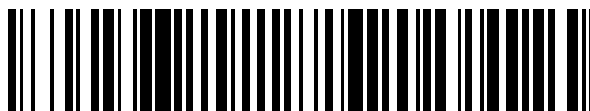


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 052**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/30** (2006.01)

**C07D 213/89** (2006.01)

**C07D 405/06** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

**A61K 31/443** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2008 E 08861102 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 2225205**

54 Título: **Derivados éster como inhibidores de fosfodiesterasa**

30 Prioridad:

**14.12.2007 EP 07024322**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**16.04.2013**

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)**

**VIA PALERMO, 26/A**

**43100 PARMA, IT**

72 Inventor/es:

**AMARI, GABRIELE;**

**ARMANI, ELISABETTA y**

**VILLETTI, GINO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 401 052 T3**

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

**DESCRIPCION**

Derivados éster como inhibidores de fosfodiesterasa

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4). Más particularmente, la invención se refiere a compuestos que son nuevos derivados éster, a procedimientos de preparación de dichos compuestos, a composiciones que los contienen y al uso terapéutico de los mismos.

**Antecedentes de la invención**

10 La obstrucción de las vías respiratorias caracteriza un cierto número de enfermedades respiratorias severas que incluyen asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Los episodios que conducen a la obstrucción de las vías respiratorias incluyen edema de las paredes de las vías respiratorias, producción incrementada de mucosa e inflamación.

15 Los fármacos para el tratamiento de enfermedades respiratorias tal como asma y COPD son actualmente administrados mediante inhalación. Una de las ventajas de la vía inhaladora sobre la sistémica es la posibilidad de suministrar directamente el fármaco al sitio de acción, evitando cualquier efecto secundario sistémico, dando como resultado, de esta forma, una respuesta clínica más rápida y una relación terapéutica superior.

20 Los corticoesteroides inhalados son la terapia de mantenimiento actual elegida para el asma y conjuntamente con agonistas beta2 broncodilatadores para el alivio de síntomas agudos, constituyen fundamentalmente la terapia actual para la enfermedad. El control actual de la COPD es en gran parte sintomática mediante la terapia de broncodilatación con anticolinérgicos inhalados y agonistas del adrenoreceptor beta2 inhalado. Sin embargo, los corticosteroides no reducen la respuesta inflamatoria en la COPD tal como lo hacen en el asma.

Otra clase de agentes terapéuticos que han sido ampliamente investigados en vista de sus efectos anti-inflamatorios para el tratamiento de enfermedades respiratorias inflamatorias como asma y COPD está representada por los inhibidores de las enzimas fosfodiesterasa (PDEs), en particular de la fosfodiesterasa tipo 4 (denominada en la presente invención en adelante como PDE4).

25 En la técnica anterior se han divulgado diversos compuestos que actúan como inhibidores de PDE4. Sin embargo, la utilidad de algunos inhibidores de PDE4 de la primera generación tal como rolipram y piclamilast ha sido limitada debido a sus efectos secundarios indeseables. Dichos efectos incluyen náuseas y emesis debido a su acción sobre la PDE4 en el sistema nervioso central y secreción de ácido gástrico debida a la acción sobre la PDE4 en células parietales en el intestino.

30 La causa de dichos efectos secundarios ha sido ampliamente investigada.

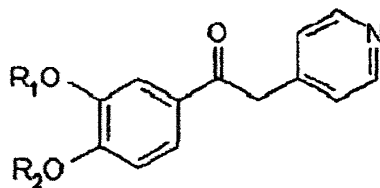
35 Se ha informado que la PDE4 existe en dos formas distintas que representan conformaciones diferentes, las cuales se designaron como sitio de unión de rolipram de alta afinidad o HPDE4, especialmente presente en el sistema nervioso central y en células parietales, y sitio de unión de rolipram de baja actividad o LPDE4 (Jacobitz, S. y otros, Mol. Pharmacol., vol. 50, págs. 891-899, (1996)), que se encuentra en las células inmunes e inflamatorias. Aunque ambas formas parecen mostrar actividad catalítica, difieren con respecto a su sensibilidad a los inhibidores. En particular los compuestos con afinidad más alta para la LPDE4 parecen ser menos propensos a inducir efectos secundarios tales como náuseas, emesis y secreción gástrica incrementada.

40 El esfuerzo realizado para la identificación de la LPDE4 ha dado como resultado una ligera mejora en la selectividad para los inhibidores de la PDE4 de segunda generación tal como cilomilast y roflumilast. Sin embargo, incluso estos compuestos no tienen una buena selectividad frente a la LPDE4.

De hecho, de acuerdo con la literatura (Giembycz MA y otros, Expert Opin Investg Drugs, vol. 10, págs. 1361-1379, (2001)), el cilomilast tiene una afinidad frente a la HPDE4 comparable a la de frente a la LDPE4, después de administración oral ( $IC_{50}$  de HDPE4 = 120 nM;  $IC_{50}$  de LDPE4 = 90 nM; relación HPDE4/LDPE4 aproximadamente 1,3).

Se han divulgado otras clases de compuestos que actúan como inhibidores de la PDE4.

45 Por ejemplo, el Documento WO 9402465 divulga, entre otros, derivados cetona de fórmula general



en la que R<sub>1</sub> es alquilo inferior y R<sub>2</sub> puede ser alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilo o cicloalqueno.

5 El Documento WO 9525381 concierne a derivados fenilo tri-sustituidos que pertenecen a las clases de éteres y enoléteres.

El Documento WO 2006/064355 concierne a compuestos heterocíclicos útiles para el tratamiento de trastornos inflamatorios y alérgicos.

Los inhibidores de PDE4 que tienen una estructura dibenzofurano están divulgados en los Documentos WO 2004/89940 y WO 2004/037805.

10 Los derivados fenilo tri-sustituidos útiles como inhibidores de PDE4 están divulgados en el Documento WO 95/35283.

Los análogos N-óxido de piridina de compuestos diarilamina N-sustituidos que inhiben los inhibidores de PDE4 están divulgados en el Documento WO 2004/046113.

15 Los compuestos diarilamina N-sustituidos que tienen actividad inhibidora de PDE4 están divulgados en el Documento WO 2005/061458.

Los derivados de piridina hetero-sustituidos que tienen actividad inhibidora de PDE4 están divulgados en el Documento WO 00/64784.

Aunque hasta ahora se han divulgado algunos inhibidores de PDE4, existe aún una necesidad de compuestos más eficaces y mejor tolerados.

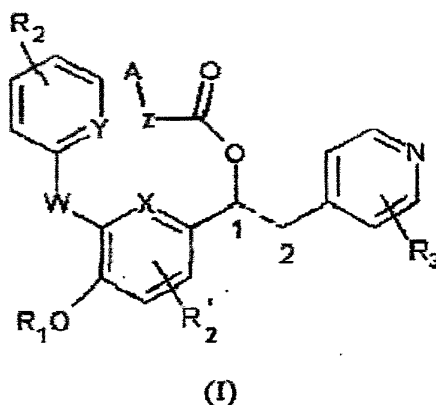
20 En particular, sería altamente ventajoso proporcionar compuestos más selectivos, por ejemplo, dotados con una afinidad superior frente a la LPDE4 en comparación con la HPDE4, con el fin de atenuar o evitar los efectos secundarios asociados con su inhibición.

25 Los inhibidores de PDE4 de la invención son eficazmente activos tras administración por inhalación y se caracterizan por una corta duración sistémica y, en consecuencia, pueden inducir menos efectos secundarios a la actividad sistémica de los fármacos.

### **Sumarios de la invención**

La invención está dirigida a compuestos que actúan como inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4), a procedimientos de preparación de dichos compuestos, a composiciones que los contienen y al uso terapéutico de los mismos.

30 En particular la invención está dirigida a nuevos derivados éster de fórmula general (I)



en la que:

la línea rota entre los átomos 1 y 2 significa un enlace sencillo o uno doble;

5 X e Y son o bien átomos de carbono substituidos con un átomo de hidrógeno, o bien los átomos de carbono están unidos mediante un enlace sencillo;

W está seleccionado entre el grupo que consiste en O, S(O)<sub>m</sub> en la que m = 0, 1 ó 2, y NR<sub>4</sub>, en la que R<sub>4</sub> es H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;

Z está seleccionado entre el grupo que consiste en (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> en la que n = 0;

R<sub>1</sub> está seleccionado entre el grupo que consiste en

10 -H;  
-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente substituido por uno o más substituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y cicloalqueno de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

R<sub>2</sub> y R<sub>2</sub>' son uno o más grupos independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en

15 -H;  
-nitro;  
-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> en la que R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son diferentes o el mismo y están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en

20 -H;  
-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente substituido con fenilo; y  
-HNS<sub>2</sub>R<sub>11</sub> en la que R<sub>11</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un fenilo opcionalmente substituido con átomos de halógeno o con un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sub>3</sub> es uno o más átomos de cloro;

25 A es un fenilo opcionalmente substituido en el cual el substituyente opcional R<sub>x</sub> consiste en uno o más grupos, los cuales pueden ser el mismo o diferentes, y están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en

-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituido con uno o más cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;  
-OR<sub>17</sub> en la que R<sub>17</sub> está seleccionado entre el grupo que consiste en  
-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituido con uno o más cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;  
-cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;  
30 -átomos de halógeno;  
-nitro;

sales farmacéuticamente aceptables y los N-óxidos correspondientes sobre el anillo piridina de los mismos.

La invención incluye igualmente las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula general (I) y los N-óxidos correspondientes sobre el anillo piridina.

- 5 La presente invención proporciona igualmente composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula general (I) solos o en combinación con otros ingredientes activos terapéuticos que incluyen los actualmente usados en el tratamiento de trastornos respiratorios, por ejemplo agonistas de beta<sub>2</sub>, corticosteroides y anticolinérgicos o agentes antimuscarínicos y/o en mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona igualmente el uso de compuestos de fórmula general (I) para preparación de un medicamento.

- 10 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula general (I) para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad, trastorno o estado inflamatorio seleccionado entre el grupo que consiste en asma o bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

- 15 Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles de medición que contienen propulsores o formulaciones inhalables libres de propulsores.

Por ello, la invención está también dirigida a un dispositivo que puede ser un inhalador de polvo seco de una sola dosis o multi-dosis, un inhalador de dosis medida y un nebulizador de niebla suave que comprende los compuestos de fórmula general (I).

- 20 La invención comprende además un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (IIA) y (IIB).

En la Tabla 1 se informan los ejemplos preferidos de dichos compuestos.

### **Definiciones**

El término "átomos de halógeno" tal como se usa en la presente invención incluye flúor, cloro, bromo, y yodo, preferiblemente cloro.

- 25 Tal como se usa en la presente invención, la expresión "alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>" en la que x es un número entero mayor de 1, se refiere a grupos alquilo de cadena recta y ramificada en los que el número de átomos de carbono constituyentes está dentro del intervalo de 1 a x. Los grupos alquilo particulares son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

Opcionalmente, en dichos grupos uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados por átomos de halógeno, preferiblemente cloro o flúor.

- 30 Las expresiones derivadas "alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>x</sub>" y "alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>x</sub>", han de ser interpretadas en una manera análoga.

Tal como se usa en la presente invención, la expresión "cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>x</sub>" en la que x es un número entero mayor de 3, se refiere a grupos hidrocarburo no aromáticos cíclicos que contienen desde 3 hasta x átomos de carbono por anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- 35 Opcionalmente, en dichos grupos uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados por átomos de halógeno, preferiblemente cloro o flúor.

La expresión derivada "cicloalqueno de C<sub>3</sub>-C<sub>x</sub>", en la que x es un número entero mayor de 5, ha de ser interpretadas en una manera análoga.

### **Descripción detallada de la invención**

- 40 La invención está dirigida a compuestos que inhiben la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4).

Dicha clase de compuestos inhiben la conversión de nucleótidos cíclicos, en particular monofosfato de adenosina cíclica (cAMP), en sus formas 5'-mononucleótidas inactivas.

- 45 En las vías respiratorias, las respuestas fisiológicas a niveles intracelulares elevados de nucleótidos cíclicos, en particular de cAMP, conduce a la supresión de la actividad de células inmunes y pro-inflamatorias tales como mastocitos, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos y neutrófilos, dando como resultado una disminución de la liberación de mediadores inflamatorios los cuales incluyen citocinas tales como IL-1, IL-3, y factor alfa de necrosis de tumores (TNF-α).

En particular, la presente invención se refiere a compuestos que pertenecen a la fórmula general (I) descrita anteriormente.

La invención incluye igualmente las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y los N-óxidos correspondientes sobre el anillo piridina.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las obtenidas mediante la reacción del compuesto principal, que funciona como una base, con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metano sulfónico, ácido alcanfor sulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen también aquellas en las cuales las funciones ácidas, cuando están presentes, reaccionan con una base apropiada para formar, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y cloro.

10 La mayor parte de los compuestos de la técnica anterior disponen de un resto capaz de reaccionar con los sub-depósitos  $S_0$  y  $S_1$  de la región hidrófoba tal como un grupo catecol sustituido y con otro resto capaz de reaccionar indirectamente con los iones metal del sub-depósito  $S_2$ , por ejemplo un heterociclo tal como piridina o pirrolidona.

15 La presente invención está dirigida a compuestos que se estima que reaccionan con los sub-depósitos  $S_0$  y  $S_1$  mediante el resto catecol sustituido y la reacción con la región de iones metal mediante el anillo piridina al igual que otros inhibidores de PDE4 conocidos, pero difieren por la presencia de un grupo adicional capaz de establecer una reacción adicional con el sub-depósitos  $S_3$ .

Resultará obvio para los expertos en la técnica que los compuestos de fórmula general (I) pueden contener centros asimétricos. En consecuencia, la invención incluye igualmente los estereoisómeros ópticos y mezclas de los mismos.

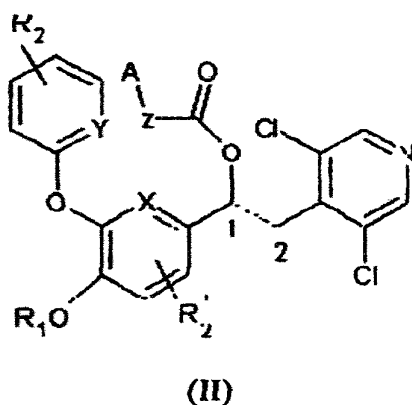
20 Igualmente resultará obvio que los compuestos de fórmula general (I), cuando la línea rota entre los átomos 1 y 2 es un doble enlace, pueden mostrar isomerismo geométrico.

En consecuencia, la invención incluye tanto los isómeros geométricos E como Z sobre el doble enlace (formas *cis* y *trans*). Preferiblemente, los sustituyentes sobre el doble enlace en compuestos de fórmula general (I) están dispuestos en la conformación *trans* (isómeros Z).

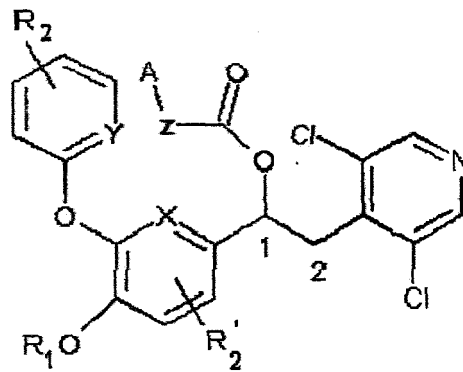
25 Los compuestos de fórmula general (I) muestran una actividad inhibidora *in vitro* frente a la enzima PDE4 en el intervalo nM.

Igualmente, no proporcionan niveles en plasma detectables significativos, lo cual, a su vez, es una indicación de supuesta acción sistémica corta.

30 En compuestos preferidos de fórmula general (I), W es un átomo e oxígeno y el anillo piridina está sustituido en 3 y 5 con dos átomos de cloro, de acuerdo con la fórmula general (II):



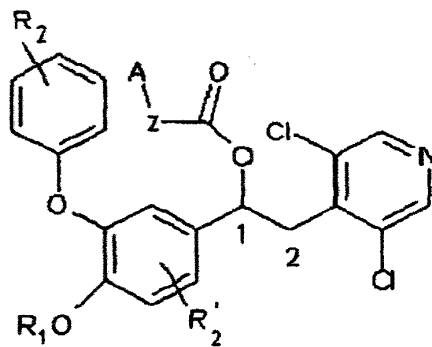
En compuestos preferidos de fórmula general (I), la línea rota entre 1 y 2 es un enlace sencillo, de acuerdo con la fórmula general (IIA):



(IIA)

en la que X, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>' y Z y A son tal como se han definido anteriormente.

Un primer grupo de compuestos de fórmula general (IIA) es el representado por los compuestos de fórmula general (IIA'), en la que X e Y son átomos de carbono substituidos con un átomo de hidrógeno:



(IIA')

5

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>' y Z y A son tal como se han definido anteriormente.

Un primer grupo de compuestos más preferidos de fórmula general (IIA') es aquel en la que:

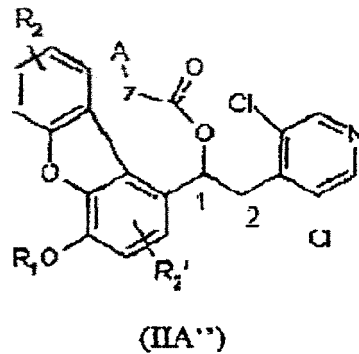
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>' son tal como se han definido anteriormente;

Z es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> en la que n es 0; y

10

A es tal como se ha definido anteriormente.

Un segundo grupo de compuestos de fórmula general (IIA) es el representado por los compuestos de fórmula general (IIA''), en la que X e Y están unidos por un enlace sencillo:



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $Z$  y  $A$  son tal como se han definido anteriormente.

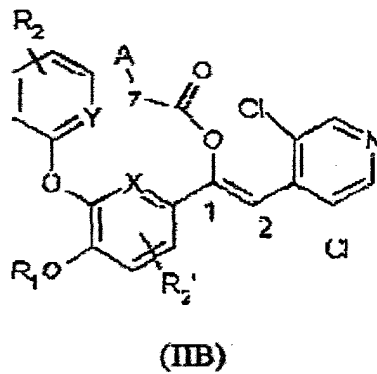
Un grupo de compuestos más preferidos de fórmula general (IIA'') es aquel en la que:

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$  son tal como se han definido anteriormente; preferiblemente metilo,  $\text{NO}_2$  e hidrógeno;

5  $Z$  es  $(\text{CH}_2)_n$  en la que  $n$  es 0; y

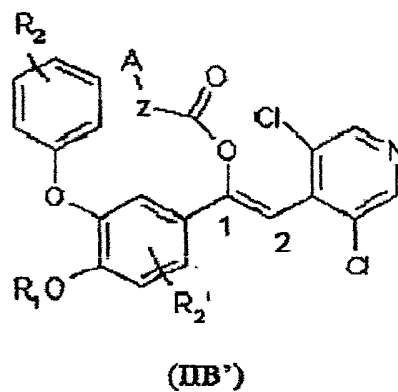
$A$  es tal como se ha definido anteriormente.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula general (II) es aquel en el que la línea rota entre 1 y 2 es un doble enlace, representado por la fórmula general siguiente (IIB):



10 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$  son tal como se han definido anteriormente.

Un primer grupo de compuestos de fórmula general (IIB) está representado por la fórmula general (IIB') siguiente, en la que  $X$  e  $Y$  son átomos de carbono substituidos con un átomo de hidrógeno:





en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $Z$  y  $A$  son tal como se han definido anteriormente.

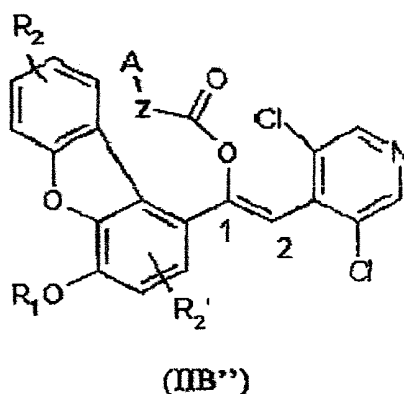
Un grupo de compuestos más preferidos de fórmula general (IIB') es aquel en la que:

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$  son tal como se han definido anteriormente;

$Z$  es  $(CH_2)_n$  en la que  $n$  es 0; y

5  $A$  es tal como se ha definido anteriormente.

Un segundo grupo de compuestos de fórmula general (IIB) es el representado por la fórmula general (IIB''), en la que  $X$  e  $Y$  están unidos por un enlace sencillo:



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $Z$  y  $A$  son tal como se han definido anteriormente.

10 Un grupo de compuestos más preferidos de fórmula general (IIB'') es aquel en la que:

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$  son tal como se han definido anteriormente; preferiblemente metilo,  $NO_2$  e hidrógeno;

$Z$  es  $(CH_2)_n$  en la que  $n$  es 0; y

$A$  es tal como se ha definido anteriormente.

15 En una realización preferida, el sustituyente opcional  $R_x$  del sistema de anillo  $A$  está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo de  $C_1-C_6$ , o  $OR_{17}$  en el que  $R_{17}$  es tal como se ha definido anteriormente.

En una realización particular, cuando  $X$  e  $Y$  están unidos por un enlace sencillo,  $R_1$  es preferiblemente alquilo de  $C_1-C_6$ ,  $R_2$  está preferiblemente seleccionado entre el grupo que consiste en  $H$ ,  $NH_2$ ,  $NO_2$ , más preferiblemente  $NH_2$  o  $NO_2$  y  $R_2'$  es preferiblemente hidrógeno.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona los compuestos informados en la Tabla 1:

20

Tabla 1

Compuesto	Nombre químico
1	Ester 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-8-nitro-dibenzofuran-1-il)-vinilo del ácido benzoico
2	Ester 2-(3,3-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-dibenzofuran-1-il)-vinilo del ácido benzoico
4	Ester 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-8-amino-dibenzofuran-1-il)-vinilo del ácido benzoico
5	Ester 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(8-metano-sulfonilamino-amino-4-metoxi-dibenzofuran-1-il)-vinilo del ácido benzoico
6	Ester 2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-8-nitro-dibenzofuran-1-il)-vinilo del ácido benzoico
7	Ester 2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-dibenzofuran-1-il)-vinilo del ácido benzoico
8	Ester 1-(4-metoxi-8-metano-sulfonilamino-amino-dibenzofuran-1-il)-2-(1-oxi-3,5-dicloro-piridin-4-il)-vinilo del ácido benzoico

Tabla 1 (Cont.)

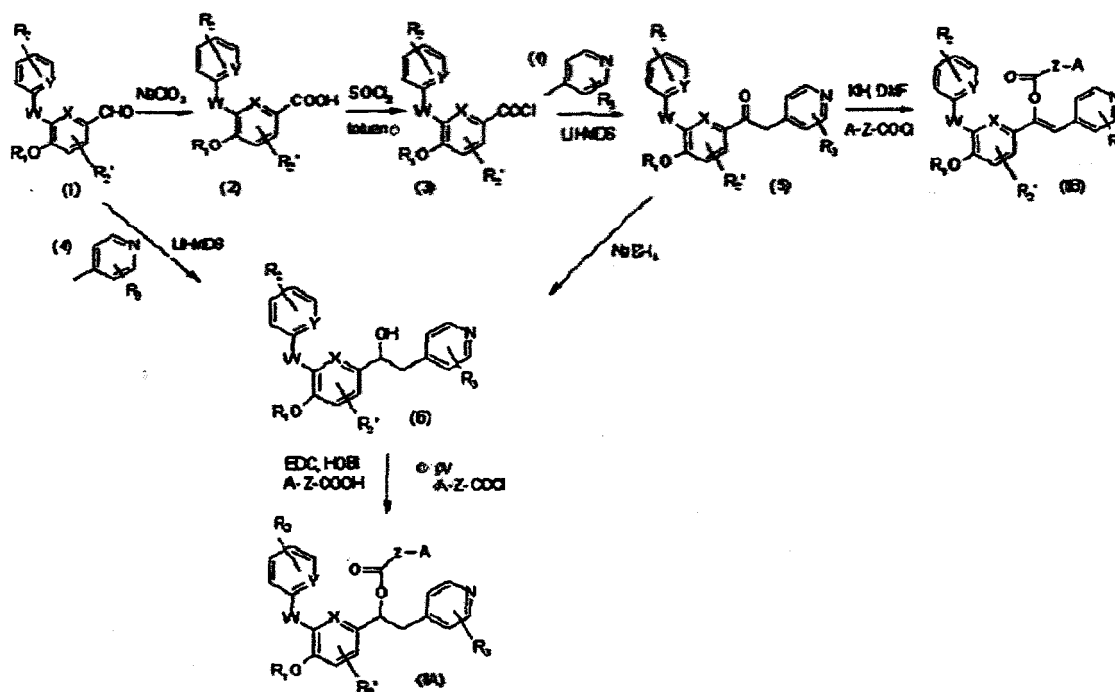
9	Ester 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-8-nitro-dibenzofuran-1-il)-etilo del ácido benzoico
10	Ester 2-(3,3-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-dibenzofuran-1-il)-etilo del ácido benzoico
12	Ester 1-(4-metoxi-8-nitro-dibenzofuran-1-il)-2-(1-oxi-3,5-dicloro-piridin-4-il)-etilo del ácido benzoico
13	Ester 1-(4-metoxi-dibenzofuran-1-il)-2-(1-oxi-3,5-dicloro-piridin-4-il)-etilo del ácido benzoico
15	Ester 1-(3-cloro-4-metoxi-dibenzofuran-1-il)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etilo del ácido benzoico

De manera ventajosa, los compuestos de la invención se caracterizan por una selectividad frente a la LPDE4 superior que frente a la HPDE4, tal como se obtiene mediante la determinación de sus IC<sub>50</sub>.

- 5 En el caso de la LPDE4, la IC<sub>50</sub> es la concentración molar del compuesto de ensayo que produce un 50% de inhibición de desaparición de cAMP, evaluada tal como se describe por Cortijo, J. y otros, en *Br. J. Pharmacol.*, vol. 108, págs. 562-568, (1993), mientras que en el caso de la HPDE, la IC<sub>50</sub> es la concentración molar del compuesto de ensayo que produce un 50% de inhibición de la unión de [<sup>3</sup>H]-rolipram, evaluada tal como se describe por Duplantier AJ, en *J. Med. Chem.*, vol. 39, págs. 120-125, (1996).
- 10 Preferiblemente, la relación IC<sub>50</sub> de HPDE4/LPDE4 para los compuestos de la invención es superior a 10, más preferiblemente superior a 100, incluso más preferiblemente superior a 300.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse de acuerdo con procedimientos convencionales. Algunos de los procedimientos que pueden usarse se encuentran descritos e informados en el Esquema 1.

Esquema 1



- 15 Preparación de compuestos de fórmula (IIA) en los cuales 1 y 2 forman un enlace sencillo

De acuerdo con una realización particular de la presente invención, los compuestos de fórmula general (IIA) pueden prepararse de acuerdo con un procedimiento el cual comprende las etapas siguientes:

- 1ª etapa - Reducción de un derivado etanona de fórmula general (5) para dar un derivado alcohol de fórmula general (6). La reacción puede llevarse a cabo usando boro hidruro sódico (NaBH<sub>4</sub>) en un disolvente tal como metanol a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno.
- 2ª etapa - Adición de un ácido adecuado de fórmula AZCOOH a una solución del derivado alcohol de fórmula general (6) para dar un compuesto de fórmula general (IIA).

La reacción se lleva a cabo en la presencia de una base fuerte adecuada tal como diisopropilamida de litio (LDA), NaH, dimetilaminopiridina (DMAP) y en la presencia de un agente de condensación tal como hidrocloreto de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (EDC) y N-hidroxibenzotriazol (HOBT) en un disolvente tal como diclorometano bajo atmósfera de nitrógeno. Pueden usarse otros disolventes, tales como dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), cloroformo, dioxano y cualquier otro disolvente aprótico conocido por los expertos en la técnica. En una realización particular, la reacción puede llevarse a cabo igualmente en la ausencia de disolventes.

Los compuestos de fórmula general (IIA) pueden prepararse igualmente mediante la adición de un cloruro de acilo adecuado de fórmula general A-Z-COCl o un isocianato adecuado de fórmula general A-Z-NCO a una solución del derivado alcohol de fórmula general (6), con una base adecuada en una cantidad estequiométrica o catalítica, de acuerdo con procedimientos bien conocidos por la persona experta.

Como alternativa, el derivado alcohol de fórmula general (6) puede prepararse mediante la reacción de un derivado benzaldehído de fórmula (1) con un derivado metilpiridina de fórmula (4) usando bis-(trimetilsilil)-amida de litio (LiHMDS) o bases fuertes similares y un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF) u otros disolventes apróticos.

Los compuestos intermedios de fórmula general (1) a (4) se encuentran comercialmente disponibles o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos disponibles en la literatura y bien conocidos por la persona experta en la técnica.

#### Preparación de compuestos de fórmula (IIB) en los cuales 1 y 2 forman un doble enlace

Estos compuestos pueden prepararse de acuerdo con un procedimiento el cual incluye las etapas siguientes:

1ª etapa - Reacción de un cloruro de acilo de fórmula (3) en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son tal como se han definido anteriormente con una 4-metil piridina de fórmula (4) en la que R<sub>3</sub> es tal como se ha definido anteriormente para dar un derivado etanona de fórmula general (5).

La reacción puede llevarse a cabo mediante la activación del grupo metilo de un compuesto de fórmula (4) mediante una cantidad equimolar de una base fuerte tal como NaH, diisopropilamida de litio (LDA), dimetilaminopiridina (DMAP), en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), éter etílico, dioxano, o tolueno a una temperatura comprendida entre -80°C y -20°C y posterior adición de cloruro de acilo, mantenido igualmente a una temperatura comprendida entre -80°C y -20°C, preferiblemente entre -80°C y -60°C.

El medio de reacción se mantiene a una temperatura comprendida entre -80°C y -20°C, preferiblemente entre -80°C y -60°C, y se interrumpe con agua mantenida a la misma temperatura, para obtener la etanona de fórmula (5).

Los compuestos de fórmula (3) se encuentran comercialmente disponibles.

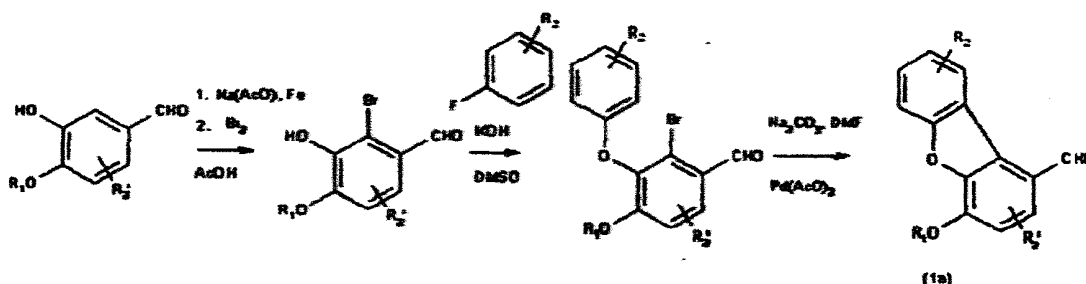
Los compuestos de fórmula (4) se encuentran comercialmente disponibles o pueden prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado conocido por la persona experta en la técnica. Por ejemplo, la preparación de la 3,5-dicloro-4-metil piridina está informada en el Documento WO 94/14742.

2ª etapa - Aislamiento de la etanona obtenida mediante procedimiento convencional conocido por la persona experta en la técnica, tal como filtración.

3ª etapa - Reacción de la etanona de la etapa 2) con una base fuerte tal como NaH, KH, LDA, DMAP en un disolvente aprótico tal como THF, DMF, éter etílico, dioxano, tolueno a una temperatura comprendida entre -80°C y -20°C para obtener el enolato reactivo correspondiente, seguido de la adición de un cloruro de acilo adecuado AZCOCl o un isocianato adecuado ANCO o ACH<sub>2</sub>NCO en una relación equimolar o en un ligero exceso, en el que A y Z son tal como se han definido anteriormente, a una temperatura comprendida entre -80°C y la temperatura ambiente, para obtener el producto final.

Los derivados aldehído de fórmula (1) en los cuales X e Y son carbonos unidos mediante un enlace sencillo, pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema 2.

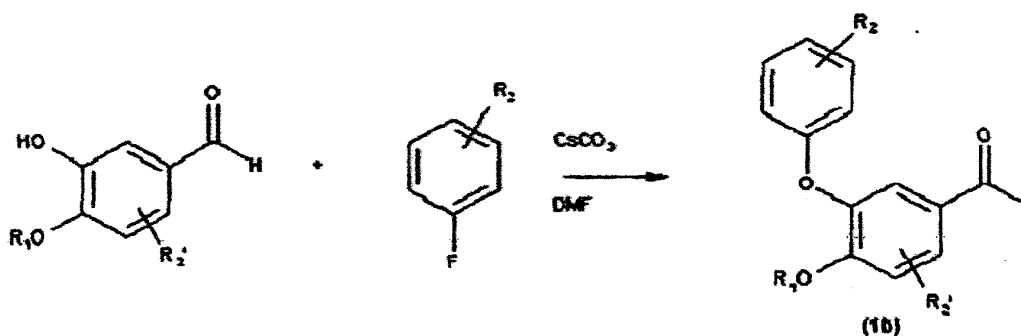
Esquema 2: Preparación de derivados 4-alcoxi-8-nitro-dibenzofuran-1-carbaldehído



Los derivados aldehído de fórmula (1) en los cuales X e Y son átomos de carbono sustituidos con un átomo de hidrógeno pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema 3.

5

Esquema 3: Preparación de 4-alcoxi-3-(4-nitro-fenoxi)-benzaldehído



Los compuestos (5) pueden prepararse a partir de los aldehídos de fórmula general (1).

En particular, el aldehído 1(a) pueden prepararse a partir de 3-hidroxi-4-alquinoxibenzaldehídos mediante bromación con un agente de bromación para dar los derivados 2-bromo que pueden transformarse en 2-bromo-3-(4-nitrofeniloxi)-4-alquinoxibenzaldehídos, mediante condensación con 4-fluoro-nitrobenzoceno bajo condiciones básicas, y estos pueden ciclarse con un catalizador tal como diacetato de paladio (Esquema 2).

10

Los aldehídos 1(b) pueden prepararse a partir de 3-hidroxi-4-alquinoxibenzaldehídos mediante condensación con 4-fluoro-nitrobenzoceno bajo condiciones básicas (Esquema 3).

15

A partir de los aldehídos (1), mediante oxidación con cloruro sódico en un disolvente tal como dioxano/agua bajo condiciones ácidas, se obtienen ácidos carboxílicos (2). Estos pueden transformarse en los cloruros de acilo correspondientes (3) mediante cloruro de tienilo en un disolvente aprótico tal como tolueno bajo reflujo y condensarse con 4-metilpiridinas (4) previamente tratadas con una base fuerte tal como hexametildisilazida de litio (LiHMDS) en un disolvente aprótico tal como THF, proporcionando cetonas (enoles) (5).

20

Los N-óxidos sobre el anillo 2-piridinilo pueden prepararse de acuerdo con procedimientos disponibles en la literatura y bien conocidos por la persona experta. Por ejemplo, pueden prepararse disolviendo el compuesto de fórmula general (IIB) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o  $\text{CHCl}_3$  y, a continuación, adición de un agente oxidante tal como ácido m-cloro-perbenzoico (mCPBA) a la solución resultante. Otros agentes oxidantes que pueden usarse son peróxido de hidrógeno, ácido perbenzoico y ácido peracético.

25

Para aquellos compuestos en los que A es un fenilo sustituido con un grupo funcional sensible a la oxidación, los N-óxidos correspondientes se preparan como alternativa llevando a cabo la etapa de oxidación antes de la 2ª etapa.

Igualmente, la presente invención composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula general (I) mezclados con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, los descritos en el Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Publ., N.Y., USA.

30

La administración de los compuestos de la presente invención puede realizarse de acuerdo con las necesidades del paciente, por ejemplo, oralmente, nasalmente, parenteralmente (subcutáneamente, intravenosamente, intramuscularmente, intraesternalmente y mediante infusión), mediante inhalación, rectalmente, vaginalmente, tópicamente, localmente, transdérmicamente, y mediante administración ocular. Pueden usarse diversas formas de dosificación

- oral sólidas para la administración de compuestos de la invención incluyendo dichos sólidos formas tales como comprimidos, cápsulas de gelatina, cápsulas, comprimidos oblongos, gránulos, pastillas y polvos a granel. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o combinados con diversos vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes (tales como sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes conocidos en la técnica, que incluyen pero sin limitarse a ellos, agentes de suspensión, solubilizantes, agentes de tamponación, aglomerantes, desintegrantes, conservantes, colorantes, aromas y lubricantes. Las cápsulas de liberación a lo largo del tiempo, los comprimidos y geles son igualmente ventajosos en la administración de los compuestos de la presente invención.
- Igualmente, pueden usarse diversas formas de dosificación oral líquidas para la administración de compuestos de la invención, incluyendo soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones, jarabes, y elixires. Dichas formas de dosificación pueden contener igualmente diluyentes inertes adecuados conocidos en la técnica tal como agua y excipientes adecuados conocidos en la técnica tales como conservantes, agentes humectantes, edulcorantes, aromas, así como agentes para la emulsificación y/o suspensión de los compuestos de la invención. Los compuestos de la presente invención pueden inyectarse, por ejemplo, intravenosamente, en la forma de una solución estéril isotónica. Igualmente, son posibles otras preparaciones.
- Pueden prepararse supositorios para administración rectal de los compuestos de la presente invención mezclando el compuesto con un excipiente adecuado tal como manteca de cacao, salicilatos y polietileno glicoles.
- Las formulaciones para administración vaginal pueden presentarse en la forma de fórmulas de crema, gel, pasta, espuma, o espray conteniendo, además del ingrediente activo, vehículos adecuados tales como los conocidos en la técnica.
- Para administración tópica, la composición farmacéutica puede presentarse en la forma de cremas, ungüentos, linimentos, lociones, emulsiones, suspensiones, geles, soluciones, pastas, polvos, espráis, y gotas adecuadas para administración a la piel, ojo, oreja o nariz. Igualmente, la administración tópica puede implicar la vía de administración transdérmica por medios tales como parches transdérmicos.
- Para el tratamiento de las enfermedades del tracto respiratorio, los compuestos de acuerdo con la invención se administran preferiblemente mediante inhalación.
- Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles de medición que contienen propulsor o formulaciones inhalables libres de de propulsor.
- Para administración como un polvo seco, pueden usarse inhaladores de una sola dosis o de multi-dosis conocidos a partir de la técnica anterior, en los que el polvo puede usarse para llenar cápsulas de gelatina, plástico u otras cápsulas, cartuchos o envases blíster o en un reservorio.
- A los compuestos en polvo de la invención pueden agregarse un diluyente o vehículo, generalmente no tóxico y químicamente inerte para los compuestos de la invención, por ejemplo, lactosa o cualquier otro aditivo adecuado para mejorar la fracción respirable.
- Los aerosoles de inhalación que contienen gas propulsor, tal como hidrofluoroalcanos, pueden contener los compuestos de la invención tanto en forma de solución como dispersada. Las formulaciones impulsadas por un propulsor pueden contener igualmente otros ingredientes tales como co-disolventes, estabilizadores y opcionalmente otros excipientes.
- Las formulaciones inhalables libres de propulsor que comprenden los compuestos de la invención pueden presentarse en la forma de soluciones o de suspensiones en un medio acuoso, alcohólico o hidroalcohólico y pueden suministrarse mediante nebulizadores de chorro o ultrasónicos conocidos a partir de la técnica anterior o mediante nebulizadores de niebla suave tal como Respimat®.
- Los compuestos de la invención pueden administrarse como el único agente activo o en combinación con otros ingredientes farmacéuticamente activos incluyendo los actualmente usados en el tratamiento de trastornos respiratorios, por ejemplo, agonistas de beta2, corticosteroides y anticolinérgicos o agentes antimuscarínicos.
- Las dosificaciones de los compuestos de la presente invención dependen de una diversidad de factores que incluyen la enfermedad particular a tratar, la severidad de los síntomas, la vía de administración, la frecuencia del intervalo de dosificación, el compuesto específico usado, la eficacia, perfil toxicológico, y perfil farmacocinético del compuesto.
- De manera ventajosa, los compuestos de fórmula general (I) puede administrarse, por ejemplo, a una dosificación comprendida entre 0,001 y 1000 mg/día, preferiblemente entre 0,1 y 500 mg/día.
- Cuando se administran por vía de inhalación, la dosificación de los compuestos de la fórmula general (I) está de manera ventajosa comprendida entre 0,1 y 40 mg/día, preferiblemente entre 0,2 y 30 mg/día.
- Preferiblemente, los compuestos de la fórmula general (I) solos o combinados con otros ingredientes activos pueden administrarse para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad, trastorno o estado inflamatorio caracterizado

por o asociado con una respuesta inmune inflamatoria no deseable o inducida por o asociada con secreción excesiva de TNF- $\alpha$  y PDE4.

- 5 Sin embargo, los compuestos de fórmula general (I) pueden administrarse para la prevención y/o el tratamiento de cualquier enfermedad inducida por o asociada con una secreción excesiva de TNF- $\alpha$  y PDE4, tal como estados alérgicos y enfermedades autoinmunes. Dichas enfermedades incluyen: estados de enfermedades alérgicas tales como dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, granuloma eosinófilo, soriasis, artritis inflamatoria, artritis reumatoide, choque séptico, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, lesión por
- 10 reperusión del miocardio y cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico, fibrosis quística, restenosis arterial, aterosclerosis, queratosis, espondilitis reumatoide, osteoartritis, piresis, diabetes mellitus, neumoconiosis, eczema por contacto tóxico y alérgico, eczema atópico, eczema seborreico, liquen simple, quemadura del sol, prurito en el área anogenital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, lupus eritematoso sistémico, piodermias folicular y de amplia área, acné endógeno y exógeno, acné rosácea, enfermedad de Beghet, nefritis púrpura anafilactoide, enfermedad del intestino inflamatorio, leucemia, esclerosis múltiple, enfermedades gastrointestinales y enfermedades autoinmunes.
- 15 Igualmente, incluyen trastornos neurológicos y psiquiátricos tales como enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, amilolateroesclerosis (ALS), atrofia de sistemas múltiples (MSA), esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, depresión, apoplejía y lesión de médula espinal.

20 La administración puede llevarse a cabo de acuerdo con las necesidades del paciente, por ejemplo, oralmente, nasalmente, parenteralmente (subcutáneamente, intravenosamente, intramuscularmente), intra-traquealmente o mediante inhalación.

La vía preferida de administración es mediante inhalación.

A continuación, la presente invención se describirá adicionalmente mediante los ejemplos siguientes.

#### Ejemplo de Referencia 1

#### Preparación de 4-metoxi-8-nitro-dibenzofuran-1-carbaldehido (1a) (de acuerdo con el Esquema 2)

25 Etapa 1: Preparación de 2-bromo-3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehido

Se suspendieron 3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehido (20,0 g, 131,4 mmoles) en acetato sódico (23,7 g, 289,2 mmoles) en ácido acético (650 ml). Se agregó polvo de hierro (513,8 mg, 9,2 mmoles) y la suspensión resultante se enfrió a aproximadamente 15°C. Dentro de la mezcla de reacción se goteó lentamente (durante 1 hora) una solución de bromo (23,1 g, 144,6 mmoles) en ácido acético (130 ml), manteniendo la temperatura a aproximadamente 15°C. La

30 reacción se dejó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto bruto se vertió en 780 ml de salmuera; el compuesto deseado se separó por filtración del licor madre y se lavó, secuencialmente, con salmuera y agua. El producto se secó bajo vacío durante una noche, proporcionando un sólido de color blanco (26,6 g), el cual se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> '	Analítica
Me	H	MS/ESI <sup>+</sup> 230,9, 232,9 [MH] <sup>+</sup>

35 Etapa 2: Preparación de 2-bromo-4-metoxi-3-(4-nitro-fenoxi)-benzaldehido

Se disolvió 2-bromo-3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehido (15,0 g, 64,9 mmoles) en DMSO (100 ml). A la solución se agregaron hidróxido potásico (4,01 g, 71,4 mmoles) y 1-fluoro-4-nitrobenceno (13,74 g, 97,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 3 horas. Al verter el producto bruto en agua (500 ml), se produjo un precipitado. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío durante una noche. El sólido de color pardo pálido obtenido

40 (23,4 g) se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> '	R <sub>2</sub>	Analítica
Me	H	NO <sub>2</sub>	MS/ESI <sup>+</sup> 351,9, 353,8 [MH] <sup>+</sup>

Etapa 3: Preparación de 4-metoxi-8-nitro-dibenzofuran-1-carbaldehido (1a)

45 Se disolvió 2-bromo-4-metoxi-3-(4-nitro-fenoxi)-benzaldehido (19,4 g, 55,1 mmoles) en DMF seca (450 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. A la solución se agregaron carbonato sódico (7,0 g, 66,11 mmoles) y acetato de paladio (1,15 g, 5,1 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 18 horas. El producto bruto se filtró y el licor

madre se vertió en agua. Se produjo un precipitado. El sólido suspendido se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío durante una noche, proporcionando un sólido de color pardo pálido (8,8 g).

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>2</sub> '	Analítica
Me	NO <sub>2</sub>	H	MS/ESI <sup>+</sup> 272,2 [MH] <sup>+</sup>

### Ejemplo de Referencia 2

#### 5 Preparación de 4-metoxi-dibenzofuran-1-carbaldehído (de acuerdo con el Esquema 2)

Etapa 1: Preparación de 4-hidroxi-dibenzofurano

Se suspendió ácido 4-dibenzofurano borónico (4,02 g, 18,9 mmoles) en éter dietílico (50 ml). La suspensión se enfrió a 0°C y se agregó gota a gota peróxido de hidrógeno (30% en H<sub>2</sub>O); la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1,5 horas para completar la conversión del material de partida. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó HCl 1 N (4 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa que contenía FeCl<sub>2</sub> al 10%, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó hasta sequedad, proporcionando 3,48 g del compuesto deseado, el cual se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

MS/ESI<sup>+</sup> 185,1 [MH]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Preparación de 4-metoxi-dibenzofurano

Se disolvió 4-hidroxi-dibenzofurano (5,19 g, 28,2 mmoles) en acetona (175 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregaron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (5,85 g, 42,3 mmoles) y yodometano (7,9 ml, 126,9 mmoles) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a reflujo (40°C) para completar la conversión del material de partida (7 horas). La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, a continuación, el producto bruto se disolvió en agua y se extrajo con DCM; las capas orgánicas combinadas se lavaron nuevamente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron hasta sequedad, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (5,48 g), el cual se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

MS/ESI<sup>+</sup> 199,2 [MH]<sup>+</sup>.

Etapa 3: Preparación de 4-metoxi-dibenzofurano-1-carbaldehído

Se disolvió 4-metoxi-dibenzofurano (3,07 g, 15,5 mmoles) en DCM (50 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a 0°C y se agregaron gota a gota diclorometil-metil éter (1,68 ml, 18,6 mmoles) y posteriormente TiCl<sub>4</sub> (solución 1 N en DCM, 18,6 ml mmoles). La solución se agitó a 0°C y la reacción se completó después de 1 hora. La mezcla de reacción se vertió sobre agua fría y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron nuevamente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron hasta sequedad, proporcionando 3,54 g de compuesto bruto. La reacción se repitió sobre 2,04 g adicionales del material de partida, proporcionando 2,51 g adicionales de compuesto bruto. Las dos mezclas brutas se combinaron y se purificaron conjuntamente mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO<sub>2</sub> (eluyente: gradiente de AcOEt/hexano desde 10/90 hasta 20/80), proporcionando 3,8 g del compuesto deseado.

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>2</sub> '	Analítica
Me	H	H	MS/ESI <sup>+</sup> 227,13 [MH] <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 10,25 (s, 1 H), 9,01 (ddd, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,64 - 7,72 (m, 1 H), 7,53 - 7,63 (m, 1 H), 7,45 (ddd, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 4,18 (s, 3 H)

### Ejemplo de Referencia 3

#### 35 Preparación de 4-metoxi-3-(4-nitro-fenoxi)-benzaldehído (de acuerdo con el Esquema 3)

Se disolvió 4-metoxi-3-hidroxi-benzaldehído (1,0 mg, 7,5 mmoles) en DMF (20 ml). Se agregaron carbonato de cesio (2,45 g, 7,5 mmoles) y 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (1,75 ml, 7,5 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación, la mezcla de reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 1 N y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO<sub>2</sub> (eluyente: hexano/AcOEt = 9:1), proporcionando 2,0 g del compuesto del epígrafe puro.

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>2</sub> '	Analítica
Me	NO <sub>2</sub>	H	MS/ESI <sup>+</sup> 273,0 [MH] <sup>+</sup>

**Ejemplo de Referencia 4****Preparación de ácido 4-metoxi-8-nitro-dibenzofuran-1-carboxílico (2a) (de acuerdo con el Esquema 1)**

5 Se suspendió 4-metoxi-8-nitro-dibenzofuran-1-carbaldehído (1,03 mg, 3,8 mmoles) en una mezcla de dioxano (60 ml) y agua (10 ml). Se agregaron cloruro sódico (0,445 g, 4,93 mmoles) y ácido sulfámico (2,09 g, 21,6 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con AcOEt (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó, proporcionando 0,701 g de producto bruto, el cual se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

10 El mismo procedimiento se aplicó para la síntesis de ácido 4-metoxi-dibenzofuran-1-carboxílico (2b), usando los reactivos adecuados:

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>2</sub> '	X e Y	Analítica
2a	Me	NO <sub>2</sub>	H	Átomos de carbono unidos mediante un enlace sencillo	MS/ESI <sup>+</sup> 287,9 [MH] <sup>+</sup>
2b	Me	H	H	Átomos de carbono unidos mediante un enlace sencillo	MS/ESI <sup>+</sup> 243,2 [MH] <sup>+</sup>

**Ejemplo de Referencia 5****Preparación de cloruro de 4-metoxi-8-nitro-dibenzofuran-1-carbonilo (3a) (de acuerdo con el Esquema 1)**

15 Se agregó gota a gota cloruro de tionilo (10,5 ml, 144,2 mmoles) a una solución del compuesto (2a) (0,701 g, 2,44 mmoles) en tolueno (50 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. A continuación, la mezcla se evaporó hasta sequedad bajo vacío y el residuo se usó sin purificación adicional (0,75 g, 2,44 mmoles, 100% de rendimiento).

El mismo procedimiento se aplicó para la síntesis de cloruro de 4-metoxi-dibenzofuran-1-carbonilo (3b), usando los reactivos adecuados:

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>2</sub> '	X e Y	Analítica
3a	Me	NO <sub>2</sub>	H	Átomos de carbono unidos mediante un enlace sencillo	-
3b	Me	H	H	Átomos de carbono unidos mediante un enlace sencillo	-

20

**Ejemplo de Referencia 6****Preparación de 3,5-dicloro-4-metilpiridina (4) (de acuerdo con el Esquema 1)**

25 Se disolvió diisopropilamina (70 ml, 500 mmoles) en tetrahidrofurano seco (500 ml), la solución se enfrió a -10°C y se agregó gota a gota bajo agitación butil litio (2,5 N en hexano, 210 ml, 525 mmoles). Después de 30 minutos, la solución se enfrió a -20°C y se agregó gota a gota 3,5-dicloropiridina (66,6 g, 450 mmoles) en tetrahidrofurano (200 ml). La solución se agitó a -10°C durante 30 minutos y, a continuación, se enfrió a -70°C y se agregó gota a gota yodoetano (50 ml, 1,6 mol) en tetrahidrofurano (100 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se interrumpió con agua (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml); las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico (5 g) y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se cristalizó dos veces a partir de etanol acuoso y, a continuación, a partir de hexano, proporcionando 3,5-dicloro-4-metilpiridina (49,9 g, 306 mmoles, 68% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

30

R <sub>3</sub>	Analítica
3,5-Cl	MS/ESI <sup>+</sup> 162,1, 164,1 [MH] <sup>+</sup>

**Ejemplo de Referencia 7****Preparación de 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-8-nitro-dibenzo-furan-1-il)-etanona (5a) (de acuerdo con el Esquema 1)**



5 Se enfrió a  $-60^{\circ}\text{C}$  bajo atmósfera de nitrógeno una solución de 3,5-dicloro-4-metil-piridina (0,593 g, 3,66 mmoles) en tetrahidrofurano (200 ml). Se agregó gota a gota una solución 1 M de bis(trimetilsilil) amida de litio (4,4 ml, 4,4 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a  $-60^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. Se agregó gota a gota una solución de cloruro de 4-metoxi-8-nitro-dibenzofuran-1-carbonilo (3a) (0,75 g, 2,44 mmoles) en tetrahidrofurano seco (20 ml), manteniendo la temperatura por debajo de  $-60^{\circ}\text{C}$ . Después de agitación durante 15 minutos, a  $-60^{\circ}\text{C}$ , la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. A continuación, la mezcla se interrumpió con una solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturada (20 ml); el producto precipitó en forma de un sólido, el cual se recuperó mediante filtración y se lavó con metanol, proporcionando 340 mg del compuesto del epígrafe.

10 El mismo procedimiento se aplicó para la síntesis de 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-8-dibenzofuran-1-il)-etanona (5b), usando los reactivos adecuados:

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>2</sub> '	R <sub>3</sub>	X e Y	Analítica
5a	Me	NO <sub>2</sub>	H	3,5-Cl	Átomos de carbono unidos mediante un enlace sencillo	MS/ESI <sup>+</sup> 430,8, 432,8 [MH] <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 9,76 (d, 1 H), 8,56 (s ancho, 2 H), 8,42 (dd, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,17 (s, 3 H)
5b	Me	H	H	3,5-Cl	Átomos de carbono unidos mediante un enlace sencillo	MS/ESI <sup>+</sup> 430,8, 432,8 [MH] <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,79 (ddd, 1 H), 8,58 (s, 2 H), 8,08 (d, 1 H), 7,66 (ddd, 1 H), 7,54 (ddd, 1 H), 7,36 (ddd, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 4,20 (s, 3 H)

### Ejemplo 8

#### Preparación de éster 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-8-nitro-dibenzofuran-1-il)-vinilo del ácido benzoico (Compuesto 1)

15 Se suspendieron en DMF seco (25 ml) bajo atmósfera de nitrógeno hidruro potásico (KH; suspensión al 35% en aceite mineral, 604 mg, 5,27 mmoles) y éter 18-corona-6 (1,402 g, 5,30 mmoles). La suspensión se enfrió a  $0^{\circ}\text{C}$  y se agregó en porciones compuesto sólido (5a) (1,14 g, 2,64 mmoles). La mezcla resultante se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos y, a continuación, se agregó gota a gota cloruro de benzoilo (0,97 ml, 8,35 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y, a continuación, se vertió dentro de agua enfriada con hielo (30 ml); el precipitado resultante se recuperó mediante filtración y se cristalizó dos veces a partir de DCM, proporcionando 1,34 g del compuesto del epígrafe.

Los compuestos siguientes se prepararon siguiendo la misma vía usando reactivos adecuados:

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>2</sub> '	Z	A	R <sub>3</sub>	X e Y	Analítica
1	Me	NO <sub>2</sub>	H	-	Ph	3,5-Cl	Átomos de carbono unidos mediante un enlace sencillo	MS/ESI <sup>+</sup> 535,18, 537,18 [MH] <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 9,44 (d, 1 H), 8,76 (s, 2 H), 8,44 (dd, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,87-7,94 (m, 2 H), 7,73 (d, 1 H), 7,58-7,67 (m, 1 H), 7,40-7,49 (m, 3 H), 6,95 (s, 1 H), 4,08 (s, 3 H)
2	Me	H	H	-	Ph	3,5-Cl	Átomos de carbono unidos mediante un enlace sencillo	MS/ESI <sup>+</sup> 490,16, 492,16 [MH] <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,56 (s, 2 H), 8,52 (dd, 1 H), 7,96 (dd, 2 H), 7,65 (d, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,51-7,58 (m, 1 H), 7,44-7,51 (m, 1 H), 7,30-7,44 (m, 3 H), 7,06 (d, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 4,12 (s, 3 H)
3	Me	NO <sub>2</sub>	H	-	4-I-But-Ph-Pr	3,5-Cl	Átomos de carbono unidos mediante un enlace sencillo	MS/ESI <sup>+</sup> 619,13, 621,13 [MH] <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 9,20 (d, 1 H), 8,48 (s, 2 H), 8,37 (dd, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 6,80 (m, 2 H), 6,71-6,77 (m, 2 H), 6,42 (s, 1 H), 4,14 (s, 3 H), 3,63 (q, 1 H), 2,36 (dd, 1 H), 2,30 (dd, 1 H), 1,69-1,87 (m, 1 H), 1,25 (d, 3 H), 0,88 (d, 6 H)

**Ejemplo 9****Preparación de éster 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-8-amino-dibenzofuran-1-il)-vinilo del ácido benzoico (Compuesto 4)**

5 Se disolvió éster 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-8-nitro-dibenzofuran-1-il)-vinilo del ácido benzoico (675 mg, 1,26 mmoles) en tetrahidrofuran (30 ml). Se agregó dicloruro de estaño ( $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 2,84 g, 12,6 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y a 40°C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua y solución de  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo con DCM; las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto (468 mg) se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando 80 mg de producto puro.

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>2'</sub>	Z	A	R <sub>3</sub>	X e Y	Analítica
4	Me	NH <sub>2</sub>	H	-	Ph	3,5-Cl	Átomos de carbono unidos mediante un enlace sencillo	MS/ESI <sup>+</sup> 505,07, 507,07 [MH] <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,56 (s, 2 H), 7,92-8,00 (m, 2 H), 7,82 (d, 1 H), 7,54-7,61 (m, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 7,37-7,45 (m, 2 H), 7,00 (d, 1 H), 6,84 (dd, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 4,09 (s, 3 H)

10

**Ejemplo 10****Preparación de éster 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-8-metanosulfonilamino-dibenzofuran-1-il)-vinilo del ácido benzoico (Compuesto 5)**

15 Se disolvió éster 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-8-amino-dibenzofuran-1-il)-vinilo del ácido benzoico (1,17 g, obtenido tal como se describe en el Ejemplo 8 a partir de 1,68 g de éster 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-8-nitro-dibenzofuran-1-il)-vinilo del ácido benzoico) en DCM seco (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a 0°C y se agregaron gota a gota, secuencialmente, trietilamina (0,390 ml, 2,80 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (0,220 ml, 2,83 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (2,5 ml) y solución de  $\text{NaHCO}_3$  saturado (10 ml) y se extrajo con DCM; las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando 330 mg de producto puro en forma de un sólido de color blanco.

20

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>2'</sub>	Z	A	R <sub>3</sub>	X e Y	Analítica
5	Me	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	-	Ph	3,5-Cl	Átomos de carbono unidos mediante un enlace sencillo	MS/ESI <sup>+</sup> 583,04, 585,04 [MH] <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm isómero Z: 8,58 (s, 2 H), 8,39 (d, 1 H), 7,93-8,02 (m, 2 H), 7,66 (d, 1 H), 7,52-7,61 (m, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,40-7,48 (m, 2 H), 7,10 (d, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 4,13 (s, 3 H), 2,88 (s, 3 H), isómero E: 8,40 (s, 2 H), 8,31 (d, 1 H), 8,10-8,18 (m, 2 H), 7,51-7,73 (m, 1 H), 7,32-7,51 (m, 4 H), 7,14 (d, 1 H), 6,82 (d, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H)

**Ejemplo 11****Preparación de éster 1-(4-metoxi-8-nitro-dibenzofuran-1-il)-2-(1-oxi-3,5-dicloro-piridin-4-il)-vinilo del ácido benzoico (Compuesto 6)**

25

30 Se disolvió éster 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-dibenzofuran-1-il)-vinilo del ácido benzoico (89,2 mg, 0,182 mmoles) en DCM (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA, 81,8 mg, 0,365 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y, a continuación, se agregaron 81,8 mg adicionales de mCPBA y la agitación continuó durante una noche (aproximadamente 18 horas) para completar la conversión del material de partida. Se agregó tiosulfato sódico sólido en exceso a la mezcla de reacción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos; los sub-productos sólidos se separaron por filtración y la capa orgánica se lavó, secuencialmente, con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, agua y salmuera. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre  $\text{SiO}_2$  (DCM/AcOEt = desde 95:5 hasta 50:50), proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanquecino. (40 mg).

Los compuestos siguientes se prepararon siguiendo la misma vía usando reactivos adecuados:

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>2</sub> '	Z	A	R <sub>3</sub>	X e Y	Analítica
6	Me	NO <sub>2</sub>	H	-	Ph	3,5-Cl	Átomos de carbono unidos mediante un enlace sencillo	MS/ESI <sup>+</sup> 551,33, 553,33 [MH] <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm isómero Z: 9,39 (d, 1 H), 8,72 (s, 2 H), 8,44 (dd, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,96 (dd, 2 H), 7,71 (d, 1 H), 7,65 (t, 1 H), 7,46-7,55 (m, 2 H), 7,43 (d, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 4,08 (s, 3 H); isómero E: 9,21 (d, 1 H), 8,53 (s, 2 H), 8,46 (dd, 1 H), 8,03-8,10 (m, 2 H), 8,01 (d, 1 H), 7,81-7,90 (m, 2 H), 7,57-7,63 (m, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 4,00 (s, 3 H)
7	Me	H	H	-	Ph	3,5-Cl	Átomos de carbono unidos mediante un enlace sencillo	MS/ESI <sup>+</sup> 506,10, 508,10 [MH] <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm isómero E: 8,39 (ddd, 0 H), 8,07 (s, 2 H), 8,03-8,12 (m, 2 H), 7,60-7,69 (m, 2 H), 7,56 (d, 1 H), 7,51-7,60 (m, 1 H), 7,36-7,51 (m, 3 H), 7,11 (d, 1 H), 6,84 (d, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 4,06 (s, 3 H); isómero Z: 8,45 (dd, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,92-8,01 (m, 2 H), 7,35-7,68 (m, 8 H), 7,05 (d, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 4,12 (s, 3 H)
8	Me	NHSO <sub>2</sub> Me	H	-	Ph	3,5-Cl	Átomos de carbono unidos mediante un enlace sencillo	MS/ESI <sup>+</sup> 599,32, 601,32 [MH] <sup>+</sup> ; RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm isómero Z: 9,75 (s, 1 H), 8,68 (s, 2 H), 8,28 (d, 1 H), 7,97-8,03 (m, 2 H), 7,74 (d, 1 H), 7,62-7,71 (m, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,49 (t, 2 H), 7,40 (dd, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 2,84 (s, 3 H); isómero E: 9,88 (s, 1 H), 8,52 (s, 2 H), 8,31 (d, 1 H), 8,07-8,17 (m, 2 H), 7,83-7,95 (m, 1 H), 7,63-7,71 (m, 1 H), 7,47-7,53 (m, 2 H), 7,41-7,47 (m, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H)

### Ejemplo 12

#### 5 Preparación de 1-(4-metoxi-8-nitro-dibenzofuran-1-il)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanol (6a) (de acuerdo con el Esquema 1)

Se agregó boro hidruro sódico NaBH<sub>4</sub> (92 mg, 2,43 mmoles) a una suspensión del compuesto **5a** (700 mg, 1,62 mmoles) en EtOH (50 ml), DCM (100 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días para obtener la completa conversión. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, el residuo se suspendió en MeOH (60 ml) y el producto deseado se recuperó en forma de un sólido de color amarillo claro mediante filtración (470 mg). El compuesto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Los compuestos siguientes se prepararon siguiendo el mismo procedimiento de síntesis, usando reactivos adecuados:

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>2</sub> '	R <sub>3</sub>	X e Y	Analítica
6a	Me	NO <sub>2</sub>	H	3,5-Cl	Átomos de carbono unidos mediante un enlace sencillo	MS/ESI <sup>+</sup> 433,2, 435,2 [MH] <sup>+</sup>
6b	Me	H	H	3,5-Cl	Átomos de carbono unidos mediante un enlace sencillo	MS/ESI <sup>+</sup> 388,1, 390,1 [MH] <sup>+</sup>

### Ejemplo 13

#### 15 Preparación de 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-[4-metoxi-3-(4-nitrofenoxi)-fenil]-etanol (6c) (de acuerdo con el Esquema 1)

5 Se disolvió 3,5-dicloro-4-metil-piridina (0,65 g, 4,0 mmoles) en tetrahidrofurano seco (12 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y la solución resultante se enfrió a -60°C. Se agregó gota a gota bis(trimetilsilil) amida de litio (solución 1 N en tetrahidrofurano, 4,4 ml, 4,4 mmoles) y la mezcla se agitó a -60°C durante 1 hora. El Compuesto (1b) (1,1 g, 4,0 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (12 ml) y, a continuación, se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> (eluyente: hexano:AcOEt = desde 8:2 hasta 7:3), proporcionando 1,6 g del compuesto del epígrafe puro.

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>2</sub> '	R <sub>3</sub>	Analítica
Me	NO <sub>2</sub>	H	3,5-Cl	MS/ESI <sup>+</sup> 435,2, 437,2 [MH] <sup>+</sup>

## 10 Ejemplo 14

### Preparación de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico

Etapa 1. Preparación de 4-difluorometoxi-3-hidroxibenzaldehido

15 Se agregó hidróxido sódico (4,8 g, 120 mmoles) a una solución de 3,4-dihidroxibenzaldehido (16,6 g, 120 mmoles) y clorodifluoroacetato sódico (18,3 g, 120 mmoles) en dimetilformamida (150 ml) y agua (3 ml). La mezcla se calentó a 120°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación en vacío y al residuo se agregó ácido clorhídrico acuoso (20 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y el disolvente se eliminó mediante presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 8:2), proporcionando 4-difluorometoxi-3-hidroxibenzaldehido en forma de un sólido incoloro (10 g).

20 Etapa 2. Preparación de 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico

25 Una mezcla de 4-difluorometoxi-3-hidroxibenzaldehido (10 g, 53 mmoles) y carbonato potásico (44 g, 105 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) se enfrió a 0°C y se agregó una solución de bromometilciclopropano (11 ml, 116,6 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) bajo agitación vigorosa. La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo agitación durante 7 horas y, a continuación, se agregó bromometilciclopropano reciente (5,5 ml, 58,3 mmoles) y el calentamiento se continuó durante 7 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó hidróxido sódico 2 N (100 ml); la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó bajo presión reducida, proporcionando 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (12 g), el cual se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2. Preparación de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico

30 Se disolvieron 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (12 g, 50 mmoles) y ácido sulfámico (7,3 g, 75 mmoles) en ácido acético glacial (50 ml) y se agregó una solución de cloruro sódico (8,2 g, 75 mmoles) en agua (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, se agregó agua (300 ml) para obtener la precipitación del producto deseado, el cual se filtró y secó a 40°C bajo vacío (12 g).

## Ejemplo 15

35 **Preparación de éster 1-(4-metoxi-5-nitro-dibenzofuran-1-il)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etilo del ácido benzoico (Compuesto 9)**

40 Se disolvió el Compuesto (6a) (140 mg, 0,32 mmoles) en piridina (5 ml) y se agregó cloruro de benzoilo (0,37 ml, 3,2 mmoles). La mezcla se calentó en un vial sellado en un reactor de microondas a +0°C durante 60 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se extrajo con NaOH 1 N (10 ml) y HCl 1 N (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO<sub>2</sub> (AcOEt:hexano = desde 0:100 hasta 3:7), proporcionando 80 mg del compuesto del epígrafe.

Los compuestos siguientes se prepararon siguiendo el mismo procedimiento de síntesis, usando reactivos adecuados:

45

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>2</sub> '	Z	A	R <sub>3</sub>	X e Y	Analítica
9	Mc	NO <sub>2</sub>	H	-	Ph	3,5-Cl	Átomos de carbono unidos mediante un enlace sencillo	MS/ESI <sup>+</sup> 538,36, 540,36 [MH] <sup>+</sup>

(Cont.)

10	Me	II	H	-	Ph	3,5-Cl	Átomos de carbono unidos mediante un enlace sencillo	MS/ESI <sup>+</sup> 493,36, 495,36 [MH] <sup>+</sup>
11	Me	NO <sub>2</sub>	H	-	3-CyPrCH <sub>2</sub> O 4-diFCHO-Ph	3,5-Cl	Átomos de carbono unidos mediante un enlace sencillo	MS/ESI <sup>+</sup> 675,33, 677,22 [MH] <sup>+</sup>

**Ejemplo 16**5 **Preparación de éster 1-(4-metoxi-8-nitro-dibenzofuran-1-il)-2-(1-oxi-3,5-dicloro-piridin-4-il)-etilo del ácido benzoico (Compuesto 12)**

Se disolvió éster 1-(4-metoxi-dibenzofuran-1-il)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etilo del ácido benzoico (300 mg, 0,45 mmoles) en DCM (30 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA, 774 mg, 3,15 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas para completar la conversión del material de partida. Se agregó tiosulfato sódico sólido en exceso a la mezcla de reacción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos; los sub-productos sólidos se eliminaron mediante filtración y la capa orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó hasta sequedad. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> (hexano:AcOEt = desde 20:1 hasta 1:1) y posteriormente mediante HPLC preparativa, proporcionando 100 mg del compuesto del epígrafe puro.

15 Los compuestos siguientes se prepararon siguiendo el mismo procedimiento de síntesis, usando reactivos adecuados:

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>2</sub> '	Z	A	R <sub>3</sub>	X e Y	Analítica
12	Me	NO <sub>2</sub>	H	-	Ph	3,5-Cl	Átomos de carbono unidos mediante un enlace sencillo	MS/ESI <sup>+</sup> 554,36, 556,36 [MH] <sup>+</sup>
13	Mc	H	H	-	Ph	3,5-Cl	Átomos de carbono unidos mediante un enlace sencillo	MS/ESI <sup>+</sup> 509,36, 511,36 [MH] <sup>+</sup>
17	Me	H	H		2-piperidin-1-il-etoxi	3,5-Cl	Átomos de carbono unidos mediante un enlace sencillo	MS/ESI <sup>+</sup> 636,55, 638,55 [MH] <sup>+</sup>
18	Me	NO <sub>2</sub>	H		3-CyPrCH <sub>2</sub> O 4-diFCHO-Ph	3,5-Cl	Átomos de carbono unidos mediante un enlace sencillo	MS/ESI <sup>+</sup> 690,46, 692,46 [MH] <sup>+</sup>

## ACTIVIDAD FARMACOLOGICA DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

**Ejemplo 17**20 **Determinación *in vitro* de la actividad inhibidora de PDE4 en el ensayo libre de células**

La línea de células monocíticas humana U937 se usó como fuente de enzima de PDE4. Las células se cultivaron, se recolectaron y la fracción sobrenadante se preparó esencialmente tal como se describe por Torpy, T.J., y otros, en *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 263, págs. 1195-1205, (1992).

25 La actividad de PDE4 se determinó en sobrenadantes de células mediante el ensayo de la desaparición de cAMP a partir de mezclas de incubación. Se incubaron 50 µl de sobrenadante de células a 30°C durante 30 minutos en un volumen final de 200 µl en la presencia de cAMP 1,6 µM con o sin compuesto de ensayo (50 µl).

La concentración de los compuestos de ensayo varió entre 10<sup>-12</sup> M y 10<sup>-6</sup> M. Las reacciones se interrumpieron mediante inactivación térmica (2,5 minutos a 100°C) y el cAMP residual se midió usando un inmunoensayo a base de electroquimioluminiscencia (ECL).

30 Los resultados se expresaron como límites de confianza media±95% de la concentración molar del compuesto de ensayo que produce una inhibición del 50% de desaparición de cAMP (IC<sub>50</sub>). Los compuestos 1, 2, 4, 5 y 7 se ensayaron y sus valores de IC<sub>50</sub> en el ensayo libre de células dieron como resultado que estaban comprendidos entre 1 y 70 nM.

35 El cálculo del porcentaje de inhibición de la actividad de PDE4 se realizó dando por supuesto que la desaparición de cAMP en la ausencia de inhibidores era del 100% y la desaparición de cAMP en las muestras inactivadas térmicamente del 0%.

**Ejemplo 18****Determinación *in vitro* de la actividad inhibidora de PDE4 en el ensayo de células mononucleares de sangre periférica (PBMCs)**

5 El ensayo, el cual está basado en la conocida actividad inhibidora ejercida por inhibidores de PDE4 sobre la liberación del factor alfa de necrosis de tumores (TNF- $\alpha$ ) inducida por lipopolisacáridos (LPS) en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs), se realizó de acuerdo con un procedimiento previamente descrito (Hatzelmann, A. y otros, J. Pharmacol. Exp. Ther., vol. 297, págs. 267-279, (2001); Draheim, R. y otros, J. Pharmacol. Exp. Ther., vol. 308, págs. 555-563, (2004).

10 Las PBMCs humanas crioconservadas (100  $\mu$ l/pocillo) se incubaron en placas de 96 pocillos ( $10^5$  células/pocillo), durante 30 minutos, en la presencia o ausencia (50 micromol) de los compuestos de ensayo cuyas concentraciones variaron desde  $10^{-12}$  M hasta  $10^{-6}$  M. Posteriormente, se agregó LPS (3 ng/ml).

Después de 18 horas de incubación a 37°C en una incubadora humidificada bajo una atmósfera de 95% de aire y 5% de CO<sub>2</sub>, el medio de cultivo se recogió y se midió el TNF- $\alpha$  mediante ELISA.

15 Los resultados se expresaron como límites de confianza media $\pm$ 95% de la concentración molar del compuesto de ensayo que produce una inhibición del 50% de liberación de TNF- $\alpha$  inducida por LPS (IC<sub>50</sub>). Los compuestos 1, 2, 4, 5 y 7 se ensayaron y sus valores de IC<sub>50</sub> en el ensayo PBMCs dieron como resultado que estaban comprendidos entre 1 y 150 nM.

20 Los efectos de los compuestos ensayados se calcularon como el porcentaje de inhibición de liberación de TNF- $\alpha$ , dando por supuesto que la producción de TNF- $\alpha$  inducida por LPS en la ausencia de compuesto inhibidor era del 100% y la producción de TNF- $\alpha$  basal de PBMCs en la ausencia de LPS era del 0%.

**Ejemplo 19****Evaluación de la capacidad para inhibir la LPDE4 de baja afinidad frente a la capacidad para competir por la HDPE4 de alta afinidad**

25 La afinidad frente a LDPE4 y HDPE4 se evaluó tal como previamente se ha descrito respectivamente por Cortijo, J. y otros en Br. J. Pharmacol., vol. 108, págs. 562-568, (1993) y Duplantier, AJ. Y otros, en J. Med. Chem., vol. 39, págs. 120-125, (1996).

Se evaluó la actividad de los compuestos 1, 2, 4, 5, 6 y 7.

La concentración de los compuestos de ensayo varió entre  $10^{-12}$  M y  $10^{-5}$  M.

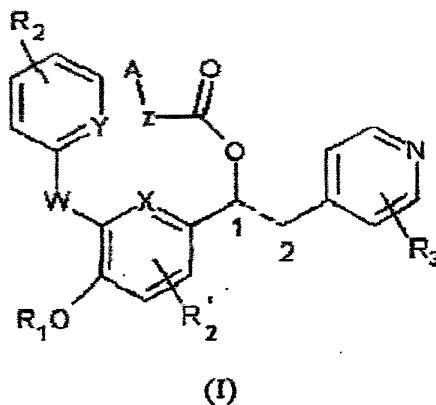
30 En el caso de LPDE4, la IC<sub>50</sub> fue la concentración molar del compuesto de ensayo que produce una inhibición del 50% de desaparición de cAMP, en tanto que en el caso de HPDE4, la IC<sub>50</sub> es la concentración molar del compuesto de ensayo que produce una inhibición del 50% de la unión de [<sup>3</sup>H] rolipram.

Los resultados indican que los compuestos representativos de la invención inhiben la LDPE4 con afinidad nanomolar. Dichos compuestos dieron como resultado que eran desde 70 hasta 811 veces más selectivos frente a LDPE4 que frente a HPDE4.

35

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



en la que:

5 la línea rota entre los átomos 1 y 2 significa un enlace sencillo o uno doble;

X e Y son o bien átomos de carbono sustituidos con un átomo de hidrógeno, o bien átomos de carbono unidos mediante un enlace sencillo;

W está seleccionado entre el grupo que consiste en O, S(O)<sub>m</sub> en la que m = 0, 1 ó 2, y NR<sub>4</sub>, en la que R<sub>4</sub> es H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;

10 Z está seleccionado entre el grupo que consiste en (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> en la que n = 0;

R<sub>1</sub> está seleccionado entre el grupo que consiste en

-H y

-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y cicloalqueno de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

15 R<sub>2</sub> y R<sub>2</sub>' son uno o más grupos independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en

-H;

-nitro;

-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> en la que R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son diferentes o el mismo y están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en

20 -H y

-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido con fenilo; y

-HNS<sub>2</sub>R<sub>11</sub> en la que R<sub>11</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un fenilo opcionalmente sustituido con átomos de halógeno o con un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sub>3</sub> es uno o más átomos de cloro;

25 A es un fenilo opcionalmente sustituido en el cual el sustituyente opcional R<sub>x</sub> consiste en uno o más grupos, los cuales pueden ser el mismo o diferentes, y están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en

-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

-OR<sub>17</sub> en la que R<sub>17</sub> está seleccionado entre el grupo que consiste en

30 -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

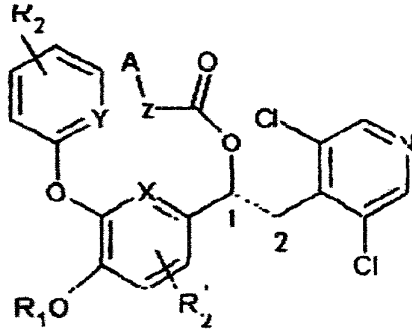
-cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

-átomos de halógeno;

-nitro;

sales farmacéuticamente aceptables y los N-óxidos correspondientes sobre el anillo piridina de los mismos.

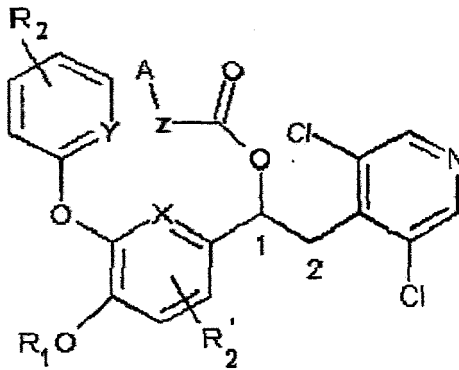
2. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula general (II)



(II)

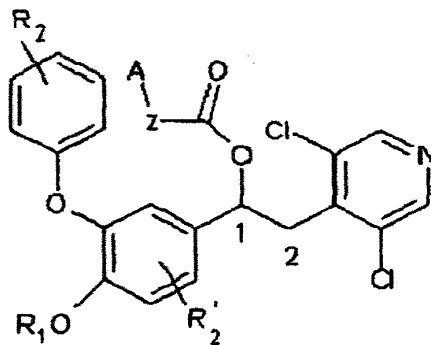
5

3. El compuesto de la reivindicación 2 de fórmula general (IIA)



(IIA)

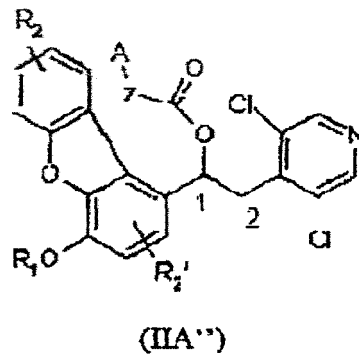
4. El compuesto de la reivindicación 3 de fórmula general (IIA')



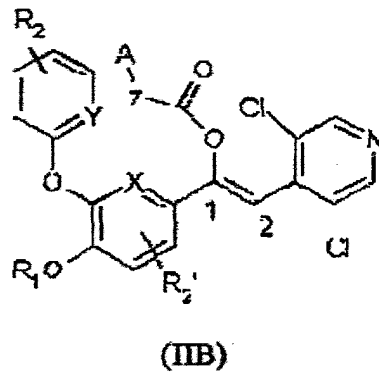
(IIA')



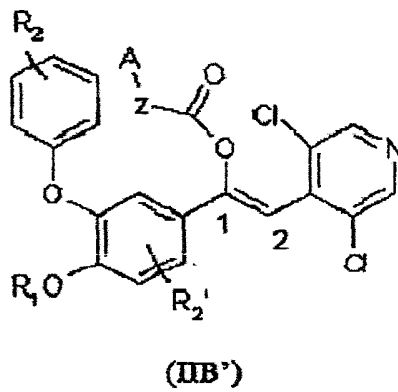
5. El compuesto de la reivindicación 3 de fórmula general (IIA'')



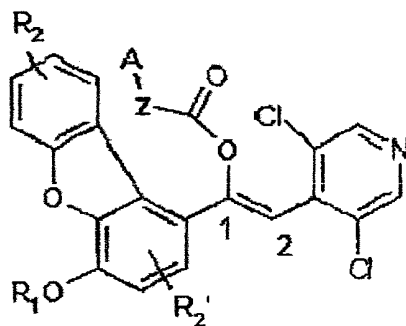
6. El compuesto de la reivindicación 2 de fórmula general (IIB)



5 7. El compuesto de la reivindicación 6 de fórmula general (IIB')



8. El compuesto de la reivindicación 6 de fórmula general (IIB'')



(IIb'')

9. El compuesto de la reivindicación 2 seleccionado entre:

Ester 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-8-nitro-dibenzofuran-1-il)-vinilo del ácido benzoico,

Ester 2-(3,3-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-dibenzofuran-1-il)-vinilo del ácido benzoico,

5 Ester 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-8-amino-dibenzofuran-1-il)-vinilo del ácido benzoico,

Ester 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(8-metano-sulfonilamino-amino-4-metoxi-dibenzofuran-1-il)-vinilo del ácido benzoico,

Ester 2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-8-nitro-dibenzofuran-1-il)-vinilo del ácido benzoico,

Ester 2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-dibenzofuran-1-il)-vinilo del ácido benzoico,

10 Ester 1-(4-metoxi-8-metano-sulfonilamino-amino-dibenzofuran-1-il)-2-(1-oxi-3,5-dicloro-piridin-4-il)-vinilo del ácido benzoico,

Ester 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-8-nitro-dibenzofuran-1-il)-etilo del ácido benzoico,

Ester 2-(3,3-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-dibenzofuran-1-il)-etilo del ácido benzoico,

Ester 1-(4-metoxi-8-nitro-dibenzofuran-1-il)-2-(1-oxi-3,5-dicloro-piridin-4-il)-etilo del ácido benzoico,

15 Ester 1-(4-metoxi-dibenzofuran-1-il)-2-(1-oxi-3,5-dicloro-piridin-4-il)-etilo del ácido benzoico,

Ester 1-(3-cloro-4-metoxi-dibenzofuran-1-il)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etilo del ácido benzoico.

10. El compuesto de la reivindicación 2, el cual es éster 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-8-amino-dibenzofuran-1-il)-vinilo del ácido benzoico (compuesto 4).

20 11. El compuesto de la reivindicación 2, el cual es éster 1-(4-metoxi-8-metanosulfonilamino-dibenzofuran-1-il)-2-(1-oxi-3,5-dicloro-piridin-4-il)-vinilo del ácido benzoico (compuesto 8).

12. El compuesto de la reivindicación 2, el cual es éster 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(8-metanosulfonilamino-4-metoxi-dibenzofuran-1-il)-vinilo del ácido benzoico (compuesto 5).

13. El compuesto de la reivindicación 2, el cual es éster 2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-dibenzofuran-1-il)-vinilo del ácido benzoico (compuesto 7).

25 14. El compuesto de la reivindicación 2, el cual es éster 2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-8-nitro-dibenzofuran-1-il)-vinilo del ácido benzoico (compuesto 6).

15. El compuesto de la reivindicación 2, el cual es éster 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-8-nitro-dibenzofuran-1-il)-vinilo del ácido benzoico (compuesto 1).

30 16. El compuesto de la reivindicación 2, el cual es éster 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-metoxi-dibenzofuran-1-il)-vinilo del ácido benzoico (compuesto 2).

17. Una composición farmacéutica que comprende los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 mezclada con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

18. La composición farmacéutica de la reivindicación 17 adecuada para administración por inhalación.

- 19.** La composición farmacéutica de las reivindicaciones 17 ó 18, en la que dicha composición comprende además un segundo componente seleccionado entre las clases de agonistas beta<sub>2</sub>, corticosteroides y anticolinérgicos o agentes antimuscarínicos.
- 20.** El uso de cualquiera de los compuestos de las reivindicaciones 1 a 16 para la preparación de un medicamento.
- 5 **21.** El uso de cualquiera de los compuestos de las reivindicaciones 1 a 16 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad del tracto respiratorio caracterizada por la obstrucción de las vías respiratorias.
- 22.** El uso de cualquiera de los compuestos de las reivindicaciones 1 a 16 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad, trastorno o estado inflamatorio seleccionado entre el grupo  
10 que consiste en asma o bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).
- 23.** Un dispositivo que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 19.
- 24.** El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 23 que es un inhalador de polvo seco de una sola dosis o multi-dosis.
- 25.** El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 23 que es un inhalador de dosis medida.
- 15 **26.** El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 23 que es un nebulizador de niebla suave.
- 27.** Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (IIA) de acuerdo con la reivindicación 3, que incluye las etapas de: a) reducción de un derivado etanona de fórmula general (5) para dar un derivado alcohol de fórmula general (6); b) adición de un ácido adecuado de fórmula AZCOOH a una solución del derivado alcohol de fórmula general (6).
- 20 **28.** Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (IIB) de acuerdo con la reivindicación 6, que incluye las etapas de: a) reacción de un cloruro de acilo de fórmula (3) con una 4-metil piridina de fórmula (4) para dar un derivado etanona de fórmula general (5); b) aislamiento de la etanona obtenida; c) reacción de la etanona de la etapa b) con una base fuerte en un disolvente aprótico con el fin de obtener el enolato reactivo correspondiente, seguido de adición de un cloruro de acilo adecuado AZCOCl en una relación equimolar o en un ligero exceso,  
25 en la que A y Z son tal como se han definido anteriormente.