación aldólica intramolecular de beta-cetoésteres apropiadamente sustituidos de salicilaldehídos. (Véase *Strategies for Organic Drug Synthesis and Design*, Daniel Lednicer, Ed., 1998, John Wiley and Sons, Inc. Capítulo 10 p. 286-289). La nitración de 2-acetil-7-metoxibenzofurano con ácido nítrico en anhídrido acético proporciona 2-acetil-7-metoxi-4-nitrobenzofurano (en el esquema anterior, la patente de DPA se refiere a la Solicitud de patente U.S. Serie n° 10/051.309).

ES 2 323 688 T3

La protección del grupo carbonilo con un grupo protector adecuado estable a bases, tal como un dioxano o dioxolano, proporciona los 4-nitrobenzofuranos de partida deseados. Véanse también los documentos WO 99/40085 y WO 99/37640.

5 El experto normal en la técnica reconocerá que algunos de los compuestos de Fórmula II pueden existir en diferentes formas isómeras geométricas. Además, algunos de los compuestos de la presente invención poseen uno o más átomos de carbono asimétricos, y de este modo son capaces de existir en forma de isómeros ópticos, así como en forma de mezclas racémicas o no racémicas de los mismos, y en forma de diastereómeros o mezclas diastereoméricas *entre*
10 *otros*. Todos estos compuestos, incluyendo los isómeros *cis*, isómeros *trans*, mezclas de diastereoméricas, racematos, mezclas no racémicas de enantiómeros, y enantiómeros sustancialmente puros y puros, están dentro del alcance de la presente invención. Los enantiómeros sustancialmente puros contienen no más de 5% p/p del enantiómero opuesto correspondiente, preferiblemente no más de 2%, lo más preferible no más de 1%.

Los isómeros ópticos se pueden obtener mediante resolución de las mezclas racémicas según procedimientos convencionales, por ejemplo mediante la formación de sales diastereoméricas usando un ácido o base ópticamente activo, o la formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoiltartárico y canfosulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físicas y/o químicas mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente
15 activos se liberan entonces a partir de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quirales), con o sin derivación convencional, escogida óptimamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC quirales adecuadas son fabricadas por Diacel, por ejemplo Chiracel OD y Chiracel OJ, entre muchas otras, todas seleccionables de forma normal. También son útiles las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Los
20 compuestos ópticamente activos de Fórmulas I y II se pueden obtener igualmente mediante síntesis quirales utilizando materiales de partida ópticamente activos.

Además, el experto normal en la técnica reconocerá que los compuestos se pueden usar en diferentes formas isotópicas enriquecidas, por ejemplo enriquecidas en el contenido de ^2H , ^3H , ^{11}C y/o ^{14}C .

30 La presente invención también se refiere a formas útiles de los compuestos como se describen aquí, tales como sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de todos los compuestos de la presente invención. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas obtenidas haciendo reaccionar el compuesto principal, que funciona como una base, con un ácido inorgánico u orgánico, para formar una sal, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido canfosulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico, y ácido cítrico. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen aquellas en las que el compuesto principal funciona como un ácido y se hace reaccionar con una base apropiada para formar, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, y de colina. Los expertos en la técnica reconocerán además que las sales de adición de ácidos de los compuestos reivindicados se pueden preparar mediante reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado vía cualquiera de un número de métodos conocidos. Como alternativa, las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base apropiada vía una variedad de métodos conocidos.

Los siguientes son ejemplos adicionales de sales de ácidos que se pueden obtener mediante reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos: acetatos, adipatos, alginatos, citratos, aspartatos, benzoatos, benzenosulfonatos, bisulfatos, butiratos, canforatos, digluconatos, ciclopentanopropionatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, fumaratos, hidrobromuros, hidroyoduros, 2-hidroxi-etanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, nicotinatos, 2-naftalenosulfonatos, oxalatos, palmoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, picratos, pivalatos, propionatos, succinatos, tartratos, tiocianatos, tosilatos, mesilatos y undecanoatos.

Preferiblemente, las sales formadas son farmacéuticamente aceptables para administración a mamíferos.

55 Sin embargo, las sales farmacéuticamente inaceptables de los compuestos son adecuadas como intermedios, por ejemplo para aislar el compuesto como una sal y después convertir la sal nuevamente al compuesto de base libre mediante tratamiento con un reactivo alcalino. La base libre se puede convertir entonces, si se desea, en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o como un ingrediente activo de una formulación. De modo, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas de compuestos de Fórmula II que contienen, por ejemplo, uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Hay numerosas referencias estándar que describen procedimientos para preparar diversas formulaciones adecuadas para administrar los compuestos según la invención. Los ejemplos de formulaciones y preparaciones potenciales están contenidos, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (edición actual); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman y Schwartz, editores), edición actual, publicado por Marcel Dekker, Inc, así como Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (edición actual).

ES 2 323 688 T3

A la vista de su grado elevado de inhibición de PDE4, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a cualquiera que requiera o desee la inhibición de PDE4, y/o un potenciamiento del conocimiento.

5 La administración se puede lograr según las necesidades del paciente, por ejemplo oralmente, nasalmente, parenteralmente (subcutáneamente, intravenosamente, intramuscularmente, intraestéricamente, y mediante infusión), mediante inhalación, rectalmente, vaginalmente, tópicamente, localmente, transdérmicamente, y mediante administración ocular.

10 Se pueden usar diversas formas de dosificación oral sólidas para administrar los compuestos de la invención, incluyendo formas sólidas tales como comprimidos, cápsulas de gel, cápsulas, comprimidos oblongos, gránulos, tabletas para chupar, y polvos a granel. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o combinados con diversos vehículos, diluyentes (tales como sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, agentes de suspensión, solubilizantes, agentes tamponantes, aglutinantes, agentes disgregantes, conservantes, colorantes, saborizantes, lubricantes, y similares. También son ventajosos para la administración de los compuestos de la presente invención las cápsulas, comprimidos y geles de liberación en el tiempo.

20 También se pueden usar para administrar compuestos de la invención diversas formas de dosificación oral líquidas, incluyendo disoluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones, jarabes, y elixires. Tales formas de dosificación pueden contener también diluyentes inertes adecuados conocidos en la técnica, tales como agua, y excipientes adecuados conocidos en la técnica, tales como conservantes, agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes, así como agentes para emulsionar y/o suspender los compuestos de la invención.

25 Los compuestos de la presente invención se pueden inyectar, por ejemplo, intravenosamente, en forma de una disolución estéril isotónica. También son posibles otras preparaciones.

30 Los supositorios para administración rectal de los compuestos de la presente invención se pueden preparar mezclando el compuesto con un excipiente adecuado, tal como manteca de cacao, salicilatos y polietilenglicoles. Las formulaciones para la administración vaginal pueden estar en forma de un pesario, tampón, crema, gel, pasta, espuma, o fórmula de pulverización que contiene, además del ingrediente activo, vehículos adecuados tales como los conocidos en la técnica.

35 Para administración tópica, la composición farmacéutica puede estar en forma de cremas, ungüentos, linimentos, lociones, emulsiones, suspensiones, geles, disoluciones, pastas, polvos, pulverizaciones, y colirios, adecuados para la administración a la piel, ojos, oído o nariz. La administración tópica también puede implicar la administración transdérmica mediante medios tales como parches transdérmicos.

40 También se pueden obtener formulaciones en aerosol, adecuadas para la administración vía inhalación. Por ejemplo, para el tratamiento de trastornos del aparato respiratorio, los compuestos según la invención se pueden administrar mediante inhalación en forma de un polvo (por ejemplo, micronizado), o en forma de disoluciones o suspensiones atomizadas. La formulación en aerosol se puede colocar en un propelente aceptable a presión.

45 Los compuestos se pueden administrar como el agente activo único, o en combinación con otros agentes farmacéuticos, tales como otros agentes usados en el tratamiento de la alteración cognitiva y/o en el tratamiento de psicosis, por ejemplo otros inhibidores de PDE4, bloqueadores de los canales de calcio, fármacos colinérgicos, moduladores de receptores adenosínicos, moduladores de NMDAR, anfaquininas, moduladores de mGluR, e inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, donepezilo, revastigimina, y glantanimina). En tales combinaciones, cada ingrediente activo se puede administrar según su intervalo de dosificación habitual, o según una dosis por debajo de su intervalo de dosificación habitual.

50 La presente invención incluye además el uso de un compuesto según la invención para la fabricación de un medicamento para inhibir enzimas PDE4. De este modo, la presente invención incluye el uso de un compuesto según la invención para la fabricación de un medicamento para la inhibición selectiva de enzimas PDE4 en animales, por ejemplo mamíferos, especialmente seres humanos, en el que tal inhibición tiene un efecto terapéutico, tal como en el caso en el que tal inhibición pueda aliviar estados que impliquen síndromes neurológicos, tales como la pérdida de memoria, especialmente memoria a largo plazo. Tal uso comprende administrar a un animal que lo necesite, especialmente a un mamífero, lo más especialmente a un ser humano, una cantidad inhibidora de un compuesto, solo o como parte de una formulación, como se describe aquí.

60 La afección de la alteración de memoria se manifiesta mediante la alteración en la capacidad para aprender nueva información, y/o la incapacidad para recordar información previamente aprendida. La alteración de la memoria es un síntoma principal de demencia, y también puede ser un síntoma asociado con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, VIH, enfermedad cardiovascular, y trauma cerebral, así como pérdida cognitiva relacionada con la edad.

65 Las demencias son enfermedades que incluyen pérdida de memoria y alteración intelectual adicional separada de la memoria. La presente invención incluye el uso de un compuesto según la invención para la fabricación de un me-

dicamento para tratar pacientes que sufren alteración de la memoria en todas las formas de demencia. Las demencias se clasifican según su causa, e incluyen: demencias neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick), vascular (por ejemplo, infartos, hemorragia, trastornos cardíacos), vascular y de Alzheimer mixtas, meningitis bacteriana, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, escler

5 rosos múltiple, traumática (por ejemplo, hematoma subdural o lesión cerebral traumática), infecciosa (por ejemplo, VIH), genética (síndrome de Down), tóxica (por ejemplo, metales pesados, alcohol, algunas medicaciones), metabólica (por ejemplo, deficiencia de vitamina B12 o de folato), hipoxia del SNC, enfermedad de Cushing, psiquiátrica (por ejemplo, depresión y esquizofrenia), e hidrocéfala.

10 La presente invención incluye el uso de un compuesto según la invención para la composición de un medicamento para tratar la pérdida de memoria separada de la demencia, incluyendo alteración cognitiva leve (MCI) y pérdida cognitiva relacionada con la edad. La presente invención incluye el uso de un compuesto según la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la alteración de la memoria como resultado de una enfermedad. En otra aplicación, la invención incluye el uso de un compuesto según la invención para la fabricación de un medica

15 mento para tratar la pérdida de memoria que resulta del uso de anestésicos generales, quimioterapia, tratamiento por radiación, trauma posquirúrgico, e intervención terapéutica.

Los compuestos se pueden usar para tratar afecciones psiquiátricas, incluyendo esquizofrenia, depresión bipolar o maníaca, depresión mayor, y adicción a fármacos y dependencia de la morfina. Estos compuestos pueden potenciar el

20 insomnio. Los inhibidores de PDE4 se pueden usar para elevar los niveles de cAMP y evitar que las neuronas sufran apoptosis. Se sabe también que los inhibidores de PDE4 son antiinflamatorios. La combinación de las propiedades antiapoptótica y antiinflamatoria hacen a estos compuestos útiles para tratar la neurodegeneración que resulta de cualquier enfermedad o lesión, incluyendo apoplejía, lesión de la médula espinal, neurogénesis, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), y atrofia sistémica múltiple (ASM).

De este modo, según una realización preferida, la presente invención incluye el uso de un compuesto según la invención para la fabricación de un medicamento para tratar pacientes que sufren alteración de la memoria debido a,

30 por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, depresión, envejecimiento, trauma cerebral, apoplejía, hipoxia del SNC, senilidad cerebral, demencia multiinfarto, y otras afecciones neurológicas que incluyen enfermedades neuronales agudas, así como enfermedades por VIH y cardiovasculares, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula II o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para la fabricación de un medicamento para

35 tratar pacientes que sufren estados mórbidos caracterizados por una disminución de la función de NMDA, tal como esquizofrenia.

Los compuestos también se pueden usar para la fabricación de un medicamento para tratar psicosis caracterizada por niveles elevados de PDE4, por ejemplo diversas formas de depresión, tales como depresión maníaca, depresión

40 mayor, y depresión asociada con trastornos psiquiátricos y neurológicos.

Como se ha mencionado, los compuestos de la invención también muestran actividad antiinflamatoria. Como resultado, los compuestos de la invención son útiles para la fabricación de un medicamento para tratar una variedad de enfermedades alérgicas e inflamatorias, particularmente estados mórbidos caracterizados por una reducción de los

45 niveles de AMP cíclico y/o niveles elevados de fosfodiesterasa 4. De este modo, según una realización adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto según la invención para la fabricación de un medicamento para tratar estados de enfermedades alérgicas e inflamatorias, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula II o sus sales farmacéuticamente aceptables. Tales estados mórbidos incluyen: asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis primaveral, granuloma eosinofílico, psoriasis, artritis inflamatoria, artritis reumatoide, choque séptico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lesión por reperusión del miocardio y del cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico, síndrome disneico del adulto, fibrosis cística, restenosis arterial, arteroesclerosis, querato

50 sis, espondilitis reumatoide, osteoartritis, piresis, diabetes mellitus, pneumoconiosis, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, eccema de contacto tóxico y alérgico, eccema atópico, eccema seborreico, liquen simple, quemadura solar, prurito en el área anogenital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, lupus eritematoso sistémico, piodermias folicular y de áreas amplias, acné endógeno y exógeno, acné rosácea, enfermedad de Beghet, nefritis púrpura anafilactoide, enfermedad inflamatoria del intestino, leucemia, esclerosis múltiple, enfermedades gastrointestinales, enfermedades autoinmunitarias, y similares.

Los inhibidores de PDE4 para tratar asma, bronquitis crónica, psoriasis, rinitis alérgica y otras enfermedades infla

60 matorias, y para inhibir el factor de necrosis tumoral, son conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 98/58901, JP-11-18957, JP 10-072415, WO 93/25517, WO 94/14742, US 5.814.651, y US 5.935.9778. Estas referencias también describen ensayos para determinar la actividad de inhibición de PDE4, y métodos para sintetizar tales compuestos.

Los inhibidores de PDE4 se pueden usar para prevenir o mejorar la osteoporosis, como un antibiótico, para el tratamiento de enfermedad cardiovascular movilizando el colesterol de las lesiones ateroscleróticas, para tratar la artritis reumatoide (AR), para la inhibición a largo plazo de la proliferación de células mesenquimales tras un trasplante,

para el tratamiento de la obstrucción urinaria como consecuencia de hiperplasia prostática benigna, para la supresión de quimiotaxia y reducción de la invasión de células de cáncer de colon, para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica de células B (B-CLL), para la inhibición de las contracciones uterinas, para atenuar la lesión por isquemia-reperfusión (IRI) vascular pulmonar, para la hidratación córnea, para la inhibición de la expresión de IL-2R suprimiendo de ese modo la importación de ADN nuclear del VIH-1 en células T de la memoria, para aumentar la secreción de insulina inducida por glucosa, en la prevención y tratamiento de colitis, y para inhibir la desgranulación de mastocitos.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como el único agente activo, o en combinación con otros agentes farmacéuticos, tales como otros agentes usados en el tratamiento de la alteración cognitiva y/o en el tratamiento de psicosis, por ejemplo otros inhibidores de PDE4, bloqueadores de los canales de calcio, fármacos colinérgicos, moduladores de receptores adenosínicos, moduladores de NMDAR, anfaquinas, moduladores de mGluR, e inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, donepezilo, rivastigimina, y glantamina). En tales combinaciones, cada ingrediente activo se puede administrar según su intervalo de dosificación habitual, o según una dosis por debajo de su intervalo de dosificación habitual.

Las dosis de los compuestos de la presente invención dependen de una variedad de factores, que incluyen el síndrome particular a tratar, la gravedad de los síntomas, la vía de administración, la frecuencia del intervalo de dosificación, el compuesto particular utilizado, la eficacia, perfil toxicológico, perfil farmacocinético del compuesto, y la presencia de cualesquiera efectos secundarios perniciosos, entre otras consideraciones.

Los compuestos de la invención se administran típicamente a niveles de dosificación y en un mamífero habituales para los inhibidores de PDE4, tales como los compuestos conocidos mencionados anteriormente. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar, en dosis individuales o múltiples, mediante administración oral a un nivel de dosificación de, por ejemplo, 0,01-100 mg/kg/día, preferiblemente 0,1-70 mg/kg/día, especialmente 0,5-10 mg/kg/día. Las formas de dosificación unitarias pueden contener, por ejemplo, 0,1-50 mg de compuesto activo. Para la administración intravenosa, los compuestos se pueden administrar, en dosis individuales o múltiples, a un nivel de dosificación de, por ejemplo, 0,001-50 mg/kg/día, preferiblemente 0,001-10 mg/kg/día, especialmente 0,01-1 mg/kg/día. Las formas de dosificación unitarias pueden contener, por ejemplo, 0,1-10 mg de compuesto activo.

Al llevar a cabo los procedimientos de la presente invención, se entenderá por supuesto que la referencia a tampones, medios, reactivos, células, condiciones de cultivo, y similares particulares no está destinada a ser limitante, sino que se debe de interpretar para que incluya todos los materiales relacionados que una persona normal experta en la técnica reconocería como de interés o valor en el contexto particular en el que se presenta esa explicación. Por ejemplo, a menudo es posible sustituir un sistema de tampón o un medio de cultivo por otro, y todavía lograr resultados similares, si no idénticos. Los expertos en la técnica tendrán el conocimiento suficiente de tales sistemas y metodologías para ser capaces, sin experimentación excesiva, de realizar tales sustituciones que servirán óptimamente para sus fines al usar los métodos y procedimientos descritos aquí.

40 Ejemplos

La presente invención se describirá ahora adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Al aplicar la descripción de estos ejemplos, se debe tener en mente claramente que, sin ninguna duda, otras realizaciones diferentes de los métodos descritos según la presente invención surgirán por sí mismas a los expertos en la técnica pertinente.

En lo siguiente y en los ejemplos a continuación, todas las temperaturas se dan sin corregir en grados Celsius; y, excepto que se indique de otro modo, todas las partes y porcentajes están en peso.

Los Ejemplos 1-7 de ilustración no muestran ejemplos según la presente invención, sino son sólo para fines ilustrativos.

Ejemplo 1 de ilustración

55 6-Amino-1-ciclopentil-3-etil-1H-indazol

A una mezcla de ácido 1-ciclopentil-3-etil-1H-indazol-6-carboxílico (258 mg) y trietilamina (0,56 ml) en *t*-butanol (1 ml) se añadió azida difenilfosforfílica (0,33 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 4 h, después se repartió entre agua (25 ml) y éter (25 ml). La capa de éter se recogió, se secó (MgSO₄), y se hizo pasar a través de un tapón de sílice. La sílice se lavó con 25 ml adicionales de éter, y la mezcla se concentró *a vacío*. El residuo se disolvió en THF (5 ml) y se añadió HCl aq. 6N (1 ml), y la mezcla se agitó durante 18 h. Se añadieron éter (25 ml) y agua (25 ml), y la capa de éter se recogió, se secó (MgSO₄), y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, para dar 0,14 g de 6-amino-1-ciclopentil-3-etil-1H-indazol (59% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz) δ 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,52 (m, 2H), 4,74 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 3,86 (br, 2H), 2,95 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 2,3-1,8 (m, 6H), 1,8-1,6 (m, 2H), 1,37 (t, J = 7,7 Hz, 3H).

Ejemplo 2 de ilustración

1-Ciclopentil-3-etil-6-[N-(3-piridilmetil)]amino-1H-indazol

5 A una mezcla de 3-piridincarboxaldehído (106 mg, 1,0 moles) en metanol (5,0 ml) se añadió 6-amino-1-ciclopentil-3-etil-1H-indazol (240 mg, 1,05 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (2,0 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. El matraz se enfrió entonces hasta 0°C, y se añadió borohidruro de sodio (0,09 g, 2,3 mmoles) en porciones durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 16 h, con agitación. La TLC indicó que la reacción estaba terminada (1:3 hex:EA). El disolvente se evaporó y se diluyó con
10 agua (10 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para dar el producto deseado. RMN ¹H (300 MHz) δ 8,64 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,68 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 4,55 (br, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,90 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 2,1-1,8 (m, 6H), 1,8-1,6 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,7 Hz, 3H).

15 Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar como se describe anteriormente en el Ejemplo 2 de ilustración.

20 1-Ciclopentil-6-(3-piridilmetil)aminoindazol,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano, y 7-metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-piridilmetil)]aminobenzofurano.

Ejemplo 3 de ilustración

6-Amino-1-ciclopentil-3-etil-6-[N-3-(1,1-dimetiletotoxicarbonil)fenil]-N-(3-piridilmetil)amino-1H-in-dazol

30 A un matraz de 10 ml secado en horno, enjuagado con argón, se añadió, en el siguiente orden, 0,06 g (0,61 mmoles) de NaOtBu, 36 mg de Pd₂dba₃, 2,0 ml de tolueno, 0,014 ml de P(tBu)₃, y 2,0 ml de una disolución de 140 mg (0,436 mmoles) de 6-amino-1-ciclopentil-3-etil-N-(3-piridilmetil)-1H-indazol en tolueno. Con agitación, se añadieron gota a gota 310 mg (1,5 mmoles) de 3-yodobenzoato de terc-butilo, y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó dos veces con H₂O y se extrajo con 3 x 15 ml de HCl 3N. Los extractos ácidos combinados se lavaron con 15 ml de EtOAc, y después se neutralizaron cuidadosamente con NaOH 6N hasta
35 pH mayor que 12. La disolución básica se extrajo con 2 x 15 ml de EtOAc, y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron subsiguientemente con 15 ml de H₂O y salmuera, se secaron (MgSO₄), y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage Flash 40M), eluyendo con EtOAc al 25% en hexanos. RMN ¹H (300 MHz) δ 8,65 (br, 1H), 8,51 (br, 1H), 8,26 (d, J = 8,4, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,7-7,5 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,1-7,0 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,4, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,76 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 2,96 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 2,1-1,8 (m, 6H),
40 1,8-1,6 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,34 (t, J = 7,7 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a como se describe anteriormente en el Ejemplo 3 de ilustración.

45 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-fenil-N-(4-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-cianofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(3-cianofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

50 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-fenil-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(3-cianofenil)-N-(4-piridilmetil)]aminobenzofurano,

55 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-acetilfenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

60 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-carboxi-3-clorofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(3-carboxi-5-fluorofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

65 1-Ciclopentil-6-[N-fenil-N-(3-piridilmetil)]aminoindazol, y

1-Ciclopentil-6-[N-(3-(1,1-dimetiletotoxicarbonil)fenil)-N-(3-piridilmetil)]-1H-aminoindazol.

ES 2 323 688 T3

Ejemplo 4 de ilustración

6-Amino-1-ciclopentil-3-etil-6-[N-(3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)]amino-1H-indazol

5 Se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas una disolución que consiste en 170 mg (0,344 mmoles) de 6-amino-1-ciclopentil-3-etil-*N*-[3-(1,1-dimetiletotoxicarbonil)-fenil]-*N*-(3-piridilmetil)-1H-indazol, 3,35 ml de diclorometano y 0,84 ml de ácido trifluoroacético. La disolución se lavó con 5,0 ml de H₂O. Después, se añadieron 5,0 ml de H₂O, y el pH se ajustó a 6 mediante adición de NaOH acuoso al 10%. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con 2 x 5 ml de diclorometano. Los extractos de diclorometano combinados se evaporaron, y el material que queda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ usando MeOH al 10% en CH₂Cl₂ como eluyente. RMN ¹H (300 MHz) δ 8,90 (br, 1H), 8,70 (br, 1H), 8,25 (d, J = 8,4, 1H), 7,7-7,5 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 7,1-7,0 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,4, 1H), 5,20 (s, 1H) 4,76 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 2,96 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 2,05 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,36 (t, J = 7,7 Hz, 3H).

15 El siguiente compuesto se preparó de manera similar a como se describe anteriormente en el Ejemplo 4 de ilustración.

1-ciclopentil-6-[N-(3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)]aminoindazol.

Ejemplo 5 de ilustración

2-Acetil-7-metoxi-4-nitrobenzofurano

25 A una disolución de 2-acetil-7-metoxibenzofurano (4,0 g) en anhídrido acético (50 ml) a 0°C se añadió gota a gota ácido nítrico al 70% (1,5 ml). La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h, y después se vertió en carbonato sódico saturado (200 ml) enfriado en hielo. Se añadió con cuidado carbonato sódico sólido, con agitación, hasta pH básico (pH = 8). La mezcla se filtró, y el sólido se recogió mediante filtración a vacío. El sólido se puso a hervir en 100 ml (metanol) durante 1 h, después se enfrió hasta 0°C y se filtró para dar 2-acetil-7-metoxi-4-nitrobenzofurano (2,1 g). RMN ¹H (300 MHz) δ 8,29 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

Ejemplo 6 de ilustración

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-nitrobenzofurano

35 Una mezcla de 2-acetil-7-metoxi-4-nitrobenzofurano (2,1 g), etilenglicol (2 ml), y ácido p-toluenosulfónico (25 mg) en tolueno (50 ml) se calentó a reflujo con un aparato de Dean-Stark unido, durante 18 h. La mezcla se repartió entre NaHCO₃ aq. sat. (50 ml) y éter (50 ml). La capa etérea se recogió, se lavó con agua (25 ml) y con salmuera (25 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró para dar 7-metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-nitrobenzofurano puro (2,1 g). RMN ¹H (300 MHz) δ 8,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,11 (s,3H), 4,11 (m, 4H), 1,86 (s, 3H).

Ejemplo 7 de ilustración

4-Amino-7-metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-benzofurano

50 A una suspensión de Pd al 10% sobre carbón activado (200 mg), en etanol (100 ml), bajo protección N₂, se añadió 7-metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-nitrobenzofurano (6,50 g, 23 mmoles). La mezcla de reacción se desgasificó a vacío tres veces. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente mientras que se dejó fluir hidrógeno gaseoso sobre la mezcla de reacción. Después de 4 h, la reacción estaba terminada según TLC (5:1 hex:EA). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, y la celita se aclaró con etanol adicional. El disolvente se eliminó a vacío para obtener 5,1 g (rendimiento 88%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

Ejemplo 1

2-Acetil-7-metoxi-4-(N-(3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)aminobenzofurano

65 Se recogió éster t-butílico de 7-metoxi-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-4-(N-3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)-aminobenzofurano en CH₂Cl₂ (10 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (2 ml), y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente lineal desde 0%-10% de MeOH en EtOAc durante 15 minutos para producir 65 mg de 2-acetil-7-metoxi-4-(N-(3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)aminobenzofurano. RMN ¹H (300 MHz) δ 11,60 (br, 1H), 8,71 (br, 1H), 8,56 (br, 1H), 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,95-6,80 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

ES 2 323 688 T3

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a como se describe anteriormente en el Ejemplo 1.

2-Acetil-7-metoxi-4-[N-fenil-N-(4-piridilmetil)]-aminobenzofurano,

5 2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(4-cianofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(3-cianofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

10 2-Acetil-7-metoxi-4-[N-fenil-N-(3-piridilmetil)]-aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(3-cianofenil)-N-(4-piridilmetil)]aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(4-acetilfenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

15 2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(4-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

20 2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(4-carboxi-3-clorofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano, y

2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(3-carboxi-5-fluorofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano.

Ejemplo 2

25

2-Acetil-7-metoxi-N-(4-fenilsulfonilaminocarbonilfenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzofurano

A una disolución de 2-acetil-7-metoxi-N-(4-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzofurano (416 mg, 1,0 mmoles), bencenosulfonamida (200 mg, 1,2 mmoles), y DMAP (150 mg, 1,2 mmoles) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente se añadió EDCI (230 mg, 1,2 mmoles) en una sola porción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se repartió entre agua (25 ml) y EtOAc (25 ml), y el pH se ajustó a 5-6 con HCl 1,0N. El EtOAc se separó, se lavó con salmuera (25 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente lineal desde 5% hasta 10% de MeOH en EtOAc, para dar 2-acetil-7-metoxi-N-(4-fenilsulfonilaminocarbonilfenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzofurano (415 mg). RMN ¹H (300 MHz) δ 8,53 (br, 1H), 8,46 (br, 1H), 8,06 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,8-7,3 (m, 6H), 7,21 (m, 1H), 7,1-7,0 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

Ejemplo 3

40

Medición in vitro de la actividad de inhibición de fosfodiesterasa de tipo 4

La PDE4 humana se obtuvo de células Sf9 infectadas con baculovirus que expresaron la enzima recombinante. El ADNc que codifica hPDE-4D6 se subclonó en un vector de baculovirus. Se infectaron células de insecto (Sf9) con el baculovirus, y las células se cultivaron hasta que se expresó la proteína. Las células infectadas con el baculovirus se lisaron, y el lisado se usó como fuente de enzima hPDE-4D6. La enzima se purificó parcialmente usando una cromatografía de intercambio iónico con DEAE. Este procedimiento se puede repetir usando ADNc que codifica otras enzimas PDE-4.

50 Ensayo

Las fosfodiesterasas de tipo 4 convierten monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) en 5'-monofosfato de adenosina (5'-AMP). La nucleotidasa convierte 5'-AMP en adenosina. Por lo tanto, la actividad combinada de PDE-4 y nucleotidasa convierte cAMP en adenosina. La adenosina se separa fácilmente de cAMP mediante columnas de alúmina neutra. Los inhibidores de fosfodiesterasas bloquean la conversión de cAMP en adenosina en este ensayo; en consecuencia, los inhibidores de PDE4 provocan una disminución en la cantidad de adenosina.

Se combinaron lisados celulares (40 µl) que expresan hPDE-4D6 con 50 µl de mezcla de ensayo y 10 µl de inhibidores, y se incubaron durante 12 minutos a temperatura ambiente. Las concentraciones finales de los componentes del ensayo fueron: 0,4 µg de enzima, 10 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 10 mM de MgCl₂, 3 µM de cAMP, 0,002 U de 5'-nucleotidasa, y 3 x 10⁴ cpm de [3H]cAMP. La reacción se detuvo añadiendo 100 µl de HCl 5 mN hirviendo. Una alícuota de 75 µl de la mezcla de reacción se transfirió desde cada pocillo a columnas de alúmina (Multiplate; Millipore). La adenosina marcada se eluyó en un aparato OptiPlate haciendo girar a 2000 rpm durante 2 minutos; se añadieron 150 µl por pocillo de fluido de centelleo al OptiPlate. La placa se cerró herméticamente, se agitó durante alrededor de 65 30 minutos, y se determinaron los cpm de [³H]adenosina usando un Wallac Triflux®.

Todos los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO al 100%, y se diluyeron en el ensayo de forma que la concentración final de DMSO es 0,1%. El DMSO no afecta a la actividad enzimática a esta concentración.

ES 2 323 688 T3

Una disminución en la concentración de adenosina es indicativa de la inhibición de la actividad de PDE. Los valores de pIC_{50} se determinaron seleccionando 6 a 12 concentraciones de compuesto que oscilan desde 0,1 nM hasta 10.000 nM, y representando después gráficamente la concentración de fármaco frente a la concentración de 3H -adenosina. Se usó un programa de ordenador de regresión no lineal (Assay Explorer[®]) para estimar los valores de pIC_{50} .

Ejemplo 4 (Método A)

Evitación pasiva en ratas, y ensayo in vivo para aprendizaje y memoria

El ensayo se realizó como se describió previamente (Zhang, H.-T., Crissman, A.M., Dorairaj, N.R., Chandler, L.J., y O'Donnell, J.M., *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23, 198-204). El aparato (Modelo E10-16SC, Coulbourn Instruments, Allentown, PA) consistió en una cámara de dos compartimientos, con un compartimiento iluminado conectado a un compartimiento oscurecido, mediante una puerta de guillotina. El suelo del compartimiento oscurecido consistió en varillas de acero inoxidable a través de las cuales se podía suministrar un choque eléctrico a las patas desde una fuente de corriente constante. Todos los grupos experimentales se habituaron primero al aparato el día antes del comienzo del experimento. Durante el entrenamiento, la rata (Sprague-Dawley (Harlan) macho, que pesa 250 a 350 g) se colocó durante un minuto en el compartimiento iluminado, de espaldas a la puerta de guillotina cerrada, antes de que se elevase la puerta. Se registró la latencia para entrar en el compartimiento oscurecido. Después de que la rata entrase en el compartimiento oscurecido, la puerta se cerró y se administró un choque eléctrico de 0,5 mA durante 3 segundos. Veinticuatro horas más tarde, se administró a la rata 0,1 mg/kg de MK-801 o disolución salina, 30 minutos antes de la inyección de disolución salina o de compuesto de ensayo (dosificado desde 0,1 a 2,5 mg/kg, i.p.), lo cual sucedió 30 minutos antes de que comenzase el ensayo de retención. La rata se colocó nuevamente en el compartimiento iluminado, con la puerta de guillotina abierta. La latencia para entrar en el compartimiento oscurecido se registró durante un tiempo de hasta 180 segundos, en cuyo momento se terminó el ensayo.

Todos los datos se analizaron mediante análisis de varianza (ANOVA); se realizaron comparaciones individuales usando los tests de Kewman-Keuls. Las ratas sin tratamiento requirieron menos de 30 segundos, de media, para cruzar desde el compartimiento iluminado al compartimiento oscurecido. Sin embargo, 24 horas después de la exposición al choque eléctrico, la mayoría de las ratas pretratadas con vehículo no volvieron a entrar en el compartimiento oscurecido; la latencia media aumentó hasta 175 segundos ($p < 0,001$). El pretratamiento con MK-801 (0,1 mg/kg) redujo notablemente esta latencia cuando se comparó con el vehículo ($p < 0,001$). Este efecto amnésico de MK-801 se invirtió de manera estadísticamente significativa mediante los compuestos de ensayo actuales, de manera dependiente de la dosis.

Ejemplo 5 (Método B)

Tarea en el laberinto de brazos radial en ratas, y ensayo in vivo para aprendizaje y memoria

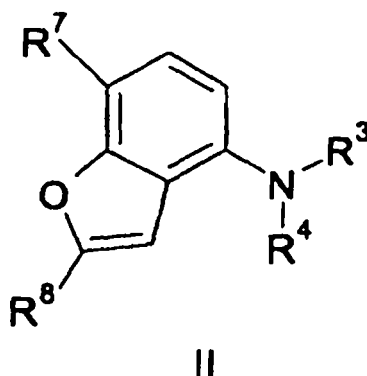
El ensayo se realizó como se describió previamente (Zhang, H.-T., Crissman, A.M., Dorairaj, N.R., Chandler, L.J., y O'Donnell, J.M., *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23, 198-204). Cinco días antes de enjaularlas por primera vez, las ratas (Sprague-Dawley machos (Harlan), que pesan 250 a 350 g) se colocaron en un laberinto radial de ocho brazos (cada brazo tenía 60x10x12 cm de altura; el laberinto estaba 70 cm por encima del suelo) para la aclimatación, durante dos días. Las ratas se colocaron entonces individualmente en el centro del laberinto durante 5 minutos con peletes de alimento colocados próximos a los pocillos de alimento, y después, al siguiente día, en los pocillos al final de los brazos; se realizaron dos sesiones al día. Después, se cebaron entonces cuatro brazos seleccionados al azar con un pelete de comida cada uno. La rata se retuvo en el centro de la plataforma (26 cm de diámetro) durante 15 segundos, y después se dejó que se moviese libremente por todo el laberinto hasta que recogiese todos los peletes de alimento o transcurriesen 10 minutos, lo que sucediese primero. Se registraron cuatro parámetros: 1) errores de memoria de trabajo, es decir, entradas en brazos cebados que ya habían sido visitados durante el mismo ensayo; 2) errores de memoria de referencia, es decir, entradas en brazos sin cebo; 3) entradas totales en los brazos; y 4) la duración del ensayo (segundos), es decir, el tiempo empleado en la recogida de todos los peletes en el laberinto. Si el error de memoria de trabajo fue cero y el error de memoria de referencia medio fue menor que uno en cinco ensayos sucesivos, las ratas comenzaron con los ensayos con fármacos. Se inyectó MK-801 o disolución salina 15 minutos antes del vehículo o del agente de ensayo, que se administró 45 minutos antes del ensayo. Los experimentos se realizaron en una habitación iluminada, que contenía señales visuales extras del laberinto.

Todos los datos se analizaron mediante análisis de varianza (ANOVA); se realizaron comparaciones individuales usando los tests de Kewman-Keuls. Comparado con el control, MK-801 (0,1 mg/kg, i.p.) aumentó las frecuencias de los errores de memoria tanto de trabajo como de referencia ($p < 0,01$). Este efecto amnésico de MK-801 sobre la memoria de trabajo se invirtió de manera estadísticamente significativa mediante la administración de los compuestos de ensayo actuales de una manera dependiente de la dosis.

Los ejemplos anteriores se pueden repetir con éxito similar sustituyendo los agentes reaccionantes y/o condiciones de funcionamiento genérica o específicamente descritos de esta invención por aquellos usados en los ejemplos anteriores.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula II:



en la que

25 R^3 es un grupo heterociclo-alquilo, en el que la porción heterocíclica puede ser aromática, o parcial o totalmente saturada, y tiene de 5 a 10 átomos anulares, en los que al menos un átomo anular es un átomo de N, O o S; la porción alquílica, que está ramificada o no ramificada, tiene 1 a 5 átomos de carbono; el grupo heterociclo-alquilo no está sustituido o está sustituido una o más veces en la porción heterocíclica con halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, CF_3O , nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, y/o está sustituido en la porción alquílica con halógeno, ciano, o metilo, o combinaciones de los mismos;

30 R^4 es H, o

35 arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono y que no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno, alquilo, alqueno, alquino, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, OCF_3 , amino, alquilamino, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, 2(-heterociclo)tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsiloxi, R^5-L- , o combinaciones de los mismos;

R^5 es H,

40 alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , oxo, o combinaciones de los mismos,

alquilamino o dialquilamino, en los que cada porción alquílica tiene independientemente 1 a 8 átomos de carbono,

45 un grupo carbociclo-alquilo parcialmente insaturado, en el que la porción carbocíclica tiene 5 a 14 átomos de carbono, y la porción alquílica tiene 1 a 5 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido, preferentemente en la porción carbocíclica, una o más veces con halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o combinaciones de los mismos,

50 cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno, hidroxi, oxo, ciano, alcoxi, alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, o combinaciones de los mismos,

55 cicloalquilalquilo que tiene 4 a 16 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido en la porción cicloalquílica y/o la porción alquílica una o más veces con halógeno, oxo, ciano, hidroxi, alquilo, alcoxi, o combinaciones de los mismos,

60 arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, alquilamino, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, o combinaciones de los mismos,

65 arilalquilo que tiene 7 a 19 átomos de carbono, en el que la porción arílica tiene 6 a 14 átomos de carbono y la porción alquílica, que está ramificada o no ramificada, tiene 1 a 5 átomos de carbono, el radical arilalquilo no está sustituido o está sustituido, en la porción arílica, una o más veces con halógeno, trifluorometilo, CF_3O , nitro, amino, alquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, y/o está sustituido en la porción alquílica con halógeno, ciano, metilo, o combinaciones de los mismos,

un grupo heterociclo, que está saturado, parcialmente saturado o insaturado, que tiene 5 a 10 átomos anulares en los que al menos 1 átomo anular es un átomo de N, O o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, alquilamino, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, fenoxi, o combinaciones de los mismos, o un grupo heterociclo-alquilo, en el que la porción heterocíclica está saturada, parcialmente saturada o insaturada, y tiene 5 a 10 átomos anulares, en los que al menos 1 átomo anular es un átomo de N, O o S, y la porción alquímica, que está ramificada o no ramificada, tiene 1 a 5 átomos de carbono, el grupo heterociclo-alquilo no está sustituido o está sustituido una o más veces en la porción heterocíclica con halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, CF₃O, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, y/o está sustituido en la porción alquímica con halógeno, ciano, o metilo, o combinaciones de los mismos;

L es un enlace sencillo o un radical alifático divalente que tiene hasta 8 átomos de carbono, en el que uno o más grupos -CH₂- están cada uno sustituido opcionalmente con -O-, -S-, -SO₂-, -SO-, -NR⁶-, -SO₂NH-, -NHCO-, -CO-, -NR⁶CO-, -CONR⁶-, -NHCONH-, -OCONH-, -NHCOO-, -SCONH-, -SCSNH-, o -NHCSNH-;

R⁶ es H,

alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, que está ramificado o no ramificado, y que no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, oxo, o combinaciones de los mismos,

R⁷ es alcoxi o alquiltio, que tiene en cada caso 1 a 4 átomos de carbono, que está ramificado o no ramificado, y que no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno,

R⁸ es -CO-alquilo C₁₋₄, que está ramificado o no ramificado, y en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno, o es



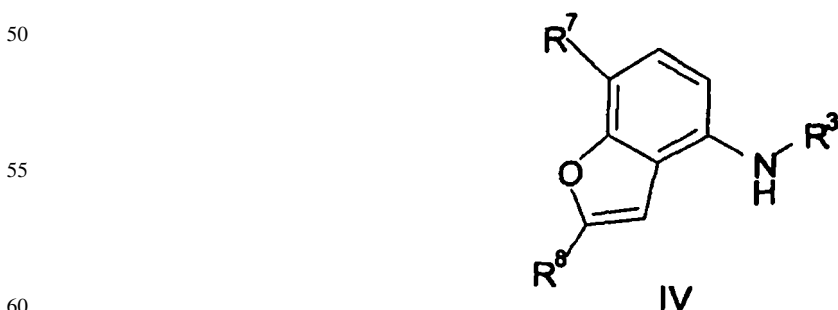
R⁹ es H o alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que está ramificado o no ramificado, y que no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno,

X e Y son ambos O, o son ambos S, y

A es alquileno que tiene 2 a 7 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que un compuesto ópticamente activo puede estar en forma de uno de sus enantiómeros separados o sus mezclas, incluyendo mezclas racémicas.

2. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula IV:



en la que

R³ es un grupo heterociclo-alquilo, en el que la porción heterocíclica puede ser aromática, o parcial o totalmente saturada, y tiene de 5 a 10 átomos anulares, en los que al menos 1 átomo anular es un átomo de N, O o S; la porción alquímica, que está ramificada o no ramificada, tiene 1 a 5 átomos de carbono; el grupo heterociclo-alquilo no está sustituido o está sustituido una o más veces en la porción heterocíclica con halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluoro-

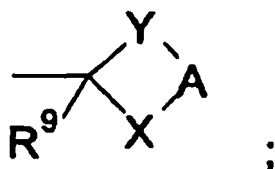
ES 2 323 688 T3

metilo, CF₃O, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, y/o está sustituido en la porción alquílica con halógeno, ciano, o metilo, o combinaciones de los mismos;

5 R⁷ es alcoxi o alquiltio, que tiene en cada caso 1 a 4 átomos de carbono, que está ramificado o no ramificado, y que no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno,

R⁸ es -CO-alquilo C₁₋₄, que está ramificado o no ramificado, y en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno, o es

10



15

o

20

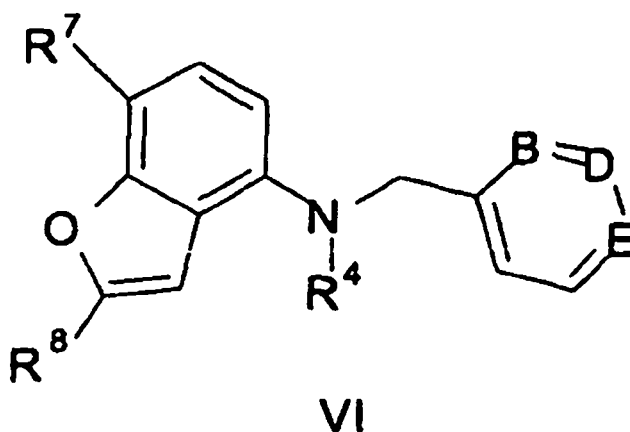
una sal farmacéuticamente del mismo;

en el que un compuesto ópticamente activo puede estar en forma de uno de sus enantiómeros separados o sus mezclas, incluyendo mezclas racémicas.

25

3. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la subfórmula VI:

30



40

45

en la que

R⁴ es H, o

50

arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno, alquilo, alqueno, alquino, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, OCF₃, amino, alquilamino, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, 2-(heterociclo)tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsiloxi, R⁵-L-, o combinaciones de los mismos;

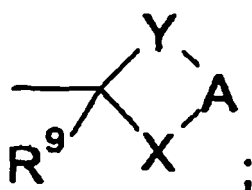
55

R⁷ es alcoxi o alquiltio, que tiene en cada caso 1 a 4 átomos de carbono, que está ramificado o no ramificado, y que no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno,

60

R⁸ es -CO-alquilo C₁₋₄, que está ramificado o no ramificado, y en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno, o es

65



ES 2 323 688 T3

y uno de B, D y E es N, y los otros dos son C; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 en el que un compuesto ópticamente activo puede estar en forma de uno de sus enantiómeros separados o sus mezclas, incluyendo mezclas racémicas.

10 4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que D es N, y B y E son C.

5 10 5. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R⁴ es fenilo, que no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno, alquilo, alqueno, alquino, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, OCF₃, amino, alquilamino, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, 2-(heterociclo)tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquil-sulfonilo, fenoxi, trialquilsililoxi, R⁵-L-, o combinaciones de los mismos.

6. Compuesto según la reivindicación 1, que es:

20 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-fenil-N-(4-piridilmetil)]aminobenzofurano,

25 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(3-cianofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-fenil-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

30 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(3-cianofenil)-N-(4-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-acetilfenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

35 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-N-(3-piridilmetil)]aminoben-zofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-carboxi-3-clorofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminoben-zofurano,

40 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(3-carboxi-5-fluorofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminoben-zofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-(N-(4-cianofenil)-N-(3-piridilmetil))aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-(N-fenil-N-(4-piridilmetil))-aminobenzofurano,

45 2-Acetil-7-metoxi-4-(N-(3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil))aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-(N-(4-cianofenil)-N-(3-piridilmetil))-aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-(N-(3-cianofenil)-N-(3-piridilmetil))aminobenzofurano,

50 2-Acetil-7-metoxi-4-(N-fenil-N-(3-piridilmetil))-aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-(N-(3-cianofenil)-N-(4-piridilmetil))aminobenzofurano,

55 2-Acetil-7-metoxi-4-(N-(4-acetilfenil)-N-(3-piridilmetil))aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(4-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

60 2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(4-carboxi-3-clorofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(3-carboxi-5-fluorofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

65 2-Acetil-7-metoxi-N-(4-fenilsulfonilaminocarbonil-fenil)-N-(3-piridilmetil]-4-aminobenzofurano, o

una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos,

ES 2 323 688 T3

en los que los compuestos ópticamente activos pueden estar en forma de sus enantiómeros separados o sus mezclas, incluyendo mezclas racémicas.

7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

5

cada grupo arilo es, independientemente, un grupo fenilo, naftilo o bifenilo, opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcocicarbonilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, fenoxi, o combinaciones de los mismos;

10

cada grupo heteroarilo es, independientemente, un grupo furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, ditalilo, oxatiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, ti-adiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, oxazinilo, isoxazinilo, oxatiazinilo, oxadiazinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, tionaftenilo, isotionaftenilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, purinilo, benzopirano, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, o benzoxazinilo, opcionalmente sustituido en uno o más sitios con halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, carboxi, metileno, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos; y

20

cada grupo heterociclo es, independientemente, un grupo heteroarilo como se establece anteriormente, o un grupo tetrahydrofuranilo, piperidinilo, o pirrolidinilo, opcionalmente sustituido como se establece anteriormente.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

25

R^3 es piridilmetilo, furanilmetilo, tienilmetilo, pirrolilmetilo, pirimidinilmetilo, tiazolilmetilo, isoquinolinilmetilo o quinolinilmetilo, sustituido o no sustituido;

30

R^4 es fenilo, naftilo, o bifenilo, que en cada caso no está sustituido o está sustituido una o más veces con OH, F, Cl, CF_3 , alquilo, alcoxi, CN, vinilo, CH_2OH , $CONHOH$, $CONH_2$, metilendioxi, $COOH$, o combinaciones de los mismos, o

35

R^4 es fenilo, naftilo, o bifenilo, que en cada caso está opcionalmente sustituido con R^5 -, R^5-O -, R^5-O -, $R^5-NH-CO$ -, R^5-SO_2-NH -, R^5-SO_2-NH -alquilen-O-, NH_2 -alquilo-NH-CO-, R^5 -alquilen-NH-CO-, alquilo-CO-NH-alquilo-, metilo, etilo, Cl, F, CN, OCH_3 , CF_3 , amino, nitro, $HOCH_2$ $COOH$, o combinaciones de los mismos;

R^7 es alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que está ramificado o no ramificado, y que no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno; y

40

R^8 es $-CO$ -alquilo C_{1-4} .

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

45

R^3 es heteroarilalquilo, que está sustituido o no sustituido; y

R^4 es H o es arilo, que está sustituido o no sustituido.

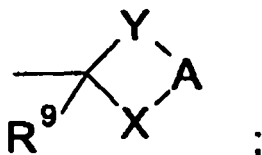
50

10. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R^7 es alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono;

R^8 es $COCH_3$, o

55



R^9 es $-CH_3$;

65

X e Y son ambos O; y

A es $-CH_2CH_2-$.

11. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

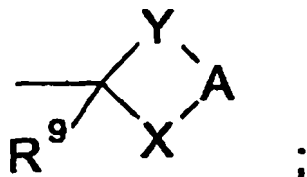
R³ es heteroariloalquilo, que está sustituido o no sustituido; y

5 R⁴ es H, o es arilo, que está sustituido o no sustituido;

R⁷ es alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono;

R⁸ es COCH₃, o

10



15

R⁹ es -CH₃;

20

X e Y son ambos O; y

A es -CH₂CH₂-.

25

12. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R³ es piridilmetilo, que está sustituido o no sustituido;

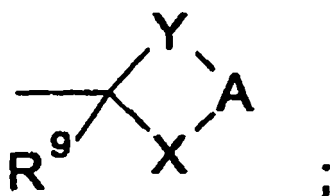
30

R⁴ es H, o es arilo, que está sustituido o no sustituido;

R⁷ es alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono;

R⁸ es COCH₃, o

35



40

R⁹ es -CH₃;

45

X e Y son ambos O; y

A es -CH₂CH₂-.

50

13. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R³ es piridilmetilo, que está sustituido o no sustituido;

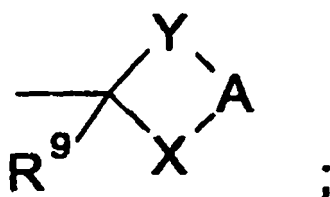
55

R⁴ es fenilo, que está sustituido o no sustituido;

R⁷ es alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono;

R⁸ es COCH₃, o

60



65

ES 2 323 688 T3

R⁹ es -CH₃;

X e Y son ambos O; y

5 A es -CH₂CH₂-.

14. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

15. Una composición según la reivindicación 14, en la que el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 se proporciona en una dosificación unitaria de 0,1 - 50 mg.

15

16. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para la fabricación de un medicamento para potenciar el conocimiento y/o tratar la psicosis.

17. Uso según la reivindicación 16, en el que dicho medicamento es para la administración en una cantidad de 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día.

20

18. Uso según la reivindicación 16, en el que dicho medicamento es para la administración a un ser humano.

19. Uso según la reivindicación 16, en el que el medicamento es para tratar alteración o reducción del conocimiento.

25

20. Uso según la reivindicación 16, en el que el medicamento es para tratar alteración de la memoria.

21. Uso según la reivindicación 20, en el que la alteración de la memoria es debida a enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, VIH, enfermedad cardiovascular, trauma cerebral, o pérdida cognitiva relacionada con la edad.

30

22. Uso según la reivindicación 20, en el que la alteración de la memoria es debida a demencia.

23. Uso según la reivindicación 16, en el que el medicamento es para tratar una psicosis.

35

24. Uso según la reivindicación 23, en el que la psicosis es esquizofrenia, depresión bipolar o maníaca, o depresión mayor.

25. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para la fabricación de un medicamento para tratar la alteración de la memoria debida a la reducción de niveles de cAMP.

40

26. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad alérgica o inflamatoria.

27. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para la fabricación de un medicamento para tratar neurodegeneración que resulta de una enfermedad o lesión.

45

28. Uso según la reivindicación 27, en el que la enfermedad o lesión es apoplejía, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), o atrofia sistémica múltiple (ASM).

50

29. Uso según la reivindicación 16, en el que el medicamento es para tratar la alteración de la memoria debido a enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, depresión, envejecimiento, trauma cerebral, apoplejía, hipoxia del SNC, senilidad cerebral, demencia multiinfarto, una enfermedad neuronal aguda, enfermedad por VIH o cardiovascular.

55

30. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 16-29, en el que el medicamento se administra en combinación con uno o más agentes farmacéuticos usados en el tratamiento de la alteración cognitiva y/o en el tratamiento de psicosis.

60

31. Uso según la reivindicación 30, en el que dicho uno o más agentes farmacéuticos se seleccionan de inhibidores de PDE-4, bloqueadores de los canales de calcio, fármacos colinérgicos, moduladores de receptores adenosínicos, anfaquinas, moduladores de NMDA-R, moduladores de mGluR, inhibidores de colinesterasa, o combinaciones de los mismos.

65

32. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁴ es fenilo, naftilo o bifenilo, que no está sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, o combinaciones de los mismos, y

ES 2 323 688 T3

acilo es un radical alcanofílico que tiene 1 a 13 átomos de carbono, en el que la porción alquílica no está sustituida o está sustituida con halógeno, alquilo, arilo, alcoxi, o combinaciones de los mismos, o acilo es un radical arofílico que tiene 7 a 15 átomos de carbono, en el que la porción arílica no está sustituida o está sustituida con halógeno, alquilo, alcoxi, o combinaciones de los mismos.

5

33. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R³ es piridilmetilo, piridilmetilo sustituido con F, Cl, CH₃, C₂H₅, OCH₃, CN, o combinaciones de los mismos, furanilmetilo, furanilmetilo sustituido con F, Cl, CH₃, C₂H₅, OCH₃, CN, o combinaciones de los mismos, tienilmetilo, tienilmetilo sustituido con F, Cl, CH₃, C₂H₅, OCH₃, CN, o combinaciones de los mismos, pirrolilmetilo, pirrolilmetilo sustituido con F, Cl, CH₃, C₂H₅, OCH₃, CN, o combinaciones de los mismos, pirimidinilmetilo, pirimidinilmetilo sustituido con F, Cl, CH₃, C₂H₅, OCH₃, CN, o combinaciones de los mismos, tiazolilmetilo, tiazolilmetilo sustituido con F, Cl, CH₃, C₂H₅, OCH₃, CN, o combinaciones de los mismos, isoquinolinilmetilo, isoquinolinilmetilo sustituido con F, Cl, CH₃, C₂H₅, OCH₃, CN, o combinaciones de los mismos, quinolinilmetilo, o quinolinilmetilo sustituido con F, Cl, CH₃, C₂H₅, OCH₃, CN, o combinaciones de los mismos.

10

15

34. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁴ es fenilo, naftilo, o bifenilo, que en cada caso no está sustituido o está sustituido una o más veces con OH, F, Cl, CF₃, metilo, etilo, metoxi, etoxi, CN, vinilo, CH₂OH, CONHOH, CONH₂, metilendioxi, COOH, o combinaciones de los mismos.

20

35. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁴ es fenilo que no está sustituido o está sustituido una o más veces con OH, F, Cl, CF₃, metilo, etilo, metoxi, etoxi, CN, vinilo, CH₂OH, CONHOH, CONH₂, metilendioxi, COOH, o combinaciones de los mismos.

25

36. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R³ es piridilmetilo.

37. Un compuesto según la reivindicación 35, en el que R³ es piridilmetilo.

38. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para tratar un paciente que sufre adicción a drogas o dependencia de la morfina.

30

39. Uso según la reivindicación 26, en el que dicho paciente sufre inflamación debido a asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis primaveral, granuloma eosinofílico, psoriasis, artritis inflamatoria, artritis reumatoide, choque séptico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lesión por reperfusión del miocardio, lesión por reperfusión del cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico, síndrome disneico del adulto, fibrosis cística, restenosis arterial, arteroesclerosis, queratosis, espondilitis reumatoide, osteoartritis, piresis, diabetes mellitus, pneumoconiosis, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, eccema de contacto tóxico, eccema de contacto alérgico, eccema atópico, eccema seborreico, liquen simple, quemadura solar, prurito en el área anogenital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, lupus eritematoso sistémico, piodermias folicular, piodermias de áreas amplias, acné endógeno, acné exógeno, acné rosácea, enfermedad de Behcet, nefritis púrpura anafilactoide, enfermedad inflamatoria del intestino, leucemia, esclerosis múltiple, enfermedad gastrointestinal, o enfermedad autoinmunitarias.

35

40

45

50

55

60

65