



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0716804-7 A2



(22) Data de Depósito: 10/09/2007
(43) Data da Publicação: 05/11/2013
(RPI 2235)

(51) Int.Cl.:
C07D 307/91
C07D 405/04
C07D 413/04
A61K 31/335
A61K 31/41
A61K 31/435
A61K 31/495
A61P 29/00

(54) Título: DERIVADOS DE DIBENZOFURANCO
COMO INIBIDORES DE PDE-4 E PDE-10

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 11/09/2006 IN 1647/che/2006

(73) Titular(es): Matrix Laboratories Limited

(72) Inventor(es): Balasubramanian Gopalan, Dhamjewar Ravi,
Havale Shrikant, Swamy Keshavapura Hosamane Sreedhara

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007002596 de 10/09/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/032171 de
20/03/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE DIBENZOFURANO COMO INIBIDORES DE PDE-4 E PDE-10".

Este pedido reivindica prioridade para o pedido de patente indiano N° 1647/CHE/2006 depositado em 11 de setembro de 2006, cujo conteúdo está aqui incorporado em sua integridade a título de referência.

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a novos compostos heterocíclicos que são úteis como inibidores de fosfodiesterase (PDEs) em particular inibidores de fosfodiesterase tipo 4 (PDE-4) e inibidores de fosfodiesterase tipo 10 (PDE-10) representados pela fórmula (I), seus derivados, análogos, formas tautoméricas, estereoisômeros, bioisósteres, diastereômeros, polímeros, enantiômeros, N-óxidos apropriados, sais farmacologicamente aceitáveis, hidratos farmacologicamente aceitáveis, solvatos farmacologicamente aceitáveis, composições farmacologicamente aceitáveis contendo os mesmos e seu uso no tratamento de doenças alérgicas e anti-inflamatórias e para inibir a produção do fator de necrose tumoral (TNF- α).

Em um outro aspecto da presente invenção, os compostos representados pela fórmula geral I são úteis no tratamento de várias doenças alérgicas e inflamatórias que incluem asma, COPD, rinite alérgica, conjuntivite alérgica, síndrome da angústia respiratória, bronquite crônica, nefrite, espondilite reumatoide, osteoartrite, dermatite atópica, granuloma eosinofílico, psoríase, choque séptico reumatoide, colite ulcerativa, mal de Parkinson; esclerose múltipla, inflamação crônica, síndrome de Crohn (Nature Medicine, 1, 211-214 (1995) e *ibid.*, 244-248 aqui incorporado em sua integridade a título de referência) e também outras condições inflamatórias dos pulmões, olhos, articulações, intestinos, pele, coração e sistema nervoso central (SNC).

A presente invenção também se refere a um processo para a preparação dos novos compostos heterocíclicos da fórmula geral (I).

Fundamentos da Invenção

Asma brônquica é uma doença multifatorial complexa caracterizada por hiperatividade do trato respiratório a estímulos externos. Inflama-

ção das vias aéreas leva a inúmeras doenças pulmonares graves que incluem asma e doenças pulmonares obstrutivas crônicas (COPD também conhecidas como doença obstrutiva crônica das vias aéreas, doença pulmonar obstrutiva crônica ou limitação crônica do fluxo aéreo e obstrução crônica do
5 fluxo aéreo). A limitação do fluxo aéreo geralmente é progressiva e associada à resposta inflamatória abdominal dos pulmões a partículas ou gases nocivos.

Muitas respostas biológicas são mediadas pelos níveis de nucleotídeos cíclicos principalmente cAMP e cGMP que por sua vez são sintetizados pelas adenilil ciclases (ACs) e guanilato ciclases (GCs). Para regular
10 os níveis de cAMP e cGMP, todas as células possuem fosfodiesterases (PDEs) que hidrolisam cAMP e cGMP resultando em 5'-AMP e 5'-GMP. Nos seres humanos existem 21 isoformas diferentes de PDE que são classificadas em 11 grupos diferentes. Basicamente esses PDEs se enquadram em
15 três categorias: 1. aqueles que são específicos para cAMP, 2. aqueles que são específicos para cGMP e 3. aqueles que agem tanto em cAMP como em cGMP. Esses 11 grupos de PDEs são classificados segundo sua seletividade para nucleotídeos. A PDE4 possui 4 isoformas e em todas as isoformas estão presentes regiões conservadas ascendentes (UCRs) que parecem
20 modular a dimerização e podem se ligar a moléculas sinalizadoras tais como lipídios. Existem pelo menos 18 variantes de emendas diferentes das quatro isoformas de PDE4. Devido ao papel crítico de cAMP na mediação de respostas de citocina cAMP PDEs também estão envolvidas. Muitos dos mediadores de resposta inflamatória tais como células T, células B, monócitos,
25 neutrófilos, eosinófilos e macrófagos possuem enzimas PDE4 como sua cAMP PDE primária. Entre as respostas inflamatórias que são implicadas por esses mediadores celulares estão asma, doenças pulmonares obstrutivas crônicas (COPD), artrite reumatoide, doença do intestino inflamado, doença de Crohn e esclerose múltipla. Consequentemente, o desenvolvimento
30 de inibidores de PDE4 como agentes terapêuticos para essas doenças constitui um foco farmacêutico importante. A PDE4 controla indiretamente o grau de broncodilatação. Nas células inflamatórias o cAMP é um regulador nega-

tivo das vias ativadoras primárias tais como liberação de citocina pelas células T. A inibição das isozimas PDE4 nessas células resulta em níveis elevados de cAMP e na consequente inativação da resposta inflamatória. Além do papel direto do cAMP na função de células inflamatórias, níveis elevados de cAMP também levam ao relaxamento do músculo liso. Consequentemente, inibição da atividade de PDE4 que leva a níveis mais altos de cAMP causa broncodilatação e dessa forma alivia os sintomas de doenças respiratórias tais como asma ou COPD.

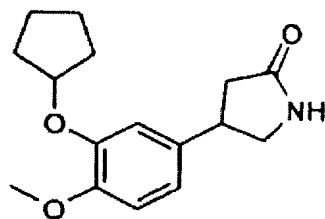
Também, a inibição da enzima PDE-IV aumenta os níveis de cAMP e a AMP cíclico modula a atividade da maioria das células que contribuem para a patofisiologia da asma alérgica. A elevação de cAMP produziria efeitos benéficos, alguns dos quais incluem, além do relaxamento do músculo liso das vias aéreas, a inibição da liberação de mediadores de mastócitos, a supressão da desgranulação de neutrófilos, a inibição da desgranulação de basófilos e a inibição da ativação de monócitos e macrófagos. A ligação entre a atividade de PDE4 e a cognição vem sendo especulada desde a descoberta de que o gene de relapso regulador de cAMP ("cAMP-regulating duncce gene") da mosca de frutas codifica um homólogo de PDE4 (Nature, 1981, 289, 5793, 79-1; J. Mol. Biol., 1991, 222, 3, 553-565). Outros dois papéis importantes para a PDE4D foram recentemente identificados em tecido cardiovascular; um é uma correlação para o polimorfismo de PDE4 com derrame e o outro é um envolvimento na proliferação celular do músculo liso vascular (Mol. Pharmacol. 2005, 68, 3, 596-605). Finalmente, há relatórios associando LDE4D à osteoporose. Especificamente polimorfismos de nucleotídeos individuais mapeando o gene de PDE4D são associados à variabilidade na densidade mineral óssea (BMC Med. Genet., 2005, 6, 1, 9).

Leucócitos inflamatórios se infiltram nas vias aéreas de pacientes asmáticos nos quais os eosinófilos constituem o componente principal e também ficam acumulados nos pulmões. Quando ativados eles sintetizam e liberam citocinas inflamatórias tais como interleucina-1, interleucina-2 e fator de necrose tumoral α (TNF- α) assim como mediadores inflamatórios. Por conseguinte, os compostos da presente invenção também inibem a produ-

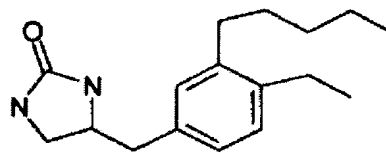
ção do fator de necrose tumoral, uma glicoproteína sérica, que está envolvido na patogênese de inúmeras doenças autoimunes e inflamatórias. A produção de $\text{TNF-}\alpha$ em células pró-inflamatórias é atenuada por uma elevação de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP) que por sua vez é regulado pela família de PDE de enzimas.

Inibidores de PDE não seletivos como treofilina vêm sendo usados para o tratamento de asma brônquica e acredita-se que seus efeitos colaterais que incluem disritmias cardíacas e náusea sejam resultado da não seletividade entre PDEs. Das 11 isozimas conhecidas da família de PDE, a PDE4 parece ser a isozima predominante em várias células inflamatórias e daí a atual investigação por inibidores seletivos de PDE4.

Inibidores de PDE4 de primeira geração incluem Rolipram e Ro20-1724 que pertencem ao grupo de diéter de catecol. Por causa de efeitos colaterais como náusea, vômito e secreção aumentada de ácido gástrico seu desenvolvimento como terapêuticos foi interrompido.

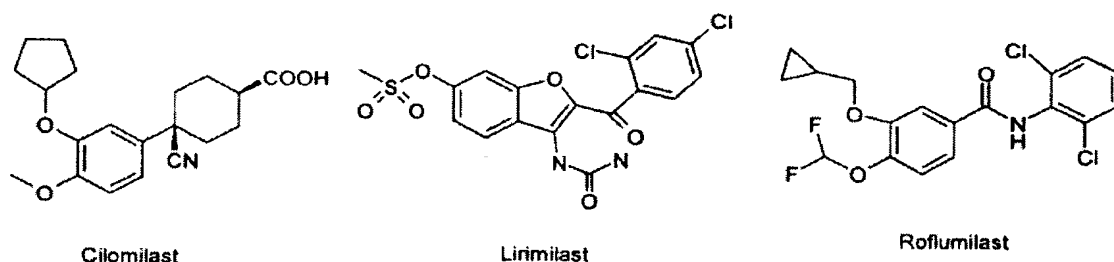


Rolipram



Ro-20-1724

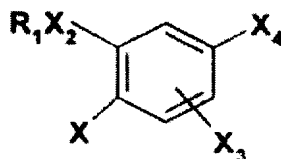
Os atuais esforços para a descoberta de fármacos envolvem a criação dos inibidores de PDE4 com efeitos colaterais reduzidos embora mantendo as propriedades anti-inflamatórias do rolipram. Compostos como cilomilast, roflumilast, lirimilast e AWD-12-281 pertencem à segunda geração de inibidores de PDE4. Alguns poucos apresentaram menos efeitos colaterais e o roflumilast e o cilomilast já evoluíram para os estágios avançados de desenvolvimento.



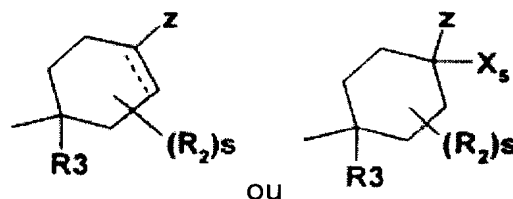
Os inibidores de PDE4 podem ser divididos em classes distintas com base nos motivos estruturais presentes nas moléculas para por exemplo xantina, nitraquazona, diéteres de catecol etc. Exemplos destes são teofilina, arofilina, nitraquazona, almirall, piclaminast, e filaminast, respectivamente. Já foram desenvolvidos vários inibidores de PDE4 que não se enquadram em nenhuma classe específica de compostos como lirimilast (BAT-19-8004), um novo composto contendo sulfinato para o tratamento de COPD. Tofimilast da Pfizer é um derivado de indazol que está atualmente em desenvolvimento clínico. O desenvolvimento de ibudilast, um composto de pirazolpiridina, como vasodilatador e para o tratamento de doenças oftálmicas alérgicas está em fase bem avançada e para esclerose múltipla está na fase II de experiências. O BAY-61-9987 pertence a imidazotriazinonas em desenvolvimento pela Bayer para o potencial tratamento de doenças respiratórias (GB238594A1-2003).

Os inibidores de PDE4 mostraram relaxar o músculo liso das vias aéreas e suprimir a ativação de células inflamatórias. Inibidores de PDE4 que se encontram em vários estágios de desenvolvimento clínico são cilomilast, roflumilast, AWD-12-281, CC-10004, ONO-6126 e GRC-3886. O GRC3886 inibe a isozima PDE4 subtipos A, B, C e D. Ele tem boa biodisponibilidade oral em várias espécies animais e nenhum efeito emético foi observado em dosagens orais de até 100 mg/kg. O fármaco foi seguro, bem tolerado e possui farmacocinética excelente com meia-vida longa.

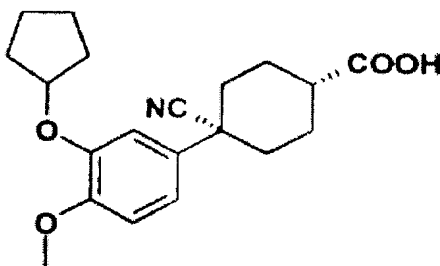
O pedido de patente WO 93/19749 reivindica os compostos de fórmula I que são úteis para alergia e doenças inflamatórias.



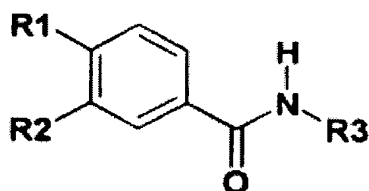
onde X_4 é



Um dos exemplos representativos dessa patente está dado abaixo.



A Patente US 5.712.298 reivindica os compostos de fórmula I
5 que são um inibidor de fosfodiesterase para tratar distúrbios das vias aéreas e dermatite.



onde

R_1 é 1-4C-alcóxi que é totalmente ou parcialmente substituído com flúor,

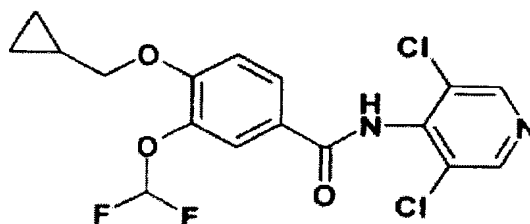
10 R_2 é 3-5C-cicloalquilmetóxi ou benzilóxi e

R_3 é 2-bromofenila, 2,6-dicloro-4-etoxicarbonilfenila, 2,6-dimetoxifenila, 4-ciano-2-fluorfenila, 2,4,6-trifluorfenila, 2-cloro-6-metilfenila, 2,6-dimetilfenila, 2,6-difluorfenila, 2,6-diclorofenila, 3,5-dicloropirid-4-ila, 3-metilpirid-2-ila, 2-cloropirid-3-ila, 3,5-dibromopirid-2-ila, 2,3,5,6-tetrafluorpirid-4-ila, 3-cloro-2,5,6-trifluorpirid-4-ila, 3,5-dicloro-2,6-difluorpirid-4-ila ou 2,6-

15

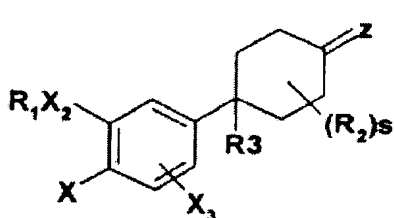
dicloropirid-3-ila, um sal do mesmo, e o N-óxido de uma piridina ou um sal do mesmo.

Os compostos reivindicados incluem

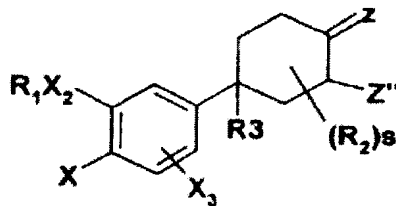


A Patente US 5.811.455 reivindica os compostos de fórmulas I e

5 II

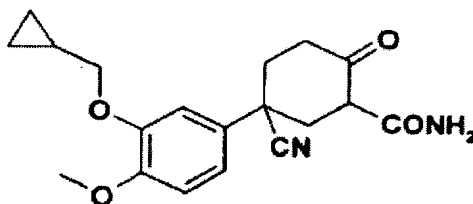


I

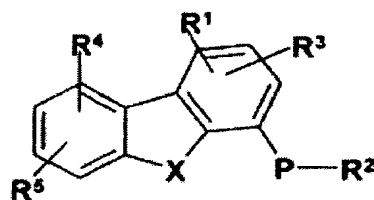


II

Um dos exemplos representativos dessa invenção é

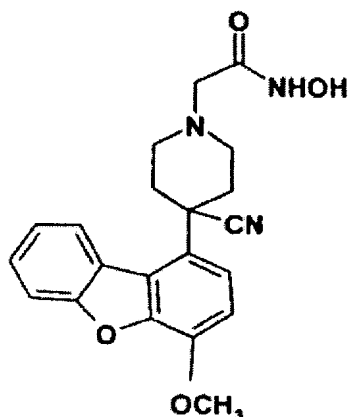


O pedido de patente internacional WO 2006/011024 reivindica os compostos de fórmula geral



(I)

Um dos compostos representativos está dado abaixo e o pedido
10 reivindica seu uso no tratamento de asma e de doença pulmonar obstrutiva crônica além de outras doenças.



Os desafios enfrentados pelos inibidores de PDE4 são principalmente náusea, vômito, secreção aumentada de ácido gástrico que podem ser devidos à seletividade em relação aos sítios de ligação. Com base em relatórios da técnica anterior compostos com seletividade para o sítio de ligação de rolipram de alta afinidade causam efeitos colaterais ao passo que é esperado que compostos com seletividade para o sítio de ligação de rolipram de baixa afinidade tenham efeitos terapêuticos melhores em comparação com o rolipram (J. Biol. Chem. 1992, 267(3):1798-1804; J. Biol. Chem. 1999, 274(17):11796-11810). Outros efeitos colaterais são disritmias cardíacas, vasculite e osteoporose.

Sequências de PDE10 foram identificadas pela primeira vez usando bioinformática e informações de sequências de outras famílias do gene PDE. A análise de homologia de bancos de dados EST revelou PDE10A como o primeiro membro da família de PDE10 de fosfodiesterases. Foi mostrado por estudos de localização que o PDE10A tem a distribuição mais restrita de todas as 11 famílias de PDE conhecidas, como o mRNA do PDE10A altamente expresso apenas no cérebro e testículos (J. Biol. Chem. (1999) 274:18438-18445; Eur. J. Biochem, (1999) 266:1118-1127). Esta distribuição única do PDE10A no cérebro indica um uso potencial de inibidores de PDE10A para tratar distúrbios neurológicos e psiquiátricos. No entanto, inibidores de PDE10A também foram reivindicados como sendo úteis para o tratamento de câncer, diabetes e especialmente obesidade.

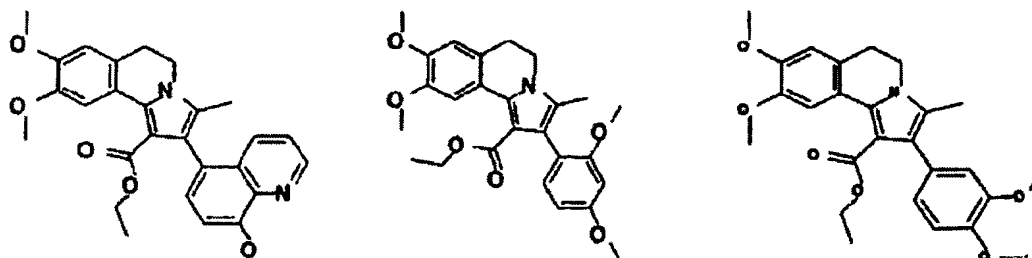
A PDE10A como todos os PDEs tem um segmento conservado de ~270 aminoácidos na extremidade C-terminal e já foi demonstrado que

este segmento inclui o sítio catalítico. O gene de PDE10 humano é grande, mais de 200 kb, com até 24 exons codificando cada uma das variantes de emenda. A sequência de aminoácidos caracteriza-se por dois domínios GAF (que ligam o cGMP), uma região catalítica e terminais N e C alternativamente emendados. Numerosas variantes de emenda são possíveis por causa de pelo menos 3 exons alternativos codificando os terminais N e 2 codificando os terminais C. PDE10A1, uma variante de emenda de PDE10A, é uma proteína de 779 aminoácidos que hidrolisa cAMP e cGMP. Os valores de K_m para cAMP e cGMP são 0,05 e 3,0 micromolar, respectivamente. PDE10 é uma cGMPase inibida por cAMP única (J. Biol. Chem. (1999) 274:18438-18445).

A PDE10A foi identificada nas ilhotas de Langerhans. A PDE10A hidrolisa cAMP resultando em AMP e dessa forma diminui as concentrações intracelulares de cAMP. Inibindo a atividade de PDE10A, os níveis intracelulares de cAMP são aumentados e dessa forma a liberação de grânulos secretórios contendo insulina e portanto, aumentando a secreção de insulina.

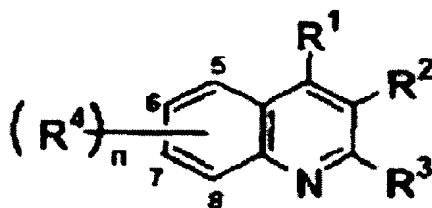
Sabe-se que inibidores de PDE10A desempenham um papel no tratamento de distúrbios cardiovasculares tais como hipertensão, doença cardíaca isquêmica, infarto do miocárdio e derrame isquêmico. A expressão de PDE10 pode ser detectada no coração (Gene 234:109-117, 1999; Biochem. Biophys. Res. Comm., 261:551-557, 1999), e cGMP e cAMP são segundos mensageiros importantes que estão envolvidos na regulação do tono do músculo liso. A família de PDE10 compreende enzimas que são responsáveis pela degradação de cAMP e cGMP em vários tecidos e a ativação de guanilato ciclases solúveis e ligados à membrana leva a níveis aumentados de cGMP intracelular e induz a vasodilatação. A estimulação de vários GPCRs (receptores acoplados à proteína G) que são expressos em células do músculo liso vascular induz a ativação de adenilato ciclases, a geração de cAMP intracelular, e produz vasodilatação. Portanto a PDE10A possivelmente desempenha um papel no sistema cardiovascular.

O pedido PCT WO 2005/012485 da Bayer reivindica o uso de inibidores de PDE10 para o tratamento de diabetes e os compostos apresentados são



O pedido de patente europeia EP 1 250 923 da Pfizer reivindica amplamente o uso de inibidores seletivos de PDE10 para tratamento de distúrbios do SNC exemplificados por psicose e distúrbios que compreendem cognição deficiente como sintoma. O único inibidor de PDE10 exemplificado
 5 nessa patente é papaverina e ela apresenta valores de IC_{50} para papaverina para todas as famílias de PDE.

O pedido PCT WO 2004/002484 de Kyowa Hakko Kogyo Co. reivindica os compostos da fórmula a seguir como inibidores de PDE10.

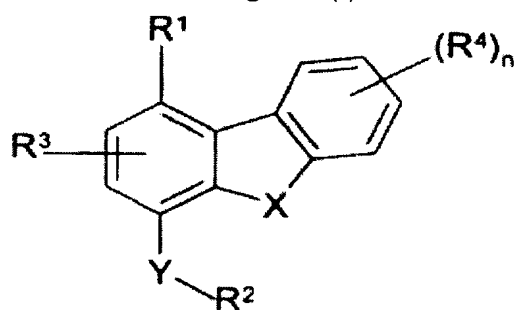


O PDE10A está se apresentando como um alvo particularmente
 10 interessante para distúrbios do SNC. Isto se deve à localização muito restrita do PDE10A em áreas-chave do cérebro. A inibição de PDE10 usando o inibidor relativamente específico de PDE10, papaverina, mostra uma redução na atividade e uma resposta reduzida a estimulantes psicomotores. A inibição também reduz a resposta de abstenção condicionada indicativa de atividade antipsicótica clínica. Também já foi mostrado que inibidores de PDE10
 15 são alvos potenciais no tratamento de diabetes e suas complicações e apenas algumas poucas referências da técnica anterior (WO 2002/048144, WO 2003/014117, WO 2003/014116, WO 2003/014115, WO 2003/051877) da Bayer Pharmaceuticals mostram que inibidores de PDE10 desempenham
 20 um papel no tratamento de câncer. Devido aos vários papéis mostrados por inibidores de PDE10, eles acabaram se tornando os alvos mais promissores para futuras terapias medicamentosas para diferentes áreas terapêuticas.

Como descrito acima, como a regulação da sinalização intracelular é coordenada pela PDE4, ela se tornou um alvo consolidado para o desenvolvimento de terapêuticos para doenças inflamatórias tais como asma e COPD. Também já foi mostrado que a PDE4 é um alvo potencial para doenças associadas ao SNC, depressão, melhora de memória, doenças cardiovasculares e osteogênese.

Sumário da Invenção

A presente invenção refere-se a novos inibidores de fosfodiesterase, em particular inibidores de fosfodiesterase tipo 4 (PDE-4) e de fosfodiesterase tipo 10 (PDE-10) de fórmula geral (I)



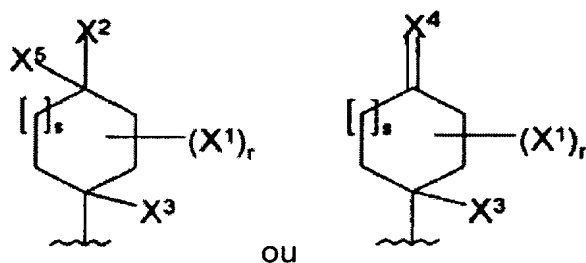
(I)

e análogos dos mesmos, derivados, tautômeros, estereoisômeros, enantiômeros, diastereômeros, polimorfos, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, N-óxidos e bioisósteres. Adicionalmente, a presente invenção refere-se a composições farmacêuticas contendo esses compostos.

onde na fórmula (I)

X representa O, S ou NR⁵ e Y representa O ou S;

R¹ é



X^1 é selecionado de hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, N,N-dimetilaminoalquenil opcionalmente substituída, carbóxi, $=CH-NR^5R^6$, $COOR^6$;

5 X^2 é selecionado opcionalmente de halo, ciano, carbóxi, $COOR^6$, alquila substituída, NR^5R^6 , $-NR^5S(O)_mR^6$;

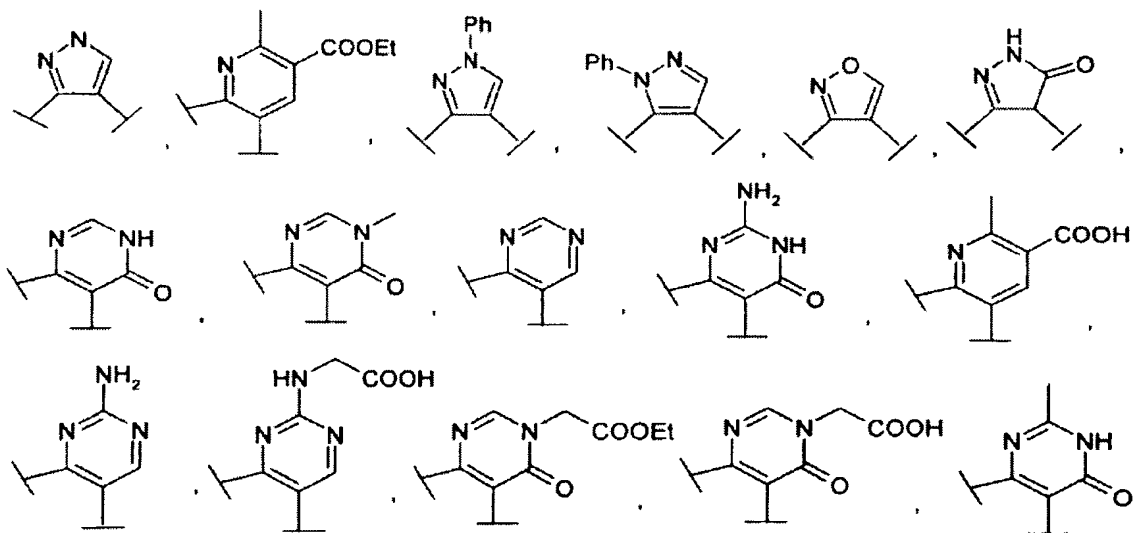
X^3 é selecionado de ciano, carbóxi, alquila, amido ou tetrazolila;

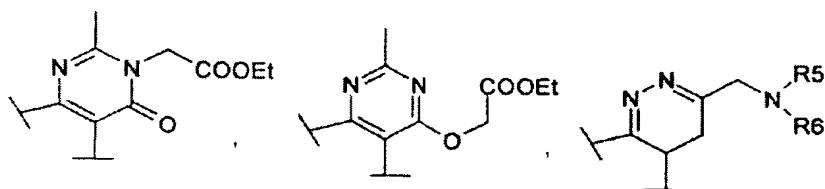
X^4 representa O, S, NR^5 , $N-OR^5$, $=N-OCH_2COOH$, $=N-O-Me$;

X^5 representa hidrogênio, halo, hidroxila, ciano ou alquila; ou

10 quando dois grupos X^1 são orto um em relação ao outro, eles podem juntos formar um sistema de anel de 4 a 7 membros selecionado de anel alicíclico ou heterocíclico que pode ser saturado, parcialmente saturado ou insaturado, arila, ou heteroarila. O heterocíclico ou heteroarila pode ter um ou mais heteroátomos selecionados de O, NR^5 ou S; ou

15 quando X^1 e X^2 são orto um em relação ao outro, eles podem juntos formar um sistema de anel de 4 a 7 membros selecionado de anel alicíclico ou heterocíclico que pode ser saturado, parcialmente saturado ou insaturado, arila, ou heteroarila tendo um ou mais heteroátomos selecionados de O, NR^5 ou S. O sistema de anel de 4 a 7 membros pode opcionalmente ser monossustituído ou dissustituído com oxo ($=O$), carbóxi, $R'CO-$
20 OR^6 , $R'NR^5R^6$, OR^5 , alquila ou aril. Exemplos representativos dos anéis de 4 a 7 membros com substituições opcionais incluem, porém sem limitação,





r é um inteiro representado por 0, 1, 2 ou 3;

s é um inteiro representado por 0, 1 ou 2;

R^2 representa grupos opcionalmente substituídos selecionados de alquila, haloalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído ou heterociclíil opcionalmente substituído;

R^3 e R^4 independentemente representam hidrogênio, hidróxi, halo, ciano, amino, alquila, alcóxi, alquenila, alquinila, alquilamino, formila, carbóxi ou carbamoíla;

R^5 representa hidrogênio, alcóxi, $R'COOR6$, alquila opcionalmente substituída ou arila opcionalmente substituída;

R^6 representa hidrogênio, alquila opcionalmente substituída ou arila opcionalmente substituída; ou

R^5 e R^6 juntos podem formar um anel monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros que pode ser saturado, parcialmente saturado ou insaturado e opcionalmente pode conter mais um heteroátomo selecionado de O, N, S, e pode ser opcionalmente monossubstituído ou dissustituído;

R' representa uma ligação direta ou um alquileno opcionalmente substituído;

n é um inteiro representado por 0, 1, 2 ou 3;

m é um inteiro representado por 0, 1 ou 2.

Em um outro aspecto da invenção, quando dois grupos R^4 são orto um em relação ao outro, eles podem juntos formar um anel saturado, insaturado ou parcialmente saturado que pode opcionalmente incluir até 2 heteroátomos selecionados de O, S e NR^5 .

Em um outro aspecto da invenção, quando X é NR^5 , então R^2 e R^5 podem se unir para formar um anel de 5 a 7 membros saturado ou insatu-

rado que pode opcionalmente conter um ou dois heteroátomos adicionais e pode ser opcionalmente substituído.

Em ainda um outro aspecto, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação dos novos compostos heterocíclicos de fórmula
5 geral (I).

Em ainda um outro aspecto, a presente invenção refere-se a composições farmacêuticas usando compostos de fórmula geral (I).

Os compostos da presente invenção inibem ou regulam a produção de TNF alfa e são úteis no tratamento de doenças alérgicas e inflamatórias que incluem asma, doenças inflamatórias, condições alérgicas, conjuntivite alérgica, granuloma eosinofílico, psoríase, artrite reumatoide, diabetes, doença de Crohn, rinite alérgica, choque endotóxico e síndrome da angústia respiratória do adulto. Os compostos da presente invenção são particularmente úteis para o tratamento de asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).
10
15

Descrição Detalhada da Invenção

O termo "alquila" refere-se a um hidrocarboneto alifático saturado de cadeia reta ou ramificada que pode ser opcionalmente substituído com os múltiplos graus de substituição que são permitidos. Exemplos de alquila
20 incluem, porém sem limitação, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, t-butila, n-pentila, isobutila entre outras e as substituições podem ser selecionadas de halogênios, hidróxi, alcóxi, acila, amino, nitro, entre outros. A menos que de outra forma especificado, por exemplo, pela expressão " C_x-C_y alquila" que se refere a um grupo alquila com o número especificado de carbonos, em todo o relatório descritivo o termo "grupo alquila" refere-se a C_1-C_6 e uma terminologia semelhante também se aplica a todas as outras faixas preferidas.
25

O termo "alquenila" conforme usado neste relatório, seja isolado ou em combinação com outros radicais, significa um C_2-C_6 hidrocarboneto alifático de cadeia reta ou ramificada contendo uma ou mais ligações duplas carbono a carbono que pode ser opcionalmente substituído com os múltiplos graus de substituição que são permitidos. O termo "alquenila" inclui dienos e
30

trienos de cadeias retas e ramificadas e são selecionados de vinila, alila, 2-butenila, 3-butenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 4-pentenila, 2-hexenila, 3-hexenila, 4-hexenila, 5-hexenila, 2-heptenila, 3-heptenila, 4-heptenila, 5-heptenila, 6-heptenila.

5 O termo "alquinila" conforme usado neste relatório, seja isolado ou em combinação com outros radicais, significa um hidrocarboneto alifático de cadeia reta ou ramificada contendo dois a oito carbonos com uma ou mais ligações triplas carbono a carbono que pode ser opcionalmente substituído com os múltiplos graus de substituição que são permitidos. O termo
10 "alquinila" inclui diinos e triinos, tais como etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila, 3-butinila, 1-pentinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 4-pentinila, 1-hexinila, 3-hexinila, 4-hexinila, 5-hexinila, entre outros.

O termo "alquilenos" refere-se a um grupo de ligação alquila divalente. Exemplos de grupos alquilenos incluem, porém sem limitação, etan-2-
15 diila, propan-1,3-diila, propan-1,2-diila, butan-1,4-diila, butan-1,3-diila, butan-1,2-diila, 2-metila-propan-1,3-diila, entre outros.

O termo "alcóxi" refere-se a um grupo -Oalquila onde alquila é como definido neste relatório. Exemplos representativos incluem, porém sem limitação, metóxi, etóxi, entre outros.

20 O termo "haloalquila" refere-se ao grupo R_c -halogênio, onde R_c é alquila como definido acima e halogênio é selecionado de flúor, cloro, bromo e iodo e pode ser haloalquila, dihaloalquila ou tri-haloalquila ou polihaloalquila como cloreto de metileno, CF_3 , CHF_2 , CF_2-CF_3 etc.

O termo "halo" refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo;

25 O termo "arila" refere-se a um sistema de anel C_5-C_{12} aromático que pode ser monocíclico, bicíclico ou policíclico. O termo inclui anéis opcionalmente substituídos com os múltiplos graus de substituição que são permitidos e as substituições podem incluir halogênios, nitro, amino, alcóxi, alquila sulfonila amino, alquilcarbonilamino, carbóxi, alquila carbonóila, hidróxi, e
30 alquila. Grupos arila exemplificativos incluem fenila, naftila, indanila, bifenila, entre outros.

O termo "cicloalquila" conforme usado neste relatório, seja isolado ou em combinação com outros radicais, significa um sistema de anel de hidrocarboneto monocíclico, bicíclico ou policíclico saturado, parcialmente insaturado de cerca de 3 a 12 átomos de carbono que pode ser opcionalmente substituído com halogênios, nitro, amino, alcóxi, alquila sulfonila amino, alquilcarbonilamino, carbóxi, alquila carbonóila, hidróxi, e alquila. Grupos "cicloalquila" exemplificativos incluem, porém sem limitação, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e cicloheptila, perhidronaftila, adamantila, noradamantila ou grupos espirobicíclicos tais como espiro(4,4)non-2-ila.

O termo "heteroarila" refere-se a um sistema de anel aromático monocíclico ou a um sistema de anel aromático policíclico fundido compreendendo dois ou mais anéis aromáticos, de preferência dois a três sistemas de anel. Esses anéis heteroarila contêm um ou mais átomos de nitrogênio, enxofre e/ou oxigênio onde N-óxidos, óxidos e dióxidos de enxofre são substituições de heteroátomo permissíveis. O termo inclui anéis opcionalmente substituídos com halogênios, nitro, amino, alcóxi, alquila sulfonila amino, alquilcarbonilamino, carbóxi, alquila carbonóila, hidróxi, e alquila. Exemplos de grupos heteroarila incluem furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, benzofurano, benzotiofeno, indol, indazol, cromanila, isocromanila, entre outros.

O termo "heterociclila" refere-se a um anel de 3 a 15 membros estável que é saturado, tem um ou mais graus de insaturação ou é insaturado. Esses anéis heterocíclicos contêm um ou mais heteroátomos selecionados do grupo que consiste em átomos de nitrogênio, enxofre e/ou oxigênio onde N-óxidos, óxidos e dióxidos de enxofre são substituições de heteroátomo permissíveis. Este anel pode ser opcionalmente fundido a um ou mais outros anéis heterocíclicos, anéis arílicos ou anéis cicloalquílicos. Exemplos de tais grupos podem ser selecionados do grupo que consiste em azetidinila, acridinila, pirazolila, imidazolila, triazolila, pirrolila, tiofenila, tiazolila, oxazolila, isoxazolila, furanila, pirazinila, tetrahydroisoquinolila, piperidinila, piperazi-

nila, morfolinila, tiomorfonilila, piridazinila, indolila, isoindolila, quinolila, cro-
manila, entre outros.

O termo "carbamoila" refere-se ao grupo $-C(O)NH_2$.

O termo "carbóxi" refere-se a $-COOH$.

5 O termo "estereoisômeros" refere-se a certos compostos descri-
tos nesta invenção que contêm um ou mais centros quirais ou de alguma
forma conseguem existir como múltiplos estereoisômeros. O escopo da pre-
sente invenção inclui estereoisômeros puros assim como misturas de este-
reoisômeros tais como enantiômeros/diastereômeros purificados ou misturas
10 enantiomericamente/diastereomericamente enriquecidas.

O termo "bioisósteres" refere-se a compostos ou grupos que
possuem formatos moleculares e volumes parecidos, aproximadamente a
mesma distribuição de elétrons e que apresentam propriedades físicas simi-
lares tais como hidrofobicidade. Compostos bioisostéricos afetam os mes-
15 mos sistemas bioquimicamente associados que agonistas ou antagonistas e
dessa forma produzem propriedades biológicas que são relacionadas entre
si.

O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" que faz parte desta
invenção inclui sais derivados de bases inorgânicas tais como Li, Na, K, Ca,
20 Mg, Fe, Cu, Zn, Al, Mn; sais de bases orgânicas tais como N,N'-
diacetililenodiamina, 2-dimetilaminoetanol, isopropilamina, morfolina, pipe-
razina, piperidina, procaína, dietilamina, trietilamina, trimetilamina, tripropila-
mina, trometamina, adamantila amina, dietanolamina, etilenodiamina, N,N-
benzila feniletilamina, hidróxido de colina, diciclo-hexilamina, metformina,
25 benzilamina, feniletilamina, dialquilamina, trialkilamina, tiamina, aminopiri-
midina, aminopiridina, purina, pirimidina, espermidina, entre outras; bases
quirais como alquilfenilamina, glicinol, fenila glicinol, entre outras, sais de
aminoácidos naturais tais como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina,
norleucina, tirosina, cistina, metionina, prolina, hidróxi prolina, histidi-
30 na, ornitina, lisina, arginina, serina, treonina, fenilalanina; aminoácidos não-
naturais tais como D-isômeros ou aminoácidos substituídos; sais de aminoá-
cidos ácidos tais como ácido aspártico, ácido glutâmico; guanidina, guanidi-

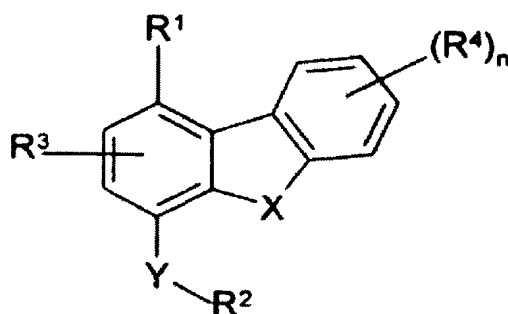
na substituída onde os substituintes são selecionados de nitro, amino, alquila, alquenila, alquinila, amônio ou sais de amônio substituído. Onde apropriado, os sais podem incluir sais de adição de ácido que são sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, halogenoidratos, acetatos, tartaratos, maleatos, citratos, succinatos, palmoatos, metanossulfonatos, benzoatos, salicilatos, hidroxinaftoatos, benzenossulfonatos, ascorbatos, glicerofosfatos, cetoglutaratos, entre outros.

O termo "solvatos farmacêuticamente aceitáveis" pode ser hidratos ou compreendendo outros solventes de cristalização tais como álcoois.

O termo "veículos farmacêuticamente aceitáveis adequados" inclui cargas ou diluentes sólidos e soluções aquosas ou orgânicas sólidas. O componente ativo vai estar presente em tais composições farmacêuticas em quantidades suficientes para proporcionar a dosagem desejada na faixa descrita acima. Assim, para administração oral, os compostos podem ser combinados com um veículo ou diluente sólido ou líquido adequado para formar cápsulas, comprimidos, pós, xaropes, suspensões entre outros. As composições farmacêuticas podem, se desejado, conter componentes adicionais tais como flavorizantes, adoçantes, excipientes entre outros.

O termo "compostos da invenção" ou "presente invenção" refere-se aos compostos da presente invenção representados pela fórmula (I) definida neste relatório, seus derivados, análogos, formas tautoméricas, estereoisômeros, bioisósteres, diastereômeros, polimorfos, enantiômeros, N-óxidos apropriados, sais farmacêuticamente aceitáveis, hidratos farmacêuticamente aceitáveis, solvatos farmacêuticamente aceitáveis e composições farmacêuticamente aceitáveis contendo os mesmos.

A presente invenção refere-se a novos inibidores de fosfodiesterase, em particular inibidores de fosfodiesterase tipo 4 (PDE-4) e inibidores de fosfodiesterase tipo 10 (PDE-10) de fórmula geral (I)



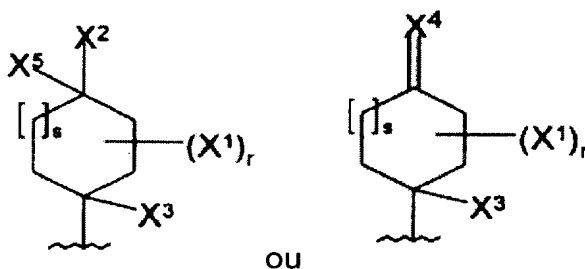
(I)

e análogos dos mesmos, derivados, tautômeros, estereoisômeros, enantiô-
 meros, diastereômeros, polimorfos, sais farmaceuticamente aceitáveis, hi-
 dratos farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitá-
 veis, N-óxidos e bioisósteres. Adicionalmente, a presente invenção refere-se
 5 a composições farmacêuticas contendo esses compostos.

onde na fórmula (I)

X representa O, S ou NR⁵ e Y representa O ou S;

R¹ é



X¹ é selecionado de hidrogênio, alquila opcionalmente substituí-
 da, N,N-dimetilaminoalquenila opcionalmente substituída, carbóxi, =CH-
 10 NR⁵R⁶, COOR⁶;

X² é selecionado opcionalmente de halo, ciano, carbóxi, COOR⁶,
 alquila substituída, NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)_mR⁶;

X³ é selecionado de ciano, carbóxi, alquila, amido ou tetrazolila;

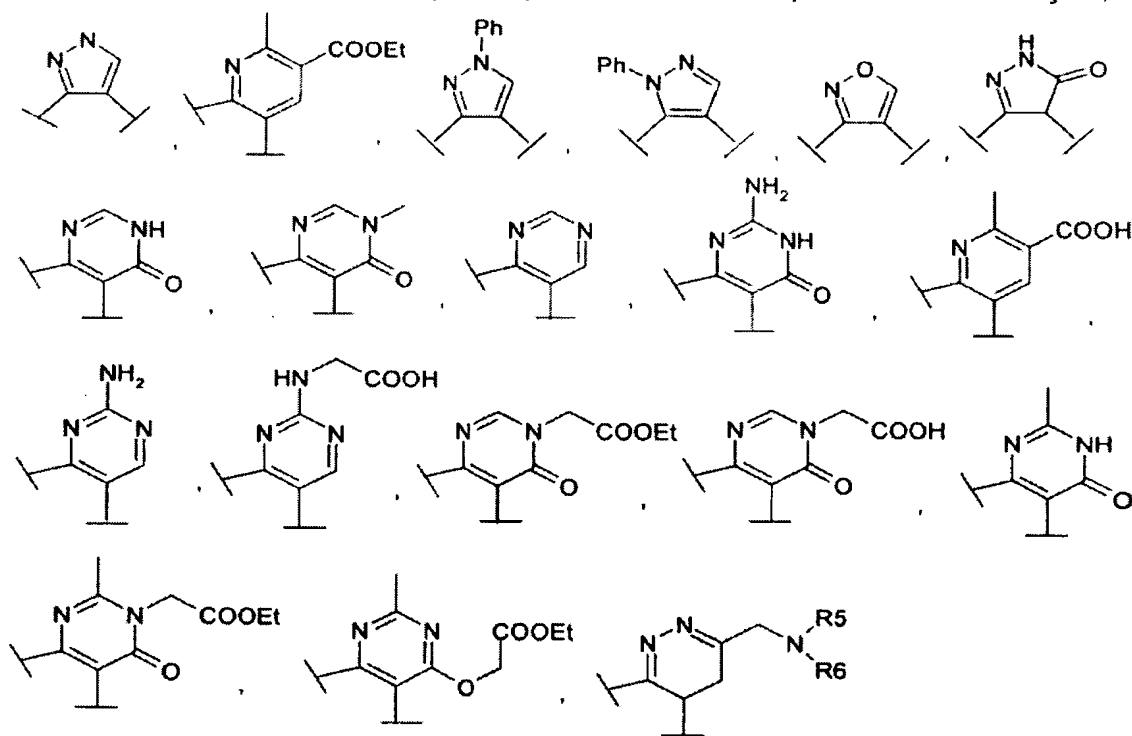
15 X⁴ representa O, S, NR⁵, N-OR⁵, =N-OCH₂COOH, =N-O-Me;

X⁵ representa hidrogênio, halo, hidroxila, ciano ou alquila; ou

quando dois grupos X¹ são orto um em relação ao outro, eles
 podem juntos formar um sistema de anel de 4 a 7 membros selecionado de
 anel alicíclico ou heterocíclico que pode ser saturado, parcialmente saturado

ou insaturado, arila, ou heteroarila. O heterocíclico ou heteroarila pode ter um ou mais heteroátomos selecionados de O, NR⁵ ou S; ou

- quando X¹ e X² são orto um em relação ao outro, eles podem juntos formar um sistema de anel de 4 a 7 membros selecionado de anel alicíclico ou heterocíclico que pode ser saturado, parcialmente saturado ou insaturado, arila, ou heteroarila tendo um ou mais heteroátomos selecionados de O, NR⁵ ou S. O sistema de anel de 4 a 7 membros pode opcionalmente ser monossustituído ou dissustituído com oxo (=O), carbóxi, R'CO-OR⁶, R'NR⁵R⁶, OR⁵, alquila ou arila. Exemplos representativos dos anéis de 4 a 7 membros com substituições opcionais incluem, porém sem limitação,



r é um inteiro representado por 0, 1, 2 ou 3;

s é um inteiro representado por 0, 1 ou 2;

- R² representa grupos opcionalmente substituídos selecionados de alquila, haloalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila opcionalmente substituídas, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída ou heterocíclica opcionalmente substituída;

R^3 e R^4 independentemente representam hidrogênio, hidróxi, halo, ciano, amino, alquila, alcóxi, alquenila, alquinila, alquilamino, formila, carbóxi ou carbamoila; ou

5 quando dois grupos R^4 são orto um em relação ao outro, eles podem juntos formar um anel saturado, insaturado ou parcialmente saturado que pode opcionalmente incluir até 2 heteroátomos selecionados de O, S e NR^5 ;

R^5 representa hidrogênio, alcóxi, $R'COOR^6$, alquila opcionalmente substituída ou arila opcionalmente substituída;

10 R^6 representa hidrogênio, alquila opcionalmente substituído ou arila opcionalmente substituído; ou

R^5 e R^6 juntos formam um anel monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros que pode ser saturado, parcialmente saturado ou insaturado e opcionalmente pode conter mais um heteroátomo selecionado de O, N, S, e
15 pode ser opcionalmente monossubstituído ou dissubstituído;

R' representa uma ligação direta ou um alquilenos opcionalmente substituído;

n é um inteiro representado por 0, 1, 2 ou 3;

m é um inteiro representado por 0, 1 ou 2; ou

20 quando X é NR^5 , então R^2 e R^5 juntos podem formar um anel de 5 a 7 membros saturado ou insaturado que opcionalmente pode conter um ou dois heteroátomos adicionais e pode ser opcionalmente substituído.

Preferido é um composto de fórmula geral (I) onde X é S.

Ainda preferido é um composto onde X é O.

25 Ainda preferido é um composto onde X é NR^5 , onde R^5 é hidrogênio, alquila opcionalmente substituída ou arila opcionalmente substituída.

Ainda preferido é um composto onde R^5 é hidrogênio.

Ainda preferido é um composto onde R^5 é grupos opcionalmente substituídos selecionados de metila, etila, propila.

30 Ainda preferido é um composto onde Y é S.

Ainda preferido é um composto onde Y é O.

Ainda preferido é um composto onde X^1 é carbóxi.

Ainda preferido é um composto onde X^1 é COOR^6 onde R^6 é alquila de preferência metila ou etila.

Ainda preferido é um composto onde X^1 é N,N-dimetilaminoalquenil.

5 Ainda preferido é um composto onde X^2 é carbóxi.

Ainda preferido é um composto onde X^2 é COOR^6 onde R^6 é alquila de preferência metila ou etila.

Ainda preferido é um composto onde X^2 é $\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$, onde R^5 é hidrogênio, m é o inteiro 2 e R^6 é metila.

10 Ainda preferido é um composto onde X^1 e X^2 , quando orto um relação ao outro, formam um sistema de anel de 4 a 7 membros selecionado de anel alicíclico ou heterocíclico que pode ser saturado, parcialmente saturado ou insaturado, arila ou heteroarila tendo um ou mais heteroátomos selecionados de O, NR^5 ou S. O sistema de anel de 4 a 7 membros pode op-
15 cionalmente ser monossubstituído ou dissubstituído com oxo ($=\text{O}$), carbóxi, $\text{R}'\text{COOR}^6$, $\text{R}'\text{NR}^5\text{R}^6$, OR^5 , alquila ou arila.

Ainda preferido é um composto onde X^3 é ciano.

Ainda preferido é um composto onde X^4 é O.

Ainda preferido é um composto onde X^4 é S.

20 Ainda preferido é um composto onde X^4 é N-OR^5 onde R^5 é alcóxi de preferência metóxi.

Ainda preferido é um composto onde X^4 é $=\text{N-OCH}_2\text{COOH}$.

Ainda preferido é um composto onde X^5 é hidrogênio.

25 Ainda preferido é um composto onde R^2 é alquila de preferência metila ou etil.

Ainda preferido é um composto onde R^3 é hidrogênio.

Ainda preferido é um composto onde R^4 é hidrogênio.

30 Ainda preferido é um composto onde X é NR^5 , então R^2 e R^5 podem se unir para formar um anel de 5 a 7 membros saturado ou insaturado que pode opcionalmente conter um ou dois heteroátomos adicionais e pode ser opcionalmente substituído.

Em ainda um outro aspecto, a presente invenção também se refere a um processo para a preparação dos novos compostos heterocíclicos de fórmula geral (I).

Em ainda um outro aspecto, a presente invenção também se refere a composições farmacêuticas usando os compostos de fórmula geral (I).

Os compostos representativos da presente invenção listados abaixo são de natureza ilustrativa apenas e não limitam o escopo da invenção.

1. metila-5-ciano-5-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-2-oxociclo-hexano carboxilato
2. 1-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4-oxociclo-hexanocarbonitrila
3. ácido 4-ciano-4-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)ciclo-hexanocarboxílico
4. 5-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazol-5-carbonitrila
5. N-[4-ciano-4-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)ciclo-hexil]metanossulfonamida
6. (3E)-3-[(dimetilamino)metileno]-1-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4-oxociclo-hexanocarbonitrila
7. etil 6-ciano-6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-2-metila-5,6,7,8-tetra-hidroquinolina-3-carboxilato
8. 5-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-1-fenil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-5-carbonitrila
9. 5-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-2-fenil-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazol-5-carbonitrila
10. ácido 6-ciano-6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-2-metila-5,6,7,8-tetra-hidroquinolina-3-carboxílico
11. 5-(4-etoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2,1-benzisoxazol-5-carbonitrila
12. 5-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-3-oxo,3,3a,4,5,6,7-hexa-hidro-2H-indazol-5-carbonitrila

13. 6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinazolina-6-carbonitrila
14. 6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-3-metila-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinazolina-6-carbonitrila
- 5 15. 6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolina-6-carbonitrila
16. 2-amino-6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinazolina-6-carbonitrila
17. 2-amino-6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolina-6-carbonitrila
- 10 18. ácido {[6-ciano-6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolin-2-il]amino}acético
19. etil [6-ciano-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4-oxo-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolin-3(4H)-il]acetato
- 15 20. ácido [6-ciano-6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4-oxo-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolin-3(4H)-il]acético
21. 6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-2-metila-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinazolina-6-carbonitrila
22. etil [6-ciano-6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-2-metila-4-oxo-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolin-3(4H)-il]acetato
- 20 23. etil {[6-ciano-6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-2-metila-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolin-4-il]óxi}acetato
24. 1-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4-(metoxiimino)ciclohexanocarbonitrila
25. ácido {[4-ciano-4-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)ciclo-hexilideno]amino}óxi}acético
- 25 ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

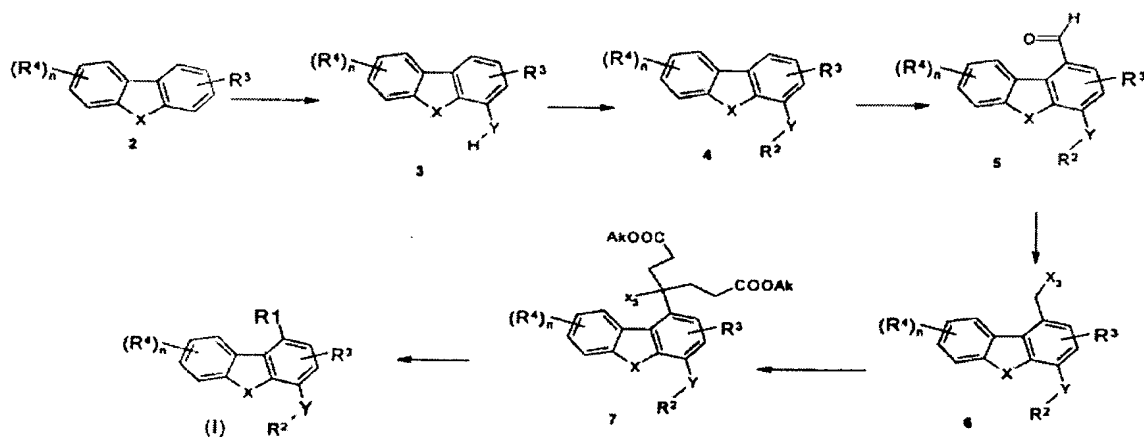
Uma outra modalidade da presente invenção refere-se a um método de tratamento de uma doença, distúrbio ou condição inflamatória associada a uma resposta imune inflamatória indesejável ou uma doença ou

30 condição induzida por ou associada a uma secreção excessiva de TNF- α e fosfodiesterase 4 (PDE IV) em seres humanos. O método inclui administrar ao ser humano uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de

acordo com a fórmula geral I. "Método de tratamento" inclui prevenir ou retardar o aparecimento de sintomas clínicos, inibir o distúrbio ou condição, mitigar a doença causando regressão da doença.

Condições inflamatórias e distúrbios imunes preferidos são escolhidos do grupo que compreende asma, COPD, rinite alérgica, conjuntivite alérgica, síndrome da angústia respiratório, bronquite crônica, nefrite, espondilite reumatoide, osteoartrite, dermatite atópica, granuloma eosinofílico, psoríase, choque séptico reumatoide, colite ulcerativa, mal de Parkinson; esclerose múltipla, inflamação crônica, síndrome de Crohn e também outras condições inflamatórias dos pulmões, olhos, articulações, intestinos, pele, coração e sistema nervoso central (SNC). As doenças do SNC preferidas são depressão, amnésia, demência, mal de Alzheimer, insuficiência cardíaca, choque e doenças cerebrovasculares.

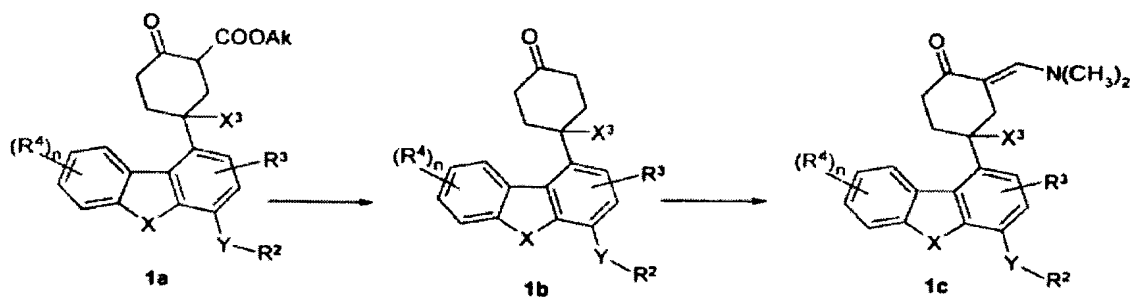
Esquema I



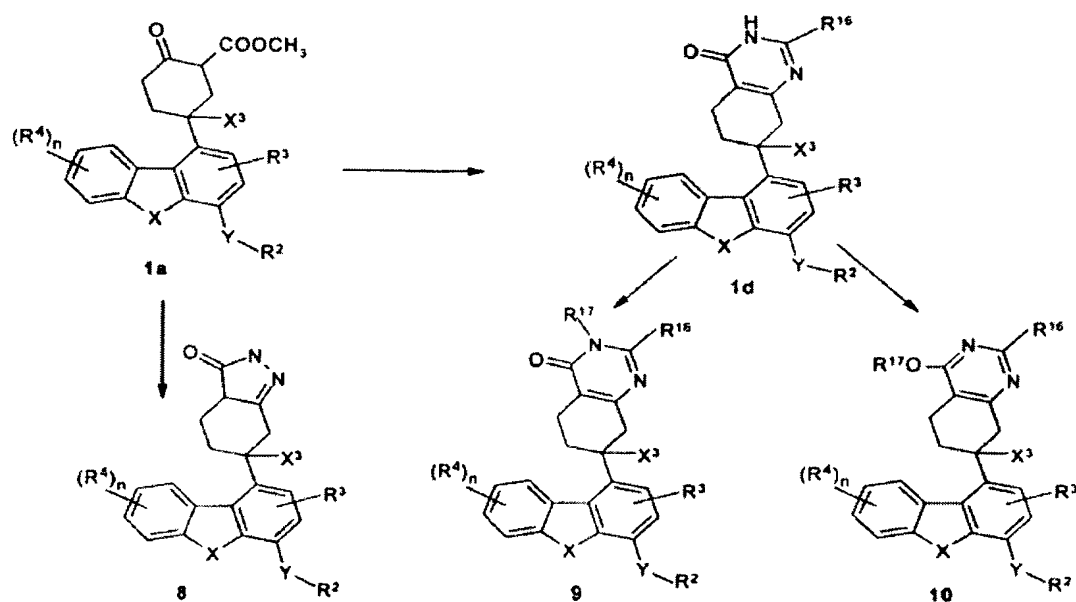
No esquema acima mencionado, o composto de fórmula 2 é sintetizado a partir de compostos comercialmente disponíveis como dibenzofurano ou carbazol. O composto de fórmula geral 3 é preparado a partir do composto de fórmula 2 em condições básicas usando bases tais como BuLi na presença de uma fonte de oxigênio como peróxido de oxigênio ou de hidrogênio etc. O composto de fórmula 3 pode ser alquilado para dar um composto de fórmula 4 (onde R^2 é alquila) usando um agente alquilante tal como halogeneto de alquila em condições básicas. As condições básicas podem ser obtidas por sais de sódio ou de potássio ou hidreto de sódio em solventes polares apróticos como DMSO, dimetilformamida, dimetilacetamida ou n-

metila pirrolidona. Os compostos de fórmula 5 podem ser preparados a partir de compostos de fórmula 4 realizando-se uma formilação usando éter diclorometil metílico na presença de catalisadores de Lewis como AlCl_3 , TiCl_4 , SnCl_4 , FeCl_3 , ZnCl_2 . Os compostos de fórmula 6 podem ser obtidos a partir de compostos de fórmula 5 por redução do aldeído e cloração seguida de cianação usando-se quaisquer processos de cianação convencionais tal como com cianeto de sódio etc. Uma outra reação do ciano composto com alquila acrilato na presença de triton B dá o composto de fórmula 7. A ciclização intramolecular do diéster de fórmula 7 na presença de uma base como hidreto de sódio em dimetoximetano seguido de desesterificação na presença de cloreto de sódio em DMSO-água dá o composto de fórmula (I).

Esquema 2

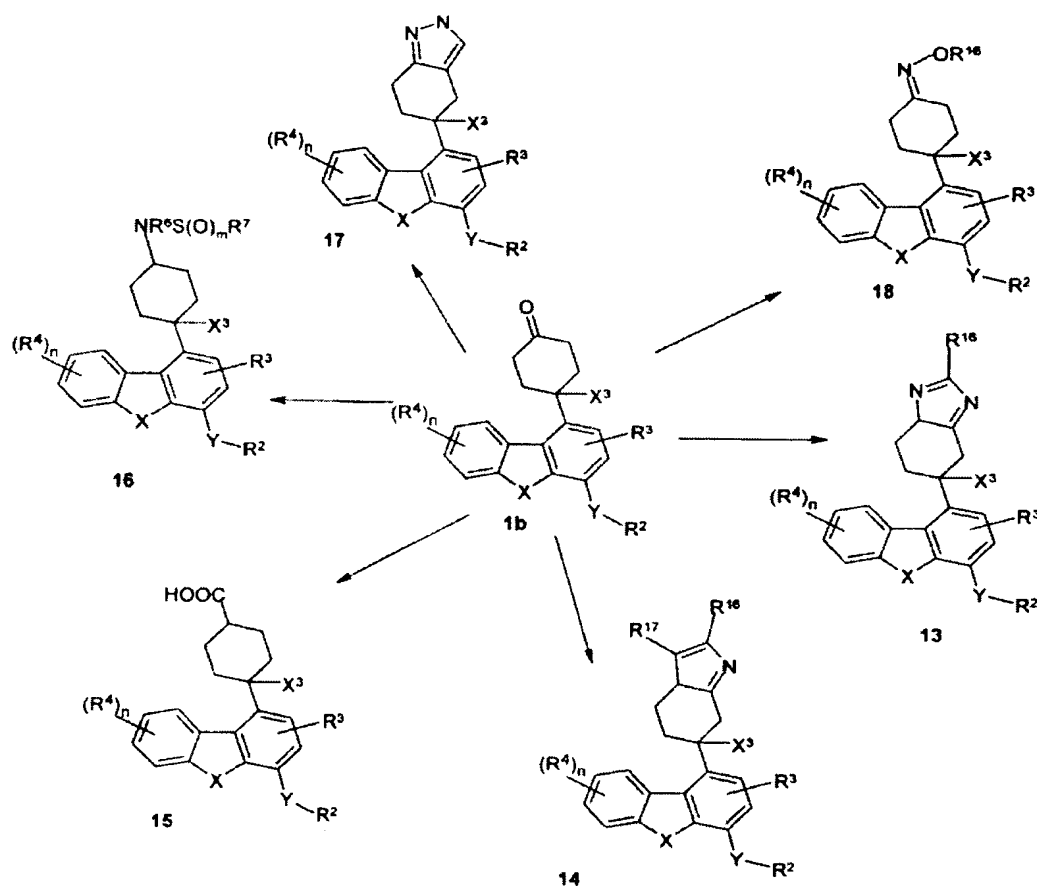


Os compostos de fórmula 1a podem ser convertidos em compostos de fórmula 1b de acordo com o esquema 1 e os compostos de fórmula 1c são obteníveis por condensação de 1b com dimetilformamida dimetil acetil na presença de uma base tal como trietilamina ou tetraetilamina.

Esquema 3

Condensação da fórmula 1a com nucleófilos de fórmula geral NH=C(NH₂)-R¹⁶ dá o composto de fórmula 1d intermediário que por alquilação na presença de carbonatos de metal alcalino como carbonato de cézio dá os compostos N-alquilados e O-alquilados 9 e 10. A seletividade geralmente baseia-se no grupo presente em X³. Também, os compostos de fórmula 1a quando condensados com hidrazina em alcanóis como metanol ou IPA a temperaturas de cerca de 25°C a 100°C formam compostos de fórmula 8 onde X, R², R³, R⁴, R¹⁶, R¹⁷, X³, e n são como descritos acima.

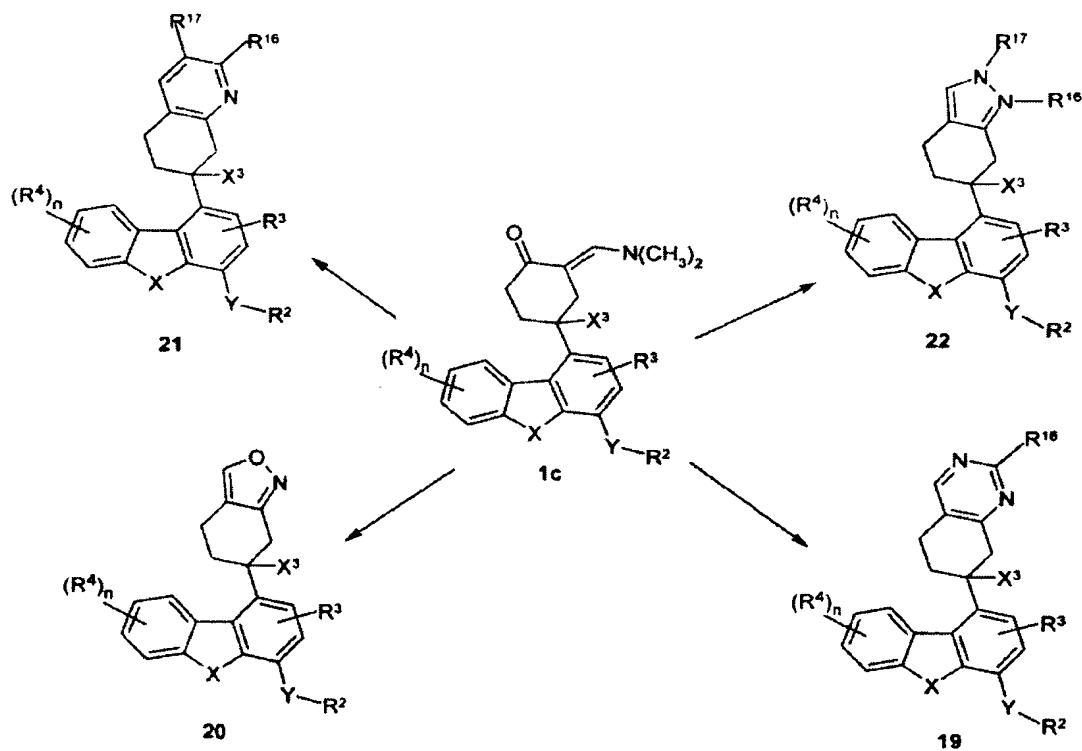
10 Esquema 4



Os compostos de fórmula 13 podem ser obtidos a partir dos compostos de fórmula (I) seguindo as etapas que compreendem reagir o composto de ciclo-hexanona com um composto de tosilóxi e ainda reagir o composto tosilico com amidinas na presença de uma base. Os compostos de fórmula 14 podem ser obtidos a partir dos compostos de fórmula 1b seguindo as etapas que compreendem reagir o composto de ciclo-hexanona com amino aldeídos, onde o grupo amino é protegido, na presença de uma base e ciclizar o composto para dar o composto de indol desejado em condições ácidas adequadas. Ele pode ser ainda funcionalizado para dar um derivado de indol opcionalmente substituído de fórmula 14. Os compostos de fórmula 15 podem ser obtidos seguindo as etapas que compreendem ceto-proteção de fórmula 1b e esterificação seguida de hidrólise do éster de epóxido para produzir o ácido e ainda remoção do epóxido na presença de um sal inorgânico e um solvente aprótico como DMSO. Os compostos de fórmula 16 podem ser obtidos a partir de compostos de fórmula 1b seguindo as

etapas que compreendem reagir o composto de ciclo-hexanona com uma amina seguida de reação com halogenetos de alquilsulfonila na presença de uma base moderada como trietilamina e na presença de solventes como diclorometano. Os compostos de fórmula 17 pode ser obtidos a partir dos compostos de fórmula 1b por formilação da ciclo-hexanona de fórmula 1b e reação do produto com hidroxilamina ou seu sal na presença de uma base alcalina a temperaturas ambientes. Os compostos de fórmula 18 podem ser obtidos a partir dos compostos de fórmula 1b por reação do composto de ciclo-hexanona com uma oxima ou oximas substituídas na presença de um álcool como solvente.

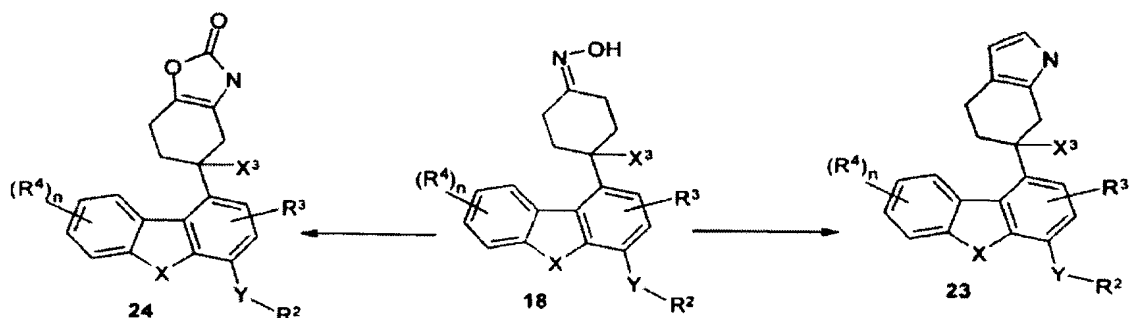
Esquema 5



O composto de fórmula 1c pode ser convertido em compostos de fórmula 19 por reação do mesmo com amidinas na presença de bases orgânicas ou inorgânicas adequadas tais como bases alcalinas como KOH, bicarbonatos como NaHCO_3 ou bases orgânicas como trietilamina e piridina. Os compostos de fórmula 20 podem ser obtidos a partir dos compostos de fórmula 1c por reação com hidroxilamina ou seus sais em condições básicas na presença de álcoois. Os compostos de fórmula 1c por reação com um

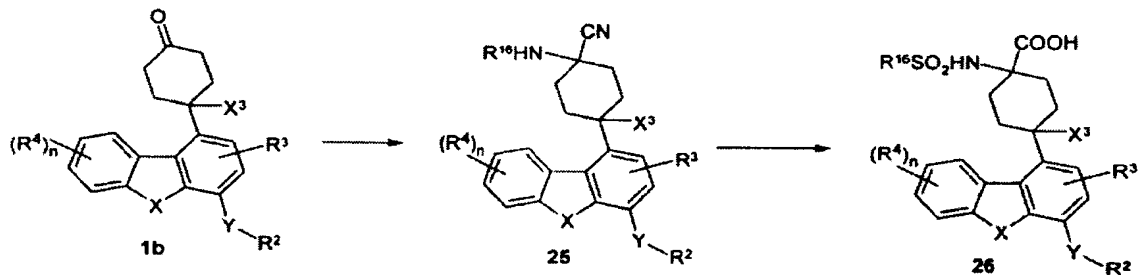
éster na presença de acetato de amônio e ácido acético formam um composto intermediário que por hidrólise em condições básicas dá os compostos de fórmula 21. Os compostos de fórmula 1c por reação com hidrazinas ou hidrazinas substituídas de fórmula $R^{17}HN-NHR^{16}$ em um solvente alcoólico a uma temperatura de cerca de 20°C a cerca de 60°C dão compostos de fórmula 22.

Esquema 6



Os compostos de fórmula 23 podem ser obtidos a partir dos compostos de fórmula 18 por reação com acetileno gasoso em solventes apróticos como DMSO na presença de uma base alcalina que dá uma mistura de derivados de tetra-hidroindol. Os grupo N-vinil de um dos derivados pode ser clivado em um NH-indol usando $Hg(II)OAc$ seguido de redução com $NaBH_4$. Os compostos de fórmula 24 podem ser obtidos a partir dos compostos de fórmula 18 por reação com dimetil carbonato em condições básicas apropriadas.

Esquema 7



Os compostos de fórmula 25 podem ser obtidos a partir dos compostos de fórmula 1b seguindo as etapas que compreendem reagir o composto de ciclo-hexanona com uma amina ou amina substituída na presença de um cianeto de sódio ou cianeto de potássio, seguida de reação do ciano composto assim formado com halogenetos de sulfonila tais como clo-

retos de tosila ou mesila na presença de uma base moderada como trietilamina seguida de hidroxilação para formar o produto final 26.

5 Fica entendido que em qualquer um dos esquemas acima qualquer grupo reativo na molécula substrato pode ser protegido de acordo com qualquer procedimento convencional conhecido na técnica anterior. Grupos
protetores adequados compreendem ter-butildimetilsilil, metoximetil, trifenil metila, benziloxycarbonil, THP entre outros para a proteção de grupos hidroxil ou hidróxi fenólico; N-Boc, N-Cbz, N-Fmoc, benzofenonaimina para a proteção de grupos amino ou anilino, proteção com acetal para aldeídos e proteção
10 com cetel para cetonas. Os métodos de formação e remoção desses grupos protetores são métodos convencionais apropriados para a molécula sendo protegida.

Os estereoisômeros dos compostos que fazem parte desta invenção podem ser preparados pelo uso de reagentes em sua forma enantiomérica individual no processo sempre que possível ou conduzindo-se a
15 reação na presença de reagentes ou catalisadores em sua forma enantiomérica individual ou por resolução da mistura de estereoisômeros por métodos convencionais. Alguns dos métodos preferidos incluem o uso de resolução microbiana, resolução dos sais diastereoméricas formados com ácidos quirais tais como ácido mandélico, ácido canforassulfônico, ácido tartárico, ácido
20 láctico entre outros, sempre que aplicável ou bases quirais tais como burcina, alcalóides da cinchona e seus derivados, entre outras.

Diferentes polimorfos de um composto de fórmula geral I da presente invenção podem ser preparados por cristalização do composto de fórmula I em diferentes condições. Por exemplo usando solventes comumente
25 usados ou suas misturas para recristalização, cristalização a diferentes faixas de temperatura, diferentes técnicas de resfriamento como resfriamento muito rápido a muito lento durante o procedimento de cristalização, exposição à temperatura ambiente, aquecimento ou fusão do composto seguida de
30 resfriamento gradual, entre outros. A presença de polimorfos pode ser determinada por um ou mais métodos como espectroscopia de RMN com sonda sólida, DSC, TGA, difração de raios-X de pó e IV.

Em ainda uma outra modalidade da presente invenção, os compostos podem ser purificados usando-se técnicas tais como cristalização com solventes que compreendem pelo menos um dos solventes como pentano, éter dietílico, éter isopropílico, clorofórmio, diclorometano, acetato de etila, acetona, metanol, etanol, isopropanol, água ou suas combinações ou os compostos podem ser purificados por cromatografia em coluna usando alumina ou sílica-gel e eluindo a coluna com solventes tais como hexano, éter de petróleo, diclorometano, clorofórmio, acetato de etila, acetona, metanol ou combinações dos mesmos.

A presente invenção também fornece composições farmacêuticas contendo os compostos da invenção definidos acima, seus derivados, análogos, formas tautoméricas, estereoisômeros, bioisósteres, polimorfos, enantiômeros, diastereômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis em combinação com veículos e diluentes farmaceuticamente aceitáveis adequados. As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção são úteis para o tratamento de doenças alérgicas e inflamatórias que incluem asma, doenças inflamatórias, condições alérgicas, conjuntivite alérgica, granuloma eosinofílico, psoríase, artrite reumatoide, diabetes, doença de Crohn, rinite alérgica, choque endotóxico e síndrome da angústia respiratória do adulto e doenças relacionadas. A composição farmacêutica pode ser comprimidos, cápsulas, pós, xaropes, soluções, suspensões, sprays entre outras e elas podem conter flavorizantes, adoçantes etc. em veículos ou diluentes sólidos ou líquidos adequados ou em um meio estéril adequado para formar soluções ou suspensões injetáveis. O componente ativo vai estar presente em tais composições farmacêuticas em quantidades suficientes para proporcionar a dosagem desejada; tais composições podem conter de 1 a 20%, de preferência 1 a 10%, em peso do composto ativo, o restante da composição sendo de veículos, diluentes ou solventes farmaceuticamente aceitáveis.

Veículos farmaceuticamente aceitáveis adequados incluem cargas ou diluentes sólidos e soluções aquosas ou orgânicas estéreis. Assim sendo, para administração oral, os compostos podem ser combinados com

um veículo ou diluente sólido ou líquido adequado para formar cápsulas, comprimidos, pós, xaropes, soluções, suspensões, sprays, entre outros. Para administração oral, se for usado um veículo sólido, a preparação pode estar na forma de um comprimido, ou pode ser colocada em uma cápsula de 5 gelatina dura na forma de pó ou pélete ou pode estar na forma de um trocisco ou uma pastilha. Se forem usados veículos líquidos, a preparação pode estar na forma de um xarope, emulsão, cápsula de gelatina mole ou um líquido injetável estéril tal como uma solução ou solução líquida aquosa ou não aquosa. Para administração nasal um veículo líquido em particular um 10 veículo aquoso é usado como uma aplicação aerossol. Para aplicação parenteral, as composições particularmente adequadas são soluções ou suspensões injetáveis, de preferência com meios aquosos ou orgânicos estéreis. As soluções injetáveis preparadas desta maneira podem ser então administradas por via intravenosa ou intraperitoneal. A formulação da presente 15 invenção é particularmente significativa para inalação respiratória onde os compostos de fórmula I devem ser distribuídos na forma de aerossol sob pressão. Para formulação para inalação, o aerossol pode ser misturado com um gás ou com um propelente líquido para dispensar as substâncias ativas. Tais dispositivos são conhecidos na técnica anterior (por exemplo através do 20 documento US 6.273.086).

A invenção também abrange pró-fármacos dos compostos da invenção, que quando da administração sofrem conversão química por processos metabólicos até se tornarem substâncias farmacológicas ativas. Em geral, estes pró-fármacos são derivados funcionais dos compostos da invenção, que são facilmente conversíveis in vivo em compostos da invenção. 25

A invenção também abrange os metabólitos ativos dos compostos da presente invenção de fórmula 1.

Bioensaio:

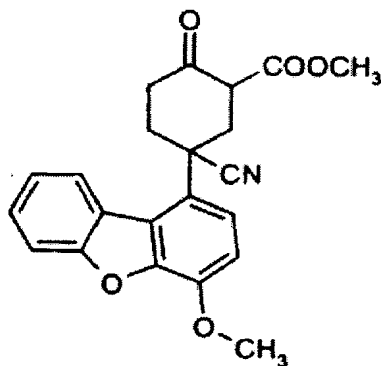
O ensaio de fosfodiesterase é realizado usando enzimas PDE 30 humanas recombinantes expressas em um sistema baculoviral. Estas foram testadas quanto a sua semelhança com enzimas PDE retiradas de tecido humano usando inibidores tradicionais conhecidos onde disponíveis. O sis-

tema de ensaio é uma modificação do método de duas etapas de Thompson e Appleman (Biochemistry 10; 311-316; 1971), adaptado para o formato de placa de 96 cavidades. Foi preparado um estoque de todos os compostos em DMSO 100% a uma concentração de 40 nM. Os ensaios subsequentes foram realizados em DMSO 5%. A potência inibitória (% de inibição) de todos os compostos foi testada a uma concentração final de 1 μ M em triplicata e para cada enzima, o inibidor padrão rolipram estando incluído. O IC₅₀ de cada composto foi testado realizando-se uma diluição seriada de 1 para 6 a uma concentração inicial de 100 μ M em triplicata.

Os exemplos a seguir são fornecidos para capacitar o especialista na técnica a praticar a invenção e são meramente ilustrativos da invenção e não limitam o escopo da invenção.

Exemplo 1

Metil 5-ciano-5-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-2-oxociclo-hexanocarboxilato



Etapa 1

A uma solução de dibenzofurano (50 g, 0,29 mol) em 1000 ml de éter dietílico seco e N,N,N',N'-tetrametiletano-1,2-diamina (70 ml, 0,43 mol) (TMEDA), BuLi 1,6 M (235 ml, 0,32 mol) em hexanos foi adicionado com agitação em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi refluxada por 1 hora (precipitado amarelo) e em seguida resfriada para 0°C. Tributyl borato (120 ml, 0,43 mol) foi adicionado até o precipitado desaparecer. A mistura reacional foi deixada atingir a temperatura ambiente. Depois de resfriada novamente para 0°C, 125 ml de solução de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) a 30% foram adicionados em gotas com agitação vigorosa (precipitado amarelo-claro). Esta mistura foi refluxada por 1,5 hora, e em seguida resfriada para

0°C e acidificada com HCl 5 M. A fase orgânica foi lavada com solução de sulfito de sódio a 10% fria e extraída com hidróxido de sódio 2 M. O extrato aquoso combinado foi acidificado, extraído com acetato de etila e secado em sulfato de sódio. Evaporação deu um óleo laranja que foi filtrado e isolado por cromatografia em coluna eluindo com 15% acetato de etila/hexano, dando o produto dibenzofuran-4-ol como um sólido esbranquiçado. Rendimento 44 g (81%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7,95 (d, J=7,5, 1H); 7,60 (d, J=8,4, 1H); 7,53 (dd, J=7,8, 1H); 7,48 (t, J=8,4, 1,2, 1H); 7,36 (t, J=7,5, 1,2, 1H); 7,23 (t, J=7,8, 1H); 7,03 (dd, J=8,1, 1,0, 1H); 5,50 (s, OH).

Etapa 2

A uma solução de NaH a 50% (15,6 g, 0,32 mol) em DMF (100 ml), uma solução de dibenzofuran-4-ol (40 g, 0,217 mol) em DMF (200 ml) foi adicionada em gotas a 0-5°C com agitação e em uma atmosfera de nitrogênio. A massa reacional foi deixada agitar por 15 minutos a uma temperatura de 0-5°C em uma atmosfera de N₂. Uma solução de iodeto de metila (20,3 ml, 0,32 mol) em DMF (50 ml) foi adicionada em gotas a 0-5°C e a massa reacional foi deixada agitar por 1 hora à temperatura ambiente. Quando TLC confirmou a ausência de material de partida, a massa reacional foi resfriada bruscamente com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada com sulfato de sódio e evaporada a vácuo para dar o produto 4-metoxidibenzofurano. Rendimento 43 g (98%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7,95 (d, J=7,5, 1H); 7,64 (d J=8,4, 1H); 7,5 (d J=7,8, 1H); 7,48 (t, J=7,2, 1,2, 1H) 7,36 (t, J=7,2, 0,9, 1H); 7,29 (t, J=7,8, 1H); 7,01 (dd, J=8,1, 0,9, 1H) 4,08 (s, MeO, 3H).

Etapa 3

4-metoxidibenzofurano (25 g, 0,12 mol) foi dissolvido em DCM (300 ml) à temperatura ambiente e resfriado para 0°C. A esta solução foi adicionado em gotas TiCl₄ (22,2 ml, 0,20 mol) a 0-2°C. A massa reacional foi deixada agitar por 10 minutos e a essa solução éter diclorometil metílico (9,7 ml, 0,107 mol) foi adicionado em gotas a 0°C. A massa reacional foi agitada por 10 minutos e a reação foi monitorada por TLC. Depois de terminada a

reação, a massa reacional foi resfriada bruscamente com água e a camada orgânica foi lavada com solução de NaHCO_3 e salmoura. A camada orgânica foi secada com sulfato de sódio e concentrada a vácuo. 4-metoxidibenzofuran-1-carbaldeído foi isolado por cromatografia em coluna sendo obtido um sólido branco. Rendimento 13,5 g (48%).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 10,24 (s, 1H); 9,01 (d, $J=8,5$, 1H); 7,86 (d, $J=8,5$, 1H); 7,65 (d, $J=8,3$, 1H); 7,62 (t, $J=7,2$, 1H); 7,47 (t, $J=7,2$, 1H); 7,14 (d, $J=8,3$, 1H); 4,10 (s, 3H).

Etapa 4

A uma solução de 4-metoxidibenzofuran-1-carbaldeído (13,5 g, 0,059 mol) em acetonitrila (200 ml) foram adicionados LiBr (9,8 g, 0,13 mol) e cloreto de TMS (11,5 ml, 0,089 mol) à temperatura ambiente com agitação. A massa reacional foi resfriada para 0°C , e a 0°C , 1,1,3,3-tetrametil dissiloxano (17 ml, 0,096 mol) foi adicionado em gotas. A massa reacional foi deixada voltar lentamente para a temperatura ambiente e foi agitada por 4 horas à temperatura ambiente. Quando TLC confirmou a ausência de material de partida, a massa reacional foi diluída com DCM (300 ml), e filtrada através de Hyflow. O filtrado foi concentrado a vácuo e novamente dissolvido em DCM e filtrado. Ao composto castanho foi adicionada DMF (150 ml) e a massa reacional foi agitada por 10 minutos, até dissolver. À solução foi adicionado NaCN (6,44 g, 0,131 mol) e a massa reacional foi deixada agitar por 4 horas à temperatura ambiente. A massa reacional foi resfriada bruscamente com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada com sulfato de sódio e concentrada a vácuo para dar (4-metoxidibenzofuran-1-il)-acetonitrila, rendimento 12 g (85%).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 7,9 (d, $J=7,2$, 1H); 7,67 (d, $J=8,2$, 1H); 7,55 (ddd, $J=1,2$, 7,3, 8,5, 1H); 7,43 (ddd, $J=1$, 7,8, 8,5, 1H); 7,29 (d, $J=8,2$, 1H); 6,98 (d, $J=8,2$, 1H); 4,15 (s, 2H), 4,0 (s, 3H).

Etapa 5

A uma solução de (4-metoxidibenzofuran-1-il)-acetonitrila (7 g, 0,029 mol) em acetonitrila (200 ml), Triton B (2,7 ml, 0,0147 mol) foi adicionado em uma atmosfera de N_2 à temperatura ambiente. A massa reacional

foi aquecida até o refluxo e à temperatura de refluxo metila acrilato (28,25 ml, 0,295 mol) foi adicionado em gotas. A massa reacional foi agitada por 4 horas a 90°C. Depois de formado o produto, a massa reacional foi diluída com acetato de etila e concentrada a vácuo. Éster dimetílico do ácido 4-ciano-4-(4-metoxidibenzofuran-1-il)-heptano dióico foi isolado por cromatografia em coluna. Rendimento 8 g (65%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 8,19 (d, J=8,0, 1H), 7,70 (d, J=8,0, 1H) 7,60-7,38 (m, 3H); 6,98 (d, J=8,4, 1H); 4,1 (s, 3H); 3,55 (s, 6H); 2,95-2,85 (m, 2H); 2,70-2,50 (m, 4H); 2,45-2,10 (m, 2H)

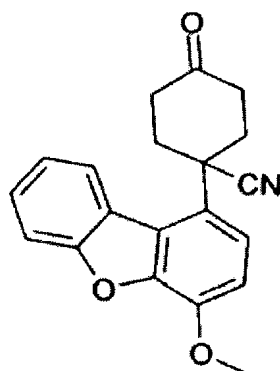
10 Etapas 6

A uma mistura de NaH a 50% (4,6 g, 0,097 mol) em dimetoximetano (20 ml) à temperatura ambiente em uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada em gotas à temperatura ambiente e em uma atmosfera de nitrogênio uma solução de éster dimetílico do ácido 4-ciano-4-(4-metoxidibenzofuran-1-il)-heptano dióico (13,3 g, 0,032 mol) em dimetoximetano (130 ml). A massa reacional foi deixada agitar por 3 horas à temperatura ambiente. Depois de formado o produto, a massa reacional foi resfriada bruscamente com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada com sulfato de sódio e concentrada a vácuo. Éster metílico do ácido 5-ciano-5-(4-metoxidibenzofuran-1-il)-2-oxo-ciclo-hexano carboxílico foi isolado por cromatografia em coluna. Rendimento 9,8 g (80%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 12,34 (s, 1H); 8,17 (d, J=8,0, 1H); 7,71 (d, J=8,0, 1H); 7,55 (t, J=7,3, 1H); 7,42 (t, J=7,3, 1H); 7,33 (d, J=8,5, 1H); 6,99 (d, J=8,5, 1H); 4,1 (s, 3H); 3,8 (s, 3H), 3,60-3,25 (m, 2H); 2,6-2,4 (m, 3H).

25 Exemplo 2

1-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4-oxociclo-hexanocarbonitrila

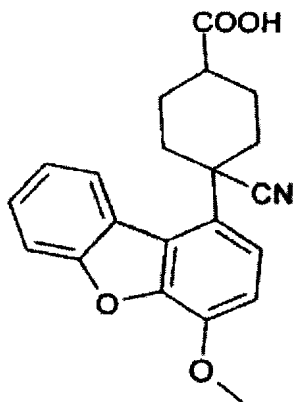


A uma solução de éster metílico do ácido 5-ciano-5-(4-metoxidibenzofuran-1-il)-2-oxo-ciclo-hexano carboxílico obtido no exemplo 1 (7 g, 0,0185 mol) em DMSO (140 ml) e água (9 ml) foi adicionado cloreto de sódio (7 g, 0,119 mol) à temperatura ambiente. A massa reacional foi aquecida até 130-140°C por 5 horas. Depois de formado o produto, a massa reacional foi resfriada bruscamente com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada com sulfato de sódio e concentrada a vácuo. 1-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4-oxociclo-hexanocarbonitrila foi isolada por cromatografia em coluna. Rendimento 4,2 g (71%).

- 10 P.F. 199,4-202°C; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 8,25 (d, $J=8,0$, 1H); 7,72 (d, $J=8,0$, 1H); 7,53 (t, $J=8,0$, 1H); 7,47 (t, $J=8,0$, 1H); 7,26 (d, $J=8,5$, 1H); 7,00 (d, $J=8,0$, 1H); 4,1 (s, 3H); 3,15-2,90 (m, 4H); 2,70-2,60 (m, 2H); 2,40-2,30 (m, 2H).

Exemplo 3

- 15 Ácido 4-ciano-4-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-ciclohexanocarboxílico



Etapa 1

À temperatura ambiente, a uma solução de 1-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4-oxociclo-hexanocarbonitrila (1 g, 0,003 mol), obtida no exemplo 2, em THF seco (15 ml), foi adicionado dicloroacetato de metila (0,48 ml, 0,0047 mol). A massa reacional foi resfriada para 0°C, metóxido de sódio (0,254 g, 0,0047 mol) foi adicionado aos poucos e a massa reacional foi deixada agitar por 1 hora à temperatura ambiente. Depois de formado o produto, a massa reacional foi resfriada bruscamente com água e extraída com acetato de etila para dar éster metílico do ácido 2-cloro-6-ciano-6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-1-oxa-spiro[2.5]octano-2-carboxílico. Rendimento 0,950 g (95%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 8,26 (d, J=8, 1H); 7,65 (d, J=7,6, 1H); 7,5 (m, 2H); 7,35 (m, 1H); 7,0 (d, J=8,5, 1H); 4,1 (s, 3H); 3,8 (s, 3H), 2,9-2,55 (m, 4); 2,45-2,15 (m, 3H); 1,8-1,6 (m, 1H)

15 Etapa 2

À temperatura ambiente e em uma atmosfera de nitrogênio, a uma solução de éster metílico do ácido 2-cloro-6-ciano-6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-1-oxa-spiro[2.5]octano-2-carboxílico (0,300 g, 0,0007 mol) (obtido na etapa 1) em uma mistura de etanol (5 ml) e água (0,15 ml) foi adicionado metóxido de sódio (0,190 g, 0,0035 mol). A massa reacional foi refluxada por 1 hora, e depois de formado o produto, a massa reacional foi levada para a temperatura ambiente e o pH foi ajustado em 2 com HCl diluído e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada com sulfato de sódio e concentrada a vácuo para dar o ácido 2-cloro-6-ciano-6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-1-oxa-spiro[2.5]octano-2-carboxílico. Rendimento 0,180 g (64%).

¹H-RMN (300MHz, DMSO) 8,2 (d, J=8,2, 1H); 7,82 (d, J=7,8, 1H), 7,62 (t, J=7,8, 1H); 7,51 (t, J=7,8, 1H); 7,48-7,33 (m, 1H), 7,28-7,19 (m, 1H); 4,1 (s, 3H); 2,8-2,2 (m, 6H); 1,45-1,21 (m, 2H).

30 Etapa 3

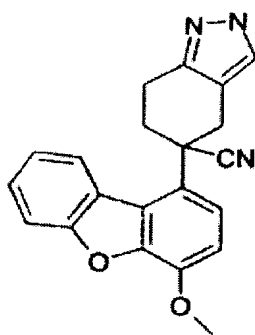
À temperatura ambiente, a uma solução do epóxi ácido (0,380 g, 0,0009 mol) (formado na etapa 2) em DMSO (8 ml)/água (0,8 ml) cloreto de

sódio (0,055 g, 0,0009 mol) foi carregado e a massa reacional foi aquecida até 100°C por 7 horas. Depois de formado o produto, a massa reacional foi resfriada bruscamente com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada com sulfato de sódio e concentrada a vácuo. Ácido 4-ciano-4-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-ciclo-hexano carboxílico foi isolado por cromatografia em coluna. Rendimento 0,035 g (10,8%).

P.F. 193,7-196,1°C; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 8,28 (d, J=8,0, 1H); 7,69 (d, J=8,0, 1H); 7,52 (t, J=7,8, 1H); 7,43 (t, J=7,8, 1H); 7,21 (d, J=8,5, 1H); 6,96 (d, J=8,5, 1H); 4,1 (s, 3H); 2,99 (m, 1H); 2,72-2,60 (m, 2H); 2,45-2,20 (m, 4H); 2,15-2,05 (m, 2H).

Exemplo 4

5-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazol-5-carbonitrila



Etapas 1

A 0°C, a uma solução da cetona 1-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4-oxo-ciclo-hexano carbonitrila cíclica (0,5 g, 0,00156 mol) (obtida no exemplo 2) em THF (15 ml) foi adicionado metóxido de sódio (0,093 g, 0,0017 mol) e a massa reacional foi agitada por 15 minutos. Em seguida formiato de etila (0,15 ml, 0,0018 mol) foi adicionado a 0°C, e a massa reacional foi refluxada por 1 hora. Depois de formado o produto, a massa reacional foi resfriada bruscamente com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada com sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O produto 5-etinil-5-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-2-oxo-ciclo-hexanocarbaldeído foi isolado por cromatografia em coluna. Rendimento 0,250 g (46%).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 14,55 (s, 1H); 8,79 (s, 1H); 8,22 (d, $J=7,9$, 1H); 7,74 (d, $J=7,4$, 1H); 7,56 (t, $J=7,4$, 1H); 7,4 (t, $J=7,4$, 1H); 7,3 (d, $J=8,5$, 1H); 7,0 (d, $J=8,5$, 1H); 4,1 (s, 3H); 3,56-3,45 (m, 1H); 3,2-2,9 (m, 2H); 2,8-2,6 (m, 2H); 2,55-2,45 (m, 1H).

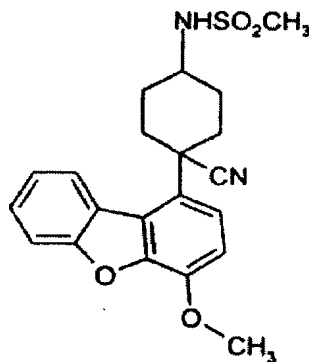
5 Etapa 2

A uma solução de hidróxido de sódio (0,030 g) em 5 ml de água, hidrato de hidrazina (0,023 ml, 0,0004 mol) foi carregado à temperatura ambiente. A massa reacional foi resfriada para 5-10°C e carregada aos poucos com o composto formílico 5-etinil-5-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-2-oxo-ciclohexanocarbaldeído. A massa reacional foi deixada agitar por 1 hora à temperatura ambiente. Depois de formado o produto, a massa reacional foi resfriada bruscamente com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada com sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O produto título 5-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazol-5-carbonitrila foi isolado por cromatografia em coluna. Rendimento 0,080 g (60%).

P.F. 171,2-174,6°C; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 8,18 (d, $J=7,9$, 1H); 7,75 (d, $J=7,9$, 1H); 7,60-7,50 (m, 2H); 7,48-7,37 (m, 2H); 7,0 (d, $J=8,5$, 1H); 4,1 (s, 3H); 3,66 (d, $J=16$, 1H); 3,46 (d, $J=16$, 1H); 3,25 (ddd, $J=8,8$, 8,8, 16,5, 1H); 2,95 (ddd, $J=4,2$, 4,2, 8,7, 1H); 2,80-2,70 (m, 2H).

Exemplo 5

N-[4-ciano-4(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)ciclohexil]metanossulfonamida



A 0°C, a uma solução da cetona 1-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4-oxo-ciclo-hexano carbonitrila cíclica (170 mg, 0,5 mmol) (obtida no exemplo 2) e R-fenil etilamina (0,073 ml, 0,58 mmol) em 1,2-dicloroetano foi

adicionado triacetoxiborohidreto (160 mg, 0,8 mmol) durante um período de 15 minutos. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por mais 2 horas até TLC revelar o consumo completo do ceto composto. A mistura reacional foi resfriada para a temperatura do banho de gelo e basificada pela
 5 adição de solução aquosa de NaHCO_3 a 10%. A mistura reacional foi extraída com CHCl_3 , secada em Na_2SO_4 anidro e concentrada à pressão reduzida para obter o produto bruto 1-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4-(R)-1-fenil-etilamino)-ciclo-hexano carbonitrila, que foi purificado por cromatografia em coluna. Rendimento 200 mg (89%).

10 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 8,70 (d, $J=8$, 1H); 7,70 (d, $J=8,0$, 1H); 7,52 (t, $J=7,2$, 1H); 7,41 (t, $J=8,1$, 1H); 7,39-7,33 (m, 4H); 7,32-7,25 (m, 1H); 7,19 (d, 8,5, 1H); 6,94 (d, 8,5, 1H); 4,15-4,05 (m, 5H); 2,75-2,62 (m, 2H); 2,20-2,0 (m, 2H); 1,95-1,75 (m, 4H); 1,44 (d, $J=6,5$, 3H).

Etapa 2

15 A uma solução do composto de fenil etil amino obtido na etapa 1 (200 mg, 0,47 mmol) em metanol (5 ml) à temperatura ambiente foi adicionado $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% umidade, 200 mg) e a mistura foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio por 1 hora até a TLC revelar o completo desaparecimento do material de partida. A mistura reacional foi filtrada através de um
 20 pequeno chumaço de celite com a ajuda de metanol. O filtrado foi evaporado à pressão reduzida e a mistura bruta foi purificada em coluna para obter o amino composto 4-amino-1-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-ciclo-hexano carbonitrila. Rendimento 80 mg (53%).

25 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 8,32 (d, 7,8, 1H); 7,71 (d, $J=7,8$, 1H); 7,55 (ddd, $J=1,3$, 7,8, 8,5, 1H); 7,46 (ddd, 1,3, 8,5, 9, 1H); 4,1 (s, 3H); 3,88-3,78 (m, 1H); 2,83-2,74 (m, 2H); 2,35-2,21 (m, 2H), 2,18-1,90 (m, 4H).

Etapa 3

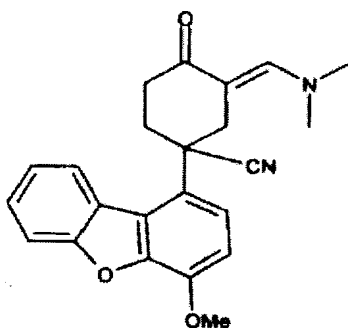
30 À solução do amino composto obtido na etapa 2 (70 mg, 0,22 mmol) em diclorometano seco (2,2 ml) a 0°C em uma atmosfera de N_2 foram adicionados trietilamina (0,32 ml, 2,2 mmol) e N,N -dimetil aminopiridina (DMAP, 3 mg), seguida de cloreto de metanossulfonil (0,06 ml, 0,66 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas antes de

ser resfriada bruscamente pela adição de água. As duas camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com CHCl_3 . A camada orgânica combinada foi secada em Na_2SO_4 anidro e o solvente foi evaporado a vácuo para obter um produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna para dar N-[4-ciano-4-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)ciclo-hexil]-metano sul-
 5 fonamida. Rendimento 70 mg.

P.F. 176,2-177,8°C; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 8,26 (d, $J=7,8$ 1H); 7,71 (d, $J=7,8$ 1H); 7,54 (ddd, $J=1,2, 7,2, 8,2$ 1H); 7,45 (ddd, $J=1,2, 7,2, 8,2$ 1H); 7,21 (d, $J=8,5$ 1H); 6,99 (d, $J=8,5$ 1H); 4,88-4,75 (m, 1H); 4,10 (s, 3H); 3,11 (s, 3H), 2,90-2,80 (m, 2H); 2,50-2,30 (m, 4H); 2,05-1,90 (m, 2H).
 10

Exemplo 6

(3E)-3-[(dimetilamino)metileno]-1-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4-oxociclohexanocarbonitrila



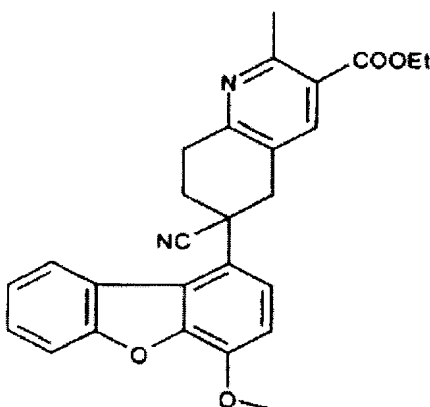
Uma solução do composto obtido no exemplo 2 (200 mg, 0,626 mmol), dimetilformamida dimetilacetal (447 mg, 3,76 mmol) e uma quantidade catalítica de tetraetil amina em benzeno (15 ml) foi destilada durante um período de 3 horas até cerca da metade do volume original. Benzeno (15 ml) foi adicionado à mistura reacional e a destilação continuou. O processo foi repetido até a reação mostrar ausência do material de partida cetona. De-
 15
 20 pois de consumido todo o material de partida, o solvente foi completamente evaporado a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 174 mg (74,5% de rendimento) de um produto sólido amarelado. Ponto de fusão (P.F.)-decompõe a 300°C.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 8,3 (d, $J=7,93$, 1H); 7,72 (d, $J=7,32$, 1H); 7,54 (t, $J=7,3$, 1H); 7,44 (t, $J=7,2$, 1H); 7,33 (d, $J=8,5$, 1H); 6,98 (d, $J=8,5$, 1H); 4,1
 25

(s, 3H); 3,92 (d, J=14,7, 1H); 3,24 (d, J=14,9, 1H); 3,1 (s, 6H); 2,92-2,8 (m, 1H); 2,7-2,5 (m, 3H).

Exemplo 7

5 Etil 6-ciano-6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-2-metila-5,6,7,8-tetra-hidro quinolina-3-carboxilato

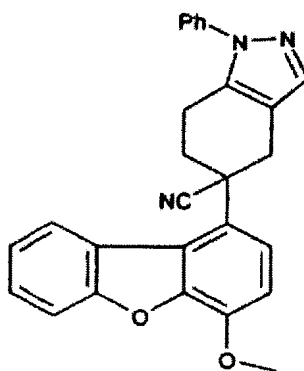


Uma mistura do composto obtido no exemplo 6 (300 mg, 0,8 mmol), acetoacetato de etila (114,4 mg, 0,88 mmol) e acetato de amônio (495 mg, 6,4 mmol) em ácido acético (25 ml) foi agitada a 100-110°C por 3 horas em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente e diluída com 100 ml de água, e em seguida extraída com acetato de etila (100 ml x 2), lavada com água, secada em sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para dar 120 mg (34,1% de rendimento) de um sólido amarelo. P.f.-decompõe a 221,3°C.

15 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 8,28 (d J=7,83, 1H); 8,1 (s, 1H); 7,73 (d, J=7,98, 1H); 7,56 (t, J=7,2, 1H); 7,45 (t, J=7,2, 1H); 7,26 (d, 9,64, 1H); 6,96 (d, J=8,5, 1H); 4,4 (q, J=7,1, 2H); 4,1 (s, 3H); 3,85 (dd, J=16, 2H); 3,6-3,4 (m, 2H); 2,9-2,6 (m, 2H); 2,9 (s, 3H); 1,42 (t, 3H).

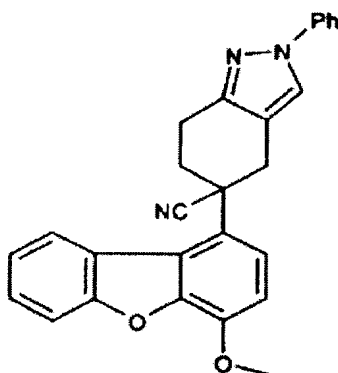
Exemplo 8

20 5-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-1-fenil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-5-carbonitrila



Exemplo 9

5-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-2-fenil-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazol-5-carbonitrila



Uma mistura do composto obtido no exemplo 7 (100 mg, 0,267 mmol) e fenil hidrazina (35,7 mg, 0,33 mmol) em 10 ml de etanol foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas em uma atmosfera de nitrogênio. O etanol foi evaporado à pressão reduzida e o resíduo foi distribuído entre acetato de etila (50 ml x 2) e água (50 ml). A camada orgânica foi lavada com água seguida de salmoura, secada em sulfato de sódio e evaporada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 20% acetato de etila/hexano para dar uma mistura regeoisomérica de produtos.

O exemplo 8 foi eluido em menos polar, 32 mg (14,3% de rendimento), P.F. 231-233°C

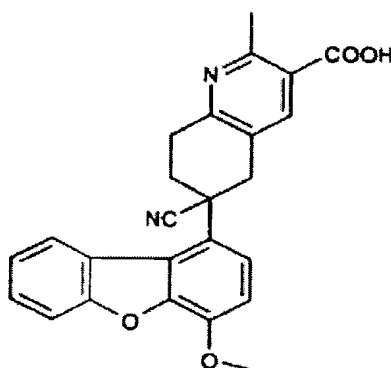
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 8,23 (d, J=8, 1H); 7,73 (d, J=7,9, 1H); 7,84 (s, 1H), 7,7-7,3 (m, 7H); 7,44 (d, J=8,5, 1H); 7 (d, J=8,5, 1H); 4,1 (s, 3H); 3,7 (dd, J=16, 2H); 3,4-3,22 (m, 1H); 3,1-2,9 (m, 1H); 2,8-2,7 (m, 2H).

O exemplo 9 foi eluído em mais polar, 68 mg (30,4% de rendimento), P.F. 234,5-236°C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 8,2 (d, J=8, 1H); 7,73 (d, J=8,2, 1H), 7,64 (s, 1H); 7,6-7,35 (m, 7H); 7,4 (d, J=8,5); 7 (d, J=8,5 1H); 4,1 (s, 3H); 3,7-3,4 (dd, J=16, 2H); 3,4-3,24 (m, 1H); 2,9-2,82 (m, 1H); 2,75-2,6 (m, 2H).

Exemplo 10

Ácido 6-ciano-6(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-2-metila-5,6,7,8-tetra-hidro quinolina-3-carboxílico

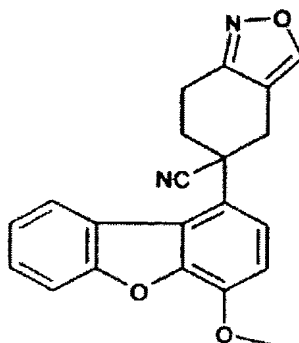


A uma solução agitada do composto obtido no exemplo 7 (50 mg, 0,1135 mmol) em etanol (2 ml), foi adicionada uma solução aquosa de NaOH 2 N (2 ml) e a massa reacional foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. O solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo foi diluído com água (10 ml). A solução aquosa básica foi lavada com éter (10 ml x 2), e acidificada com solução de HCl 1 N para pH 2. A massa reacional foi extraída com clorofórmio, a camada orgânica foi lavada com água (20 ml) seguida de salmoura, secada em sulfato de sódio e concentrada a vácuo, para dar 40 mg (85% de rendimento) do produto como um sólido amarelo-claro. P.f.-decompõe a 195,6°C.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-*d*₆) 8,27 (d, J=7,83); 8,1 (s, 1H); 7,85 (d, J=8,1 H); 7,63 (t, J=7,2, 1H); 7,54 (t, J=7,2, 1H); 7,35 (d, J=8,6, 1H); 7,24 (d, J=8,6, 1H); 4,1 (s, 3H); 3,85-3,6 (dd, J=16, 2H); 3,2-3,1 (m, 2H); 3-2,8 (m, 2H).

Exemplo 11

5-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2,1-benzisoxazol-5-carbonitrila



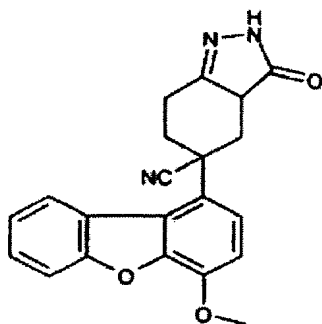
Cloridrato de hidroxilamina (20 mg, 0,3 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de etóxido de sódio (22 mg, 0,3 mmol) em 10 ml de etanol e do composto obtido no exemplo 6 (75 mg, 0,1 mmol) em 5 ml de etanol e a massa reacional foi deixada agitar por 2 horas à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo foi recuperado em 50 ml de acetato de etila e lavado com água seguida de salmoura. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para dar 45 mg (64,5% de rendimento) de um sólido amarelo.

P.F.-193,5-197°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); 8,24 (d, J=8, 1H); 7,73 (d, J=8, 1H); 7,6-7,4 (m, 3H); 7,2 (d, J=8,5, 1H); 6,95 (d, J=8,4, 1H); 4,1 (s, 3H); 3,5 (m, 1H); 3 (m, 1H); 2,7 (m, 1H); 2,2 (m, 1H).

Exemplo 12

5-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-3-oxo-3,3a,4,5,6,7-hexa-hidro-2H-indazol-5-carbonitrila



Uma mistura do composto obtido no exemplo 1 (50 mg, 0,1326 mmol), hidrato de hidrazina (14 mg, 0,266 mmol) e trietilamina (40 mg, 0,4 mmol) em metanol (5 ml) foi agitada a 60-70°C por 45 minutos. O metanol foi

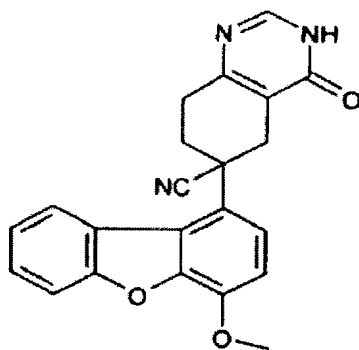
evaporado a vácuo e o resíduo foi distribuído entre acetato de etila (20 ml) e água (20 ml). A camada de acetato de etila foi lavada com água seguida de salmoura, e a camada orgânica foi evaporada a vácuo para dar 42 mg (88,2% de rendimento) do produto.

5 P.F.-acima de 300°C.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3); 11,4 (s, 1H); 8,13 (d, $J=7,6$, 1H); 7,8 (d, $J=7,6$, 1H); 7,62 (t, $J=7,2$, 1H); 7,5 (t, $J=7,1$, 1H); 7,4 (d, $J=8,5$, 1H); 7,2 (d, $J=8,6$, 1H); 4,1 (s, 3H); 3,1-2,4 (m, 6H).

Exemplo 13

10 6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinazolina-6-carbonitrila

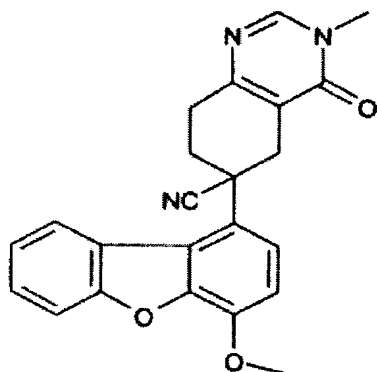


A uma solução agitada de metóxido de sódio (185,3 mg, 3,5 mmols) em 10 ml de metanol foram adicionados acetato de formamidina (290 mg, 2,78 mmols) e o composto obtido no exemplo 1. A massa reacional foi deixada agitar a 60-70°C por 18 horas em uma atmosfera de nitrogênio. A maior parte do metanol foi evaporada a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar 200 mg (67,3% de rendimento) do produto.

^1H -RMN (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$); 12,6 (s, 1H); 8,2 (d, $J=7,88$, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,85 (d, $J=8$, 1H); 7,63 (t, $J=7,5$, 1H); 7,52 (t, $J=7,5$, 1H); 7,36 (d, $J=8,5$, 1H); 7,26 (d, $J=8,6$, 1H); 4,1 (s, 3H); 3,6 (m, 1H); 3,2-2,9 (m, 3H); 2,8-2,7 (m, 2H).

Exemplo 14

6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-3-metila-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinazolina-6-carbonitrila

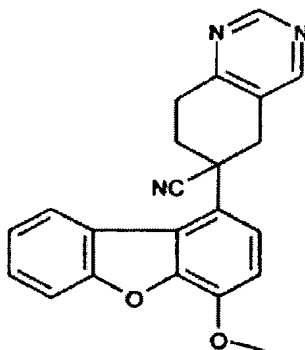


A uma suspensão bem-agitada do composto obtido no exemplo 13 (75 mg, 0,2 mmol) e carbonato de cézio (73 mg, 0,22 mmol) em DMF seca (5 ml) foi adicionado iodometano (36,92 mg, 0,26 mol) e a mistura foi deixada agitar por 1 hora à temperatura ambiente em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi resfriada bruscamente com água gelada (50 ml), e em seguida extraída com acetato de etila (50 ml). A camada orgânica foi lavada com água seguida de salmoura e secada em sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada a vácuo e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para dar 40 mg do produto puro (52% de rendimento). P.f. 235,4-240,8°C.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3); 8,22 (d, $J=7,8$, 1H); 8,1 (s, 1H); 7,71 (d, $J=8$, 1H); 7,53 (t, $J=8$, 1H); 7,43 (t, $J=8$, 1H); 7,33 (d, $J=8,5$, 1H); 7 (d, $J=8,5$, 1H); 4,1 (s, 3H); 3,75 (d, $J=8,5$, 1H); 3,6 (s, 3H); 3,6-3,5 (m, 1H); 3,3-3,2 (m, 2H); 2,9-2,7 (m, 2H).

15 Exemplo 15

6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolina-6-carbonitrila



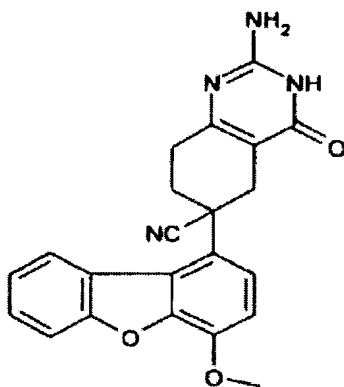
Uma solução do composto obtido no exemplo 6 (100 mg, 0,267 mmol) e acetato de formalina (39 mg, 0,373 mmol) em etanol seco (4 ml) foi

agitada a 70-80°C por 2 horas. O solvente foi evaporado a vácuo e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para dar 35 mg do produto (14,76% de rendimento). P.f. 213,8-215,2°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); 9,1 (s, 1H); 8,6 (s, 1H); 8,24 (d, J=8, 1H); 7,73 (d, J=8,2, 1H); 7,55 (t, J=7,2, 1H); 7,44 (t, J=7,4, 1H); 7,23 (d, J=8, 1H); 6,98 (d, J=8, 1H); 4,1 (s, 3H); 3,83 (d, J=16, 1H); 3,6-3,4 (m, 2H); 3,2-3,0 (m, 1H); 3-2,9 (m, 1H); 2,7-2,6 (m, 1H)

Exemplo 16

2-amino-6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinazolina-6-carbonitrila

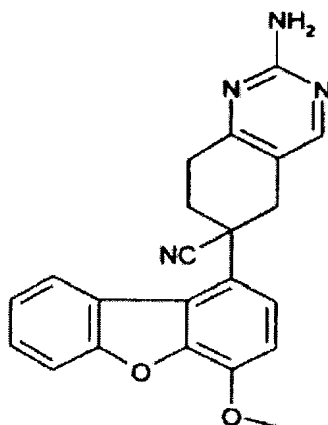


Uma mistura do composto obtido no exemplo 1 (200 mg, 0,53 mmol), HCl de guanidina (127 mg, 1,326 mmol) e metóxido de sódio (100 mg) em 2 ml de metanol foi agitada por uma noite à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna para dar 150 mg (73,3% de rendimento) de um produto sólido branco. P.f.-decompõe a 300°C.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-*d*₆); 11 (s, 1H); 8,1 (d, J=8, 1H); 7,82 (d, J=8,2, 1H); 7,64 (t, J=7,4, 1H); 7,5 (t, J=7,5, 1H); 7,32 (d, J=8,55, 1H); 7,2 (d, J=8,55, 1H); 4,1 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 2,9-2,8 (m, 2H); 2,75-2,6 (m, 1H); 2,5-2,32 (m, 1H).

Exemplo 17

2-amino-6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolina-6-carbonitrila



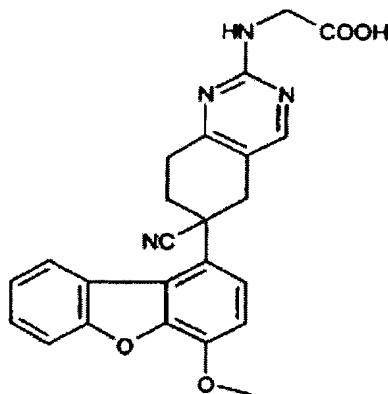
Uma mistura do composto obtido no exemplo 6 (100 mg, 0,267 mmol), HCl de guanidina (33,5 mg, 0,35 mmol) e etóxido de sódio (25 mg, 0,35 mmol) em 5 ml de etanol foi aquecida a 70-80°C por 1 hora. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente e o solvente foi evaporado a vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna para dar 80 mg (81% de rendimento) de um produto sólido branco.

P.F.-decompõe a 300°C.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-*d*₆); 8,24 (d, J=7,9, 1H); 8,2 (s, 1H); 7,85 (d, J=8, 1H); 7,63 (t, J=7,4, 1H); 7,5 (t, J=7,8, 1H); 7,38 (d, J=8,5, 1H); 7,25 (d, J=8,6, 1H); 6,55 (s, 2H); 4,1 (s, 3H); 3,6 (d, J=15,5, 1H); 3,4 (d, J=15, 1H); 3,1-3 (m, 1H); 2,9-2,7 (m, 3H).

Exemplo 18

Ácido {[6-ciano-6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-5,6,7,8-tetra-hidroquina-zolin-2-il]amino}acético



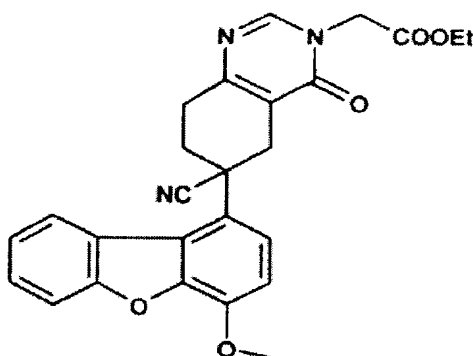
Uma mistura do composto obtido no exemplo 6 (100 mg, 0,267 mmol), ácido acético de guanidina e hidróxido de sódio (54 mg, 1 mol) em 10

ml de metanol foi agitada a 60-70°C por 8 horas. O metanol foi evaporado a vácuo e a massa reacional foi diluída com 10 ml de água. A camada aquosa foi lavada com éter, acidificada com HCl 0,1 N para pH 2 e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água seguida de salmoura, e concentrada a vácuo. O produto bruto foi cristalizado a partir de hexano para dar 60 mg (52,45% de rendimento) de um sólido amarelo.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-*d*₆); 8,24 (d, J=6,4, 1H); 8,2 (s, 1H); 7,85 (d, J=8,1, 1H); 7,63 (t, J=7,6, 1H); 7,53 (t, J=7,4, 1H); 7,38 (d, J=8,5, 1H); 7,25 (d, J=8,5, 1H); 7,25 (d, J=8,5, 1H); 6,67 (s, 1H); 4,1 (s, 3H); 3,7 (s, 2H); 3,7-3,5 (m, 2H); 3-3,2 (m, 2H); 2,9-2,8 (m, 2H).

Exemplo 19

Etil [6-ciano-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4-oxo-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolin-3(4H)-il]acetato



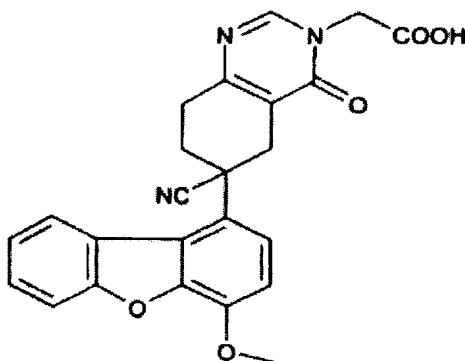
A uma solução do composto obtido no exemplo 13 (170 mg, 0,46 mmol) em 5 ml de DMF secada foram adicionados bromoacetato de etila (84,5 mg, 0,5 mmol) e carbonato de cézio (195,6 mg, 0,6 mmol) à temperatura ambiente por 1 hora. Depois de terminada a reação, a massa reacional foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, seguida de salmoura, e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para dar 175 mg (83,2% de rendimento) do produto. P.f. 106,2-125,1°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); 8,2 (d, J=7,9, 1H); 8 (s, 1H); 7,7 (d, J=8, 1H); 7,8 (t, J=7,2, 1H); 7,43 (t, J=8, 1H); 7,3 (d, J=8,5, 1H); 7 (d, J=8,5, 1H); 4,8-4,5 (d

d, J=16,8, 2H); 4,3 (q, J=7, 2H); 4,1 (s, 3H); 3,7 (d, J=18, 1H); 3,4-3,1 (m, 2H); 2,9-2,8 (m, 3H); 1,4-1,3 (t, J=7,3H).

Exemplo 20

5 Ácido [6-ciano-6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4-oxo-5,6,7,8-tetra-hidroqui-
nazolin-3(4H)-il]acético

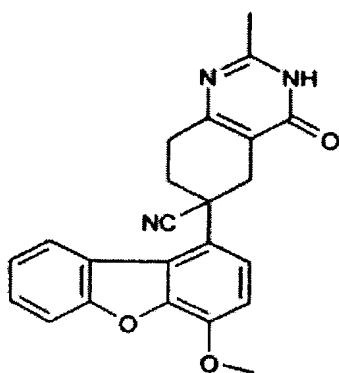


A uma solução agitada do composto obtido no exemplo 19 (100 mg, 0,2188 mmol) em 4 ml de etanol foi adicionada uma solução de NaOH 1 N (3 ml) e a massa reacional foi deixada agitar à temperatura ambiente por 4 horas. A massa reacional foi diluída com 20 ml de água e lavada 3 vezes
10 com 25 ml de éter dietílico. A camada aquosa foi acidificada com HCl aquoso 1 N para pH 2-3 e extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com água seguida de salmoura, e concentrada a vácuo. O resíduo foi triturado com éter para dar 45 mg (48% de rendimento) do produto.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-*d*₆); 8,24 (d, J=8,2, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,84 (d, J=8, 1H); 7,63 (t, J=7,3, 1H); 7,52 (t, J=7,4, 1H); 7,37 (d, J=8,6, 1H); 7,24 (d, J=8,6, 1H); 4,5 (s, 2H); 4,1 (s, 3H); 3,6 (m, 1H).
15

Exemplo 21

6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-2-metila-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinolina-6-carbonitrila

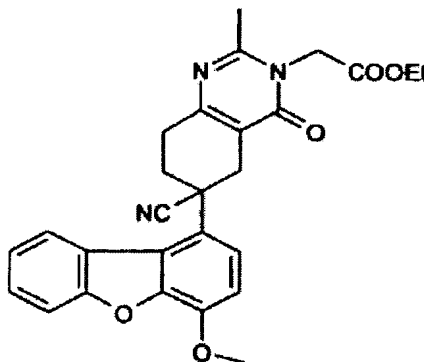


A uma mistura do composto obtido no exemplo 1 (200 mg, 0,53 mmol), HCl de acetamidina (124,5 mg, 1,32 mmol) e metóxido de sódio (98,3 mg, 1,85 mmol) em 7 ml de metanol foi agitada a 60-70°C por 18 horas em uma atmosfera de nitrogênio. Depois de terminada a reação, a massa reacional foi evaporada a vácuo e o resíduo foi diluído com acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com água seguida de salmoura, secada em sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para dar 200 mg (40% de rendimento) do produto sólido. P.f.-acima de 300°C.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-*d*₆); 12,5 (s, 1H); 8,2 (d, J=8, 1H); 7,85 (d, J=8, 1H); 7,64 (t, J=7,5, 1H); 7,5 (t, J=7,4, 1H); 7,34 (d, J=8,6, 1H); 7,24 (d, J=8,6, 1H); 4,1 (s, 3H); 3,6 (m, 1H); 3 (m, 3H); 2,8-2,6 (m, 2H), 2,3 (s, 3H)

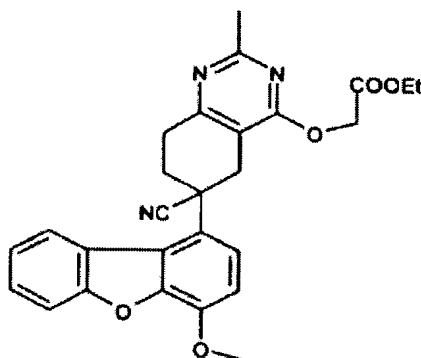
Exemplo 22

Etil [6-ciano-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-2-metila-4-oxo-5,6,7,8-tetra-hidro quinazolin-3(4H)-il]acetato



Exemplo 23

Etil {[6-ciano-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-2-metila-5,6,7,8-tetra-hidro quinazolin-4-il]óxi}acetato



5 A uma solução do composto obtido no exemplo 21 (150 mg, 1,76 mmol) em DMF seca (5 ml) foram adicionados bromoacetato de etila (322,3 mg, 1,93 mmol) e carbonato de césio (688 mg, 2,11 mmol). A massa reacional foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora, diluída com água e extraída acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água seguida de salmoura e secada em sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para dar ambos os compostos puros.

10 O exemplo 22 foi eluído como menos polar, 50 mg (27,2% de rendimento), P.F.-165,1-175°C.

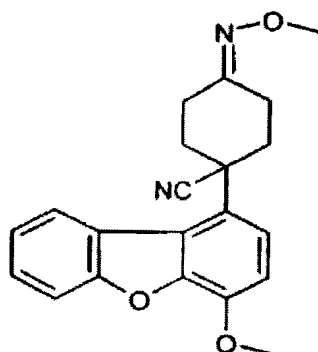
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); 8,24 (d, J=8, 1H); 7,72 (d, J=8, 1H); 7,55 (t, J=7,4, 1H); 7,44 (t, J=7,5, 1H); 7,28 (d, J=9, 1H); 6,98 (d, J=8,5, 1H); 5,1-4,8 (d d, J=15,6, 2H); 4,24 (q, J=7,1, 2H); 4,1 (s, 3H); 3,8-3,6 (d d, J=17,3, 2H); 3,4-3,2 (m, 1H); 2,9-2,6 (m, 3H); 2,52 (s, 3H).

15 O exemplo 23 foi eluído como mais polar, 30 mg (16,34% de rendimento), P.F.-116,2-140°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); 8,23 (d, J=8, 1H); 7,7 (d, J=8, 1H); 7,54 (t, J=7,3, 1H); 7,4 (t, J=7,3, 1H); 7,28 (d, J=8,5, 1H); 6,96 (d, J=8,5, 1H); 5 (d, J=17,3, 1H); 4,7 (d, J=17,3, 1H); 4,3 (q, J=7, 1H); 4,1 (s, 3H); 3,7 (m, 1H); 3,3-3,0 (m, 20 2H); 2,9-2,8 (m, 2H); 2,5 (m, 1H); 2,5 (s, 3H); 1,35 (t, J=3H).

Exemplo 24

1-(4-metoxidibenzol[*b,d*]furan-1-il)-4-(metoxiimino)ciclo-hexanocarbonitrila



Etapa 1

Uma mistura do composto obtido no exemplo 2 (50 mg, 0,156 mmol), acetato de sódio (20 mg, 0,238 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (17 mg, 0,235 mmol) em 2 ml de etanol foi refluxada por 3 horas a 85-90°C.

- 5 Depois de terminada a reação, o etanol foi removido por destilação, a massa reacional foi diluída com água, neutralizada com bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi evaporada a vácuo para dar 45 mg do produto oxima (86,5% de rendimento).

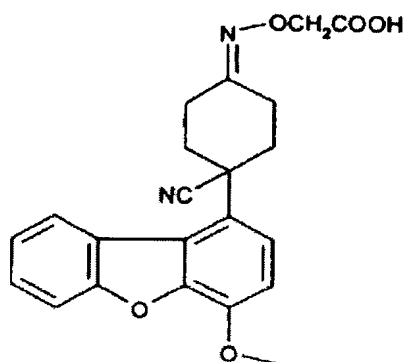
Etapa 2

- 10 Em uma atmosfera de nitrogênio, a uma solução de hidreto de sódio a 50% (24 mg, 0,2 mmol) em 2 ml de DMF seca foi adicionada em gotas uma solução do produto oxima em DMF seca. A massa reacional foi deixada agitar por 30 minutos à temperatura ambiente. Uma solução de iodeto de metila foi adicionada em gotas e a massa reacional foi deixada agitar por
- 15 30 minutos. Depois de terminada a reação, a massa reacional foi resfriada bruscamente com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio e evaporada a vácuo para dar 30 mg (65% de rendimento) do produto.

- 20 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3); 8,27 (d, $J=7,8$, 1H); 7,73 (d, $J=7,5$, 1H); 7,55 (ddd, $J=1,2$, 7,3, 8,2, 1H); 7,46 (m, 1H); 7,26 (d, $J=8,4$); 7 (d, $J=8,5$, 1H); 4,1 (s, 3H); 3,9 (s, 3H); 3,6 (m, 1H); 3-2,6 (m, 4H); 2,5 (m, 1H); 2,2-2,1 (m, 2H).

Exemplo 25

Ácido (([4-ciano-4-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-ciclo-hexilideno]amino)óxi)acético



Etapa 1

Uma mistura do composto obtido no exemplo 2 (500 mg, 1,56 mmol), acetato de sódio (190 mg, 2,38 mmols) e cloridrato de hidroxilamina (163 mg, 2,35 mmols) em 10 ml de etanol foi refluxada por 3 horas a 85-90°C. Depois de terminada a reação, o etanol foi removido por destilação, a massa reacional foi diluída com água, neutralizada com bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi evaporada a vácuo para dar 500 mg do produto oxima (95,6% de rendimento).

Etapa 2

A uma mistura do produto oxima (500 mg, 1,49 mmol), bromoacetato de etila (324 mg, 1,9 mmol) e carbonato de potássio (61 mg, 0,5 mmol) em DMF seca foi aquecida até 60-70°C por 2 horas. Depois de terminada a reação, a massa reacional foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio e evaporada a vácuo para dar 250 mg (40% de rendimento) do produto éster.

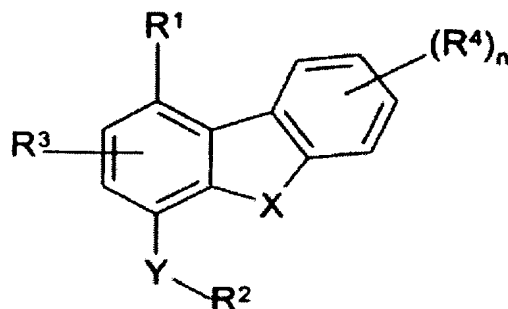
Etapa 3

A uma solução do produto éster acima (200 mg, 0,47 mmol) em 3,5 ml de etanol foi adicionada uma solução de NaOH (28,5 mg, 0,71 mmol) dissolvido em 1 ml de água. A massa reacional foi agitada por uma noite à temperatura ambiente. Depois de terminada a reação, o etanol foi evaporado a vácuo e a massa reacional foi acidificada com HCl concentrado para pH 2 e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio e evaporada a vácuo para dar 40 mg do produto ácido (22,2% de rendimento).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); 11,4 (s, 1H); 8,13 (d, J=7,6, 1H); 7,8 (d, J=7,6, 1H); 7,62 (t, J=7,2, 1H); 7,5 (t, J=7,1, 1H); 7,4 (d, J=8,5, 1H); 7,2 (d, J=8,6, 1H); 4,1 (s, 3H); 3,1-2,4 (m, 6H)

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula



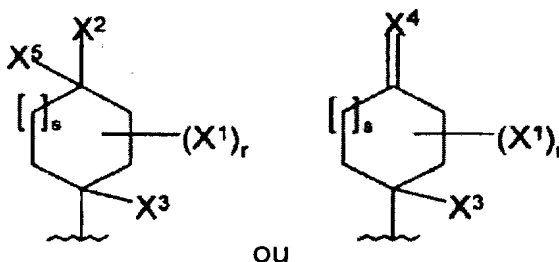
(I)

- e seus análogos, derivados, tautômeros, estereoisômeros, enantiômeros, diastereômeros, polimorfos, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos
5 farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, N-óxidos e bioisósteres,

onde

X representa O, S ou NR^5 e Y representa O ou S;

R^1 é



- 10 X^1 é selecionado de hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, N,N-dimetilaminoalquenila opcionalmente substituída, carbóxi, $=\text{CH}-\text{NR}^5\text{R}^6$, COOR^6 ;

X^2 é selecionado opcionalmente de halo, ciano, carbóxi, COOR^6 , alquila substituída, NR^5R^6 , $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$;

- 15 X^3 é selecionado de ciano, carbóxi, alquila, amido ou tetrazolila;

X^4 representa O, S, NR^5 , $\text{N}-\text{OR}^5$, $=\text{N}-\text{OCH}_2\text{COOH}$, $=\text{N}-\text{O}-\text{Me}$;

X^5 representa hidrogênio, halo, hidroxila, ciano ou alquila;

quando dois grupos X^1 são orto um em relação ao outro, eles podem juntos formar um sistema de anel de 4 a 7 membros selecionado de

anel alicíclico ou heterocíclico que pode ser saturado, parcialmente saturado ou insaturado, arila, ou heteroarila tendo um ou mais heteroátomos selecionados de O, NR⁵ ou S; e

- quando X¹ e X² são orto um em relação ao outro, eles podem
 5 juntos formar um sistema de anel de 4 a 7 membros selecionado de anel alicíclico ou heterocíclico que pode ser saturado, parcialmente saturado ou insaturado, arila, ou heteroarila tendo um ou mais heteroátomos selecionados de O, NR⁵ ou S; e onde o sistema de anel de 4 a 7 membros pode opcionalmente ser monossubstituído ou dissubstituído com oxo, carbóxi, R'CO-
 10 OR⁶, R'NR⁵R⁶, OR⁵, alquila ou arila;

r é um inteiro representado por 0, 1, 2 ou 3;

s é um inteiro representado por 0, 1 ou 2;

- R² representa grupos opcionalmente substituídos selecionados de alquila, haloalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;
 15

R³ e R⁴ independentemente representam hidrogênio, hidróxi, halo, ciano, amino, alquila, alcóxi, alquenila, alquinila, alquilamino, formila, carbóxi ou carbamoila; e

- quando dois grupos R⁴ são orto um em relação ao outro, eles podem juntos formar um anel saturado, insaturado ou parcialmente saturado que pode opcionalmente incluir até 2 heteroátomos selecionados de O, S e NR⁵;
 20

- R⁵ representa hidrogênio, alcóxi, R'COOR⁶, alquila opcionalmente substituída ou arila opcionalmente substituída;
 25

R⁶ representa hidrogênio, alquila opcionalmente substituída ou arila opcionalmente substituída; ou

- R⁵ e R⁶ juntos formam um anel monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros que pode ser saturado, parcialmente saturado ou insaturado e
 30 opcionalmente pode conter um ou mais heteroátomos selecionados de O, N, S, e pode ser opcionalmente monossubstituído ou dissubstituído;

R' representa uma ligação direta ou um alquilenos opcionalmente substituído;

n é um inteiro representado por 0, 1, 2 ou 3;

m é um inteiro representado por 0, 1 ou 2; e

5 quando X é NR⁵, então R² e R⁵ podem se unir para formar um anel de 5 a 7 membros saturado ou insaturado que pode opcionalmente conter um ou dois heteroátomos adicionais e pode ser opcionalmente substituído.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X é O.

10 3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X é S.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X é NR⁵.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, em que R⁵ é hidrogênio, alquila opcionalmente substituída ou arila opcionalmente substituída.

15 6. Composto de acordo com a reivindicação 5, em que R⁵ é hidrogênio, metila ou etila.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Y é O.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Y é S.

20 9. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X¹ é COOR⁶.

10. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que R⁶ é hidrogênio.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X¹ é dimetilaminoalquenila.

25 12. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X² é COOR⁶.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, em que R⁶ é hidrogênio.

30 14. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X² é NR⁵S(O)_mR⁶.

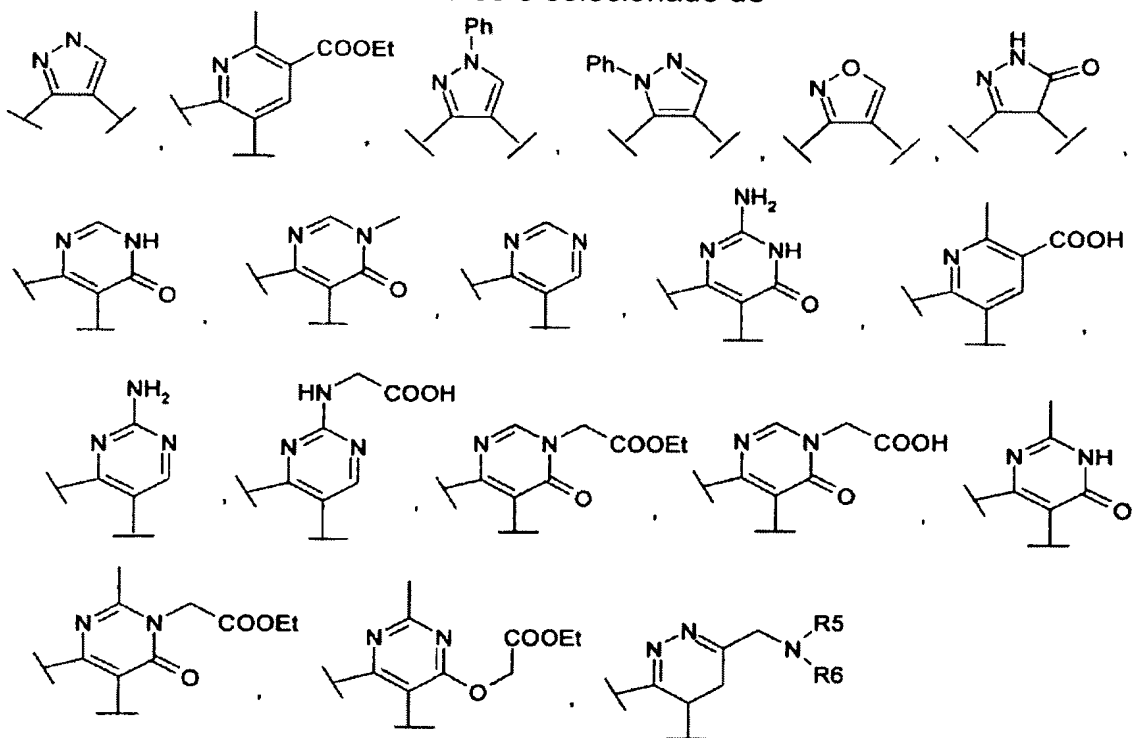
15. Composto de acordo com a reivindicação 14, em que R⁵ é hidrogênio, m é 2 e R⁶ é metila.

16. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X^1 e X^2 são orto um em relação ao outro e juntos formam um sistema de anel de 4 a 7 membros selecionado de um anel alicíclico ou heterocíclico que pode ser saturado, parcialmente saturado ou insaturado, arila ou heteroarila tendo um ou mais heteroátomos selecionados de O, NR^5 ou S, e onde o sistema de anel de 4 a 7 membros é opcionalmente monossustituído ou dissustituído com oxo, carbóxi, $R'COOR^6$, $R'NR^5R^6$, OR^5 , alquila ou arila.

17. Composto de acordo com a reivindicação 16, em que R' é alquilenos, R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio, alquila ou R^5 e R^6 juntos formam um anel monocíclico ou policíclico de 3 a 12 membros que pode ser saturado, parcialmente saturado ou insaturado e pode opcionalmente conter mais um heteroátomo selecionado de O, N, S e pode opcionalmente ser monossustituído ou dissustituído.

18. Composto de acordo com a reivindicação 17, em que R' é metileno, etileno, n-propileno, isopropileno, n-butileno ou isobutileno.

19. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 16, em que o sistema de anel de 4 a 7 membros é selecionado de



20. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X^3 é ciano.
21. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X^4 é O.
22. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X^4 é S.
- 5 23. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X^4 é N-OR⁵ onde R⁵ é alcóxi.
24. Composto de acordo com a reivindicação 23, em que R⁵ é metóxi.
25. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X^4 é =N-OCH₂COOH.
- 10 26. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X^5 é hidrogênio.
27. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R² é alquila.
- 15 28. Composto de acordo com a reivindicação 27, em que R² é metila ou etila.
29. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R³ é hidrogênio.
30. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R⁴ é hidrogênio.
- 20 31. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X é NR⁵ e R² e R³ podem se unir para formar um anel de 5 a 7 membros saturado ou insaturado que pode opcionalmente conter um ou dois heteroátomos adicionais e pode ser opcionalmente substituído.
- 25 32. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é selecionado de
- metila-5-ciano-5-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-2-oxociclo-hexano carboxilato,
- 1-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4-oxociclo-hexanocarbonitrila,
- 30 ácido 4-ciano-4-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)ciclo-hexanocarboxílico,
- 5-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazol-5-carbonitrila,

- N-[4-ciano-4-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)ciclohexil]metanossulfonamida,
(3E)-3-[(dimetilamino)metileno]-1-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4-oxociclo-
hexanocarbonitrila,
- 5 etil 6-ciano-6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-2-metila-5,6,7,8-tetra-hidroqui-
nolina-3-carboxilato,
- 5-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-1-fenil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-5-
carbonitrila,
- 5-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-2-fenil-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazol-5-
carbonitrila,
- 10 ácido 6-ciano-6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-2-metila-5,6,7,8-tetrahidro-
quinolina-3-carboxílico,
- 5-(4-etoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-2,1-benzisoxazol-5-
carbonitrila,
- 5-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-3-oxo-3,3d,4,5,6,7-hexa-hidro-2H-indazol-
15 5-carbonitrila,
- 6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexa-hidroquinazolina-6-
carbonitrila,
- 6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-3-metila-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexa-hidroqui-
nazolina-6-carbonitrila,
- 20 6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolina-6-carbo-
nitrila,
- 2-amino-6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexa-hidroqui-
nazolina-6-carbonitrila,
- 2-amino-6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolina-6-
25 carbonitrila,
- ácido {[6-ciano-6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-5,6,7,8-tetra-hidroquina-
zolin-2-il]amino}acético,
- etil [6-ciano-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4-oxo-5,6,7,8-tetra-hidroquina-
zolin-3(4H)-il]acetato,
- 30 ácido [6-ciano-6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4-oxo-5,6,7,8-tetra-hidroqui-
nazolin-3(4H)-il]acético,

6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-2-metila-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexa-hidroqui-
nazolina-6-carbonitrila,

etil [6-ciano-6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-2-metila-4-oxo-5,6,7,8-tetra-
hidroquinazolin-3(4H)-il]acetato,

5 etil {[6-ciano-6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-2-metila-5,6,7,8-tetra-hidro-
quinazolin-4-il]óxi}acetato,

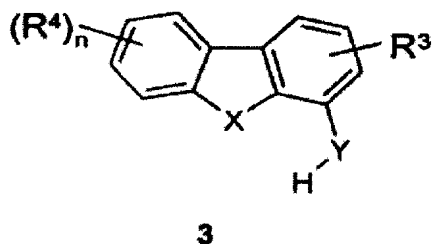
1-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)-4-(metoxiimino)ciclohexanocarbonitrila,
ácido (([4-ciano-4-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-1-il)ciclo-
hexilideno]amino}óxi)acético

10 ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

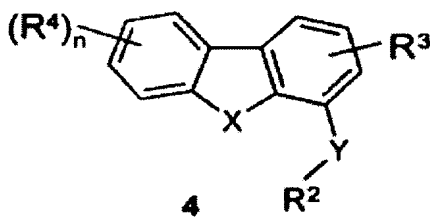
33. Processo para a preparação de compostos de fórmula geral
(I) como definidos na reivindicação 1, seus análogos, derivados descritos
neste relatório com referência aos esquemas 1-7.

34. Processo para preparar um composto de fórmula (I) ou um
15 sal farmaceuticamente aceitável, um solvato farmaceuticamente aceitável,
um enantiômero, um diastereômero ou um N-óxido do mesmo compreendendo pelo menos uma das etapas a-e

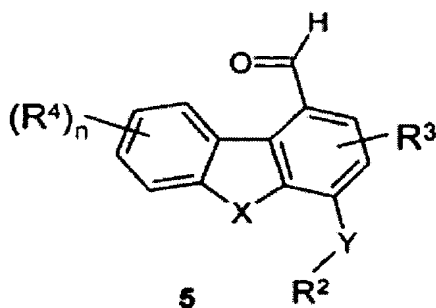
a. alquilar o composto de fórmula 3 em que X pode ser O, S ou
NR⁵ e Y pode ser O ou S



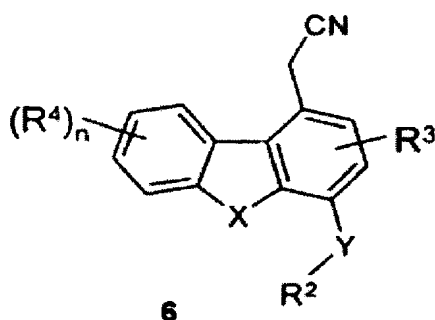
20 com um agente alquilante adequado para produzir um composto de fórmula
4



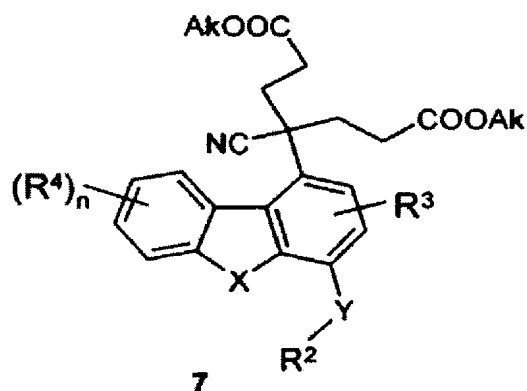
b. formilação de um composto de fórmula 4 usando um éter di-clorometil metílico na presença de um ácido de Lewis adequado para produzir um composto de fórmula 5



5 c. redução de um composto de fórmula 5, seguida de cloração e cianação para produzir um composto de fórmula 6



d. reação da fórmula 6 com um alquila acrilato adequado para formar um composto de fórmula 7



e. ciclização e desesterificação de um composto de fórmula 7 para formar um composto de fórmula (I).

10 35. Composição farmacêutica compreendendo, como componente ativo, um composto como definido em qualquer uma das reivindica-

ções 1-32 ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo junto com um veículo ou um diluente farmaceuticamente aceitável.

36. Composição de acordo com a reivindicação 35, em que a composição está na forma de um comprimido, uma cápsula, uma cápsula de
5 gelatina vazia, um pó, um grânulo, uma solução, uma suspensão, uma emulsão, um bolus, um trocisco, um supositório, um pessário, um tampão, um creme, um gel, uma pasta, uma espuma, um spray, um aerossol, uma microcápsula, um lipossoma, um emplastro transdérmico, uma pastilha, uma pasta ou um enxaguatório bucal.

10 37. Método para tratar uma doença, distúrbio ou condição inflamatória caracterizada por ou associada a uma secreção excessiva de TNF- α e fosfodiesterase 4 (PDE IV), que compreende administrar a um indivíduo com necessidade da mesma uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1.

15 38. Método para tratar uma doença, distúrbio ou condição inflamatória caracterizada por ou associada a uma secreção excessiva de e fosfodiesterase 10 (PDE-10), que compreende administrar a um indivíduo com necessidade da mesma uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1.

20 39. Método de acordo com a reivindicação 37 ou 38, em que as referidas condições e distúrbios inflamatórios são escolhidos do grupo que compreende asma, COPD, rinite alérgica, conjuntivite alérgica, síndrome da angústia respiratória, bronquite crônica, nefrite, espondilite reumatoide, osteoartrite, dermatite atópica, granuloma eosinofílico, psoríase, choque séptico
25 reumatoide, colite ulcerativa, esclerose múltipla, inflamação crônica, síndrome de Crohn e distúrbios do sistema nervoso central (SNC).

40. Método de acordo com a reivindicação 39, em que a referida condição ou distúrbio inflamatório é uma condição inflamatória alérgica.

30 41. Método de acordo com a reivindicação 40, em que a referida condição inflamatória alérgica é selecionada do grupo que consiste em condições e distúrbios inflamatórios dos pulmões, articulações, olhos, intestinos, pele ou coração.

42. Método de acordo com a reivindicação 39, em que a referida condição inflamatória é selecionada do grupo que consiste em asma brônquica, nefrite e rinite alérgica.

5 43. Método de acordo com a reivindicação 39, em que o referido distúrbio do sistema nervoso central (SNC) é selecionado do grupo que consiste em depressão, amnésia, demência, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, insuficiência cardíaca, choque e doenças cerebrovasculares.

44. Método de acordo com a reivindicação 39, em que a referida condição inflamatória é doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).

10 45. Método de acordo com a reivindicação 39, em que a referida condição inflamatória é asma.

46. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-32, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso como inibidor da fosfodiesterase 4 (PDE IV).

15 47. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-32, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso como inibidor da fosfodiesterase 10 (PDE 10).

20 48. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-32, para a preparação de um medicamento para o tratamento de condições e distúrbios inflamatórios escolhidos do grupo que compreende asma, COPD, rinite alérgica, conjuntivite alérgica, síndrome da angústia respiratória, bronquite crônica, nefrite, espondilite reumatoide, osteoartrite, dermatite atópica, granuloma eosinofílico, psoríase, choque séptico reumatoide, colite ulcerativa, esclerose múltipla, inflamação crônica, síndrome de Crohn e distúrbios do sistema nervoso central (SNC).

25 49. Uso do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-32, em um medicamento para o tratamento de condições e distúrbios inflamatórios escolhidos do grupo que compreende asma, COPD, rinite alérgica, conjuntivite alérgica, síndrome da angústia respiratória, bronquite crônica, nefrite, espondilite reumatoide, osteoartrite, dermatite atópica, granuloma eosinofílico, psoríase, choque séptico reumatoide, colite ulcerati-

va, esclerose múltipla, inflamação crônica, síndrome de Crohn e distúrbios do sistema nervoso central (SNC).

RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE DIBENZOFURANO COMO INIBIDORES DE PDE-4 E PDE-10".

A presente invenção refere-se a novos compostos heterocíclicos que são úteis como inibidores de fosfodiesterase (PDEs) em particular inibidores de fosfodiesterase tipo 4 (PDE IV) e inibidores de fosfodiesterase tipo 10 (PDE 10), a processos para sua preparação, a composições farmacêuticas contendo os mesmos e seu uso no tratamento de doenças alérgicas e anti-inflamatórias assim como para inibir a produção do fator de necrose tumoral (TNF- α).

