

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 417 491**

51 Int. Cl.:

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/38 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2005 E 05826587 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 1831227**

54 Título: **Novedosos compuestos heterocíclicos útiles para el tratamiento de trastornos inflamatorios y alérgicos**

30 Prioridad:

17.12.2004 IN MU13522004

17.12.2004 US 637232 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.08.2013

73 Titular/es:

**GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A. (100.0%)
CHEMIN DE COMBETTA, 5
2300 LA CHAUX-DE-FONDS, CH**

72 Inventor/es:

**GHARAT, LAXMIKANT ATMARAM;
GOPALAN, BALASUBRAMANIAN y
KHAIRATKAR-JOSHI, NEELIMA**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 417 491 T3

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

DESCRIPCIÓN

Novedosos compuestos heterocíclicos útiles para el tratamiento de trastornos inflamatorios y alérgicos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a novedosos inhibidores tricíclicos de la fosfodiesterasa de tipo 4 (PDE4), y tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, regioisómeros, estereoisómeros, polimorfos, sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos adecuados, y solvatos de la misma farmacéuticamente aceptables, a las composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su uso para tratar dolencias mediadas por la inhibición de PDE-IV, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Antecedente de la invención

15 La inflamación de las vías respiratorias caracteriza numerosas enfermedades graves de pulmón que incluyen asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los casos que conducen a la obstrucción de las vías respiratorias incluyen edema de las paredes de las vías respiratorias, infiltración de células inflamatorias en el pulmón, producción de diversos mediadores inflamatorios y aumento en la producción de moco. Las vías respiratorias de los pacientes asmáticos están infiltradas por leucocitos inflamatorios, de los cuales los eosinófilos son el componente más destacado. La magnitud de las reacciones asmáticas está correlacionada con el número de eosinófilos presentes en los pulmones.

La acumulación de eosinófilos resulta muy importante en los pulmones de pacientes asmáticos aunque haya muy pocos en los pulmones de individuos normales. Son capaces de lisar y activar células y de destruir tejidos. Cuando se activan, sintetizan y liberan citoquinas inflamatorias tales como IL-1, IL-3, y TNF- α , y mediadores inflamatorios tales como PAF, LTD4 y especies relacionadas con oxígeno que pueden producir edema y broncoconstricción. Se sabe también que el factor de necrosis tumoral (TNF- α) está implicado en la patogénesis de numerosas enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Consiguientemente, la manipulación de la señalización de la citoquina o de las rutas biosintéticas asociadas con estas proteínas puede proporcionar beneficio terapéutico en dichos estados patológicos. Se ha demostrado también que la producción de TNF- α en células proinflamatorias se atenúa mediante una elevación del 3'5'-monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Este segundo mensajero está regulado por la familia de enzimas de la fosfodiesterasa (PDE). Las enzimas fosfodiesterasa juegan un papel integral en los mecanismos de señalización celular hidrolizando el AMPc y el GPC a sus formas 5' inactivas. La inhibición de las enzimas PDE da como resultado por tanto una elevación de los niveles de AMPc y/o GPC y altera las respuestas intracelulares a señales extracelulares afectando los métodos mediados por los nucleótidos cíclicos. Se cree que los eosinófilos son una diana proinflamatoria crítica para el asma, la identificación de la expresión de la familia del gen PDE 4 en los eosinófilos convierte la PDE 4 en una diana terapéutica potencial para el asma [Rogers, D. F., Giembycz, M. A, Trends Pharmacol. Sci., 19, 160-164 (1998); Barnes, P. J., Trends Pharmacol. Sci., 19, 415-4523 (1998)].

Las fosfodiesterasas (PDE) de nucleótidos cíclicos de mamíferos se clasifican en diez familias en función de sus secuencias de aminoácidos y/o de la secuencia de ADN, la especificidad del sustrato y la sensibilidad a los agentes farmacológicos [Soderling, S. H., Bayuga, S. J., y Beavo, J. A., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 96, 7071-7076 (1999); Fujishige, K, Kotera, J., Michibata, H., Yuasa, K., Takebayashi, Si, Okamura, K, y Omori, K., J. Biol. Chem., 274, 18438-18445 (1999). Muchos tipos celulares expresan más de una PDE y la distribución de isoenzimas entre las células varía de forma notable. Por tanto, el desarrollo de inhibidores de PDE muy selectivos de isoenzimas proporciona una oportunidad única para la manipulación selectiva de diversos procesos patofisiológicos.

La fosfodiesterasa de tipo 4 (PDE4) es una enzima que regula las actividades en las células que conducen a la inflamación en los pulmones, PDE4, una enzima independiente de Ca⁺² y específica de AMPc, es una isozima clave en la hidrólisis del AMPc en mastocitos, basófilos, eosinófilos, monocitos y linfocitos. La asociación entre la elevación del AMPc en las células inflamatorias y la relajación del músculo liso de las vías respiratorias y la inhibición de la liberación del mediador ha llevado a un interés creciente en el diseño de inhibidores de PDE4 [Trophy, T J., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 157, 351-370 (1998)]. La producción excesiva o sin regular de TNF α se ha implicado en la mediación o exacerbación de numerosas dolencias fisiológicas indeseables tales como la osteoartritis y otras dolencias artríticas, choque séptico, choque endotóxico, síndrome de insuficiencia respiratoria y patologías de resorción del hueso. Como TNF- α participa también en el inicio y progreso de las enfermedades autoinmunes, los inhibidores de PDE4 pueden encontrar utilidad como agentes terapéuticos para la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Crohn. [Nature Medicine, 1, 211-214 (1995) e *ibid.*, 244-248].

El gran interés en los fármacos capaces de inhibición selectiva de PDE4 se debe a diversos factores. La distribución en el tejido de PDE-4 sugiere que las patologías relacionadas con los sistemas nerviosos central e inmune se podrían tratar con inhibidores selectivos de PDE-4. Además, el aumento en la concentración del AMPc intracelular, la consecuencia bioquímica obvia de la inhibición de PDE-4, se ha caracterizado también en células inmunocompetentes donde actúa como señal de desactivación.

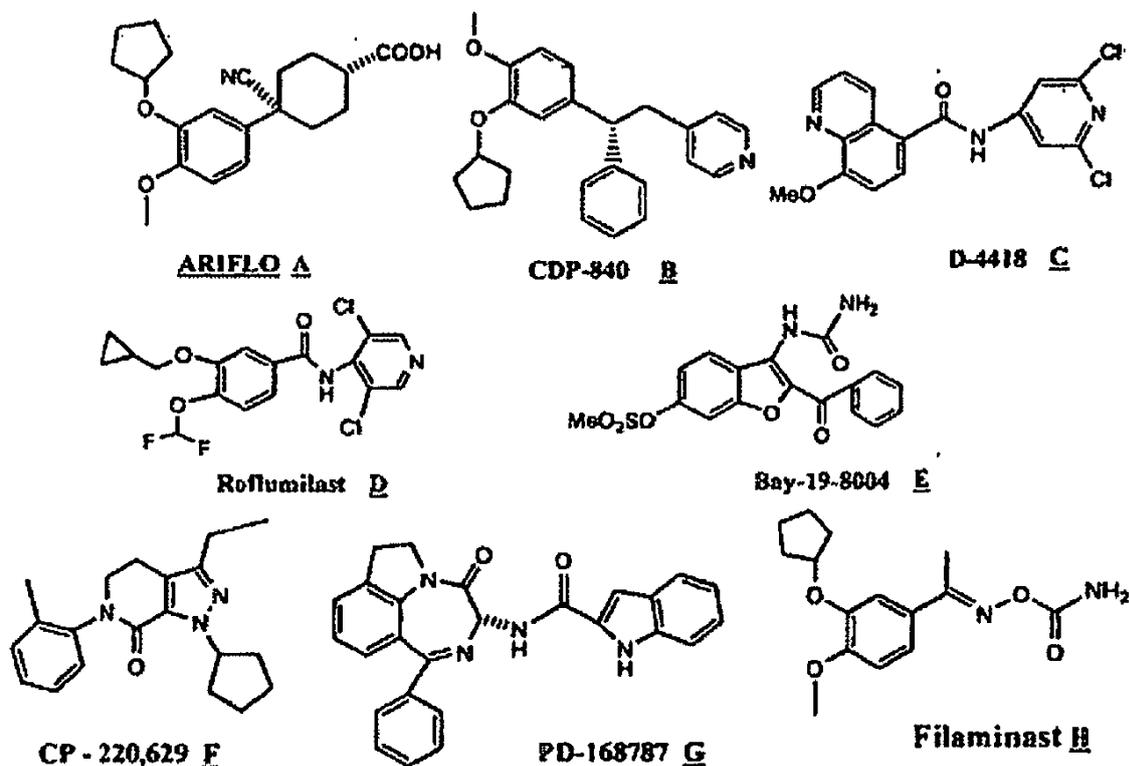
Recientemente, la familia PDE4 ha crecido para incluir cuatro subtipos – PDE4 a PDE4D, codificado cada uno por un gen distinto (British Journal of Pharmacology, 1999, v. 128, p. 1393-1398).

5 Se ha demostrado que aumentar los niveles de AMPc en estas células da como resultado la supresión de la activación celular, que a su vez inhibe la producción y la liberación de citoquinas proinflamatorias tales como TNF- α . Como se cree que los eosinófilos son una diana proinflamatoria crítica para el asma, la identificación de la expresión de la familia del gen PDE-4 en eosinófilos convierte a PDE-4 en una diana terapéutica potencial para el asma.

10 La utilidad de algunos inhibidores de PDE-4, desafortunadamente, está limitada debido a su indeseable perfil de efectos secundarios que incluye náuseas y emesis (debido a la acción de PDE-4 en el sistema nervioso central) y la secreción de ácido gástrico debida a la acción de PDE-4 en las células parietales del intestino. Barrete, M. S., Grus, M., Cieslinsky, L. B., Burman, M., Christensen, S. B., Trophy, T J., J. Pharmacol. Exp. Ther., 273, 1396-1402 (1995). Uno de los primeros inhibidores de PDE-4, Rolipram™, fue retirado del desarrollo clínico debido a su grave perfil de efectos secundarios inaceptables. Zeller E., y col., Pharmacopsychiatr., 17, 188-190 (1984). La causa de los graves efectos secundarios de algunas moléculas inhibidoras de PDE-4 en ensayos clínicos con seres humanos se ha podido evidenciar recientemente.

20 Existen dos sitios de unión en la PDE-4 de mamífero a los cuales se pueden unir moléculas inhibidoras. También, PDE-4 existe en dos formas distintas que representan diferentes conformaciones. Se han designado Sitio de unión a PDE-4H de Rolipram de alta afinidad y sitio de unión a PDE-4L de Rolipram de baja afinidad [Jacobitz, S., McLaughlin, M.M., Livi, G.P., Burman, M., Trophy, T. J., Mol. Pharmacol., 50, 891-899 (1996)]. Se ha demostrado que determinados efectos secundarios (vómitos y secreción de ácido gástrico) están asociados con la inhibición de PDE-4H, mientras que algunas acciones beneficiosas se asocian con inhibición a PDE-4L. Se ha descubierto también que la PDE-4 recombinante humana existe en 4 isoformas, A, B, C y D [Muller, T., Engels, P., Fozard, J. R., Trends Pharmacol. Sci., 17, 294-298 (1996)]. Se han descubierto que los compuestos que tienen mayor selectividad de la isoenzima PDE-4D respecto de las isoenzimas A, B o C tienen efectos secundarios menores que Rolipram [Hughes B y col., Br. J. Pharmacol. 1996, 118, 1183-1191]. Por tanto, los inhibidores selectivos de las isozimas PDE-4 tienen eficacia terapéutica en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como asma y otras enfermedades respiratorias, sin los efectos secundarios indeseables de los inhibidores PDE-4 no selectivos anteriores.

Aunque algunos grupos de investigación de todo el mundo están trabajando para encontrar inhibidores de la isozima PDE-4 muy selectivos, su éxito hasta la fecha ha sido limitado. Diversos compuestos han mostrado inhibición de la PDE-4.



“Ariflo” de Smithkline Beecham de fórmula A, Roflumilast de Byk Gulden de fórmula D y Bay-19-8004 de Bayer de fórmula E han alcanzado una etapa avanzada de los ensayos clínicos en seres humanos. Otros compuestos que han mostrado una potente actividad inhibidora de PDE-4 incluyen CDP-840 de Celtech de la fórmula B, D-4418 de Schering Plough de fórmula C, 5CP-220.629 de Pfizer de fórmula F, PD-168787 de Parke Davis de fórmula G y Filaminast de Wyeth de la fórmula H. Sin embargo, se cree que debido a la eficacia y a problemas de efectos secundarios, Ariflo, CDP-840 y Bay-19-8004 interrumpieron los ensayos clínicos como tratamiento para el asma. Otros compuestos de las fórmulas C y F están sometidos actualmente a ensayos clínicos en fase 1.

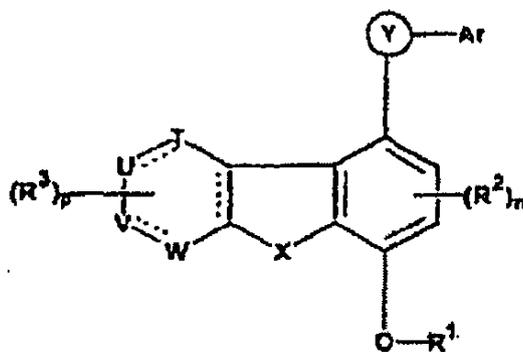
Las publicaciones internacionales N^{os} WO 2004/037805 y WO 2004/089940 divulgan compuestos tricíclicos útiles para el tratamiento de trastornos inflamatorios y alérgicos.

El documento WO 2004/069831 divulga compuestos tricíclicos considerados útiles para el tratamiento de trastornos inflamatorios y alérgicos, así como los métodos para su preparación. En particular, se describen los compuestos heterocíclicos, sus análogos, tautómeros, regioisómeros, estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, polimorfos, sales farmacéuticamente aceptables, óxidos adecuados, solvatos farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas que los contienen. Se supone que estos compuestos son inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 4 (PDE4), así como sus análogos, tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, regioisómeros, estereoisómeros polimorfos, sales farmacéuticamente aceptables, óxidos adecuados, solvatos farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas que los contienen.

El documento US 2002/1288290 A divulga derivados de benzofurano o benzodioxol que supone presentan actividad inhibidora de la fosfodiesterasa (PDE IV) y que son presuntamente útiles como agentes terapéuticos para las enfermedades alérgicas inflamatorias tales como asma bronquial, rinitis alérgica, y nefritis; enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, psoriasis, y lupus eritematoso sistémico, enfermedades del sistema nervioso central tales como depresión, amnesia y demencia; organopatía asociada con reflujo isquémico debido a insuficiencia cardiaca, choque y enfermedades cerebrovasculares y similares; diabetes resistente a la insulina; heridas; sida, y similares.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a novedosos compuestos heterocíclicos que inhiben la PDE-4 que tiene la siguiente fórmula:



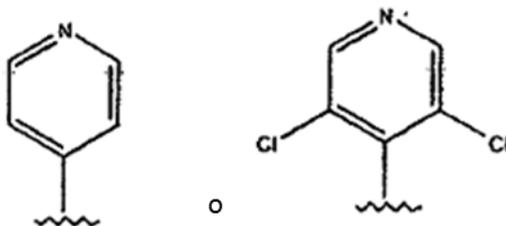
(I)

donde

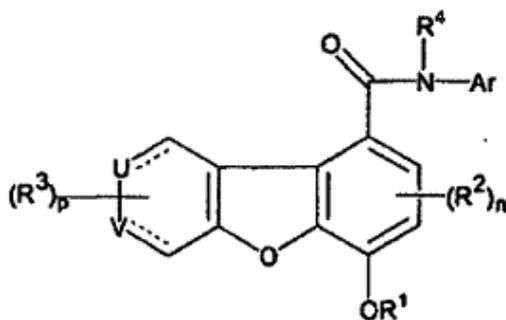
cada ocurrencia de R¹, R² y R³ puede ser igual o diferente y es, de forma independiente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, cicloalquenalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, -NR⁵R⁶, -C(=L)-R⁵, -C(O)-R⁵, -C(O)O-R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_m-R⁵, -S(O)_m-NR⁵R⁶, nitro, -OH, ciano, oxo, formilo, acerilo, halógeno, -OR⁵, -SR⁵, o un grupo protector, o cuando dos sustituyentes R² o dos sustituyentes R³ están en orto entre sí, los dos sustituyentes pueden unirse para formar un anillo de ciclo saturado o insaturado de 3-7 miembros, opcionalmente sustituido que puede incluir opcionalmente hasta dos heteroátomos seleccionados entre O, NR⁵ o S; cada ocurrencia de R⁵ y R⁶ puede ser igual o diferente y es de forma independiente, hidrógeno, alquilo

- sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, nitro, halo, -OH, ciano, -C(O)-R^a, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_m-R^a, -S(O)_m-NR^aR^b, -C(=NR^a)-R^b, -C(=NR^a)-NR^aR^b, -C(=S)-R^aR^b, -C(=S)-R^a, -N=C(R^aR^b), -NR^aR^b, -OR^a, -SR^a, o un grupo protector o R⁵ y R⁶ pueden unirse junto con el átomo al cual se unen para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, que puede incluir opcionalmente hasta dos heteroátomos seleccionados entre O, NR^a o S;
- 5 cada ocurrencia de R^a y R^b puede ser igual o diferente y es, de forma independiente, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, nitro, -OH, ciano, formilo, acetilo, halógeno, un grupo protector, -(O)-R^a, -C(O)O-R^a, -C(O)NR^a, -S(O)_m-NR^aR^b, -S(O)_m-NR^aR^b, -NR^aR^b, -OR^a, o -SR^a;
- 10 Ar es arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, anillo de heteroarilo sustituido o no sustituido, o heteroalquilalquilo sustituido o no sustituido;
- 15 L es O, S o NR^a, donde R^a es como se ha definido anteriormente;
- 20 n es un número entero entre 0 y 2;
- p es un número entero entre 0 y 8;
- T, U, V y W son cada uno de forma independiente C, C=O, N, NR^a, O, o S, con la condición de que al menos uno de T, U, V y W son N, NR^a, O, o S, donde R^a es como se ha definido anteriormente;
- 25 cada línea punteada [----] en el anillo representa un enlace opcional;
- X es O, S(O)_m o NR^b, donde R^b es como se ha definido anteriormente;
- 30 cada ocurrencia de m es, de forma independiente 0, 1 o 2;
- Y es -C(O)NR⁴-, -NR⁴SO₂-, -SO₂NR⁴- o -NR⁴C(O)-;
- R⁴ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, -OR^a (donde R^a es como se ha definido anteriormente), cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, anillo de heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroalquilalquilo sustituido o no sustituido.
- 35 o un análogo, tautómero, regioisómero, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, polimorfo, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la Fórmula I donde los sustituyentes en el alquilo sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido, arilalquilo sustituido, arilo sustituido, anillo de heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, anillo de heterocicloalquilalquilo sustituido, anillo cíclico sustituido, y alquilcarbonilo sustituido pueden ser iguales o diferentes y se seleccionen entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, cian, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, anillo de heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, guanidina sustituida o no sustituida, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)NR^xR^y, -C(O)ONR^xR^y, -NR^xCONR^yR^z, -N(R^x)SOR^y, -N(R^x)SO₂R^y, -(=N-N(R^x)RY), -NR^xC(O)OR^y, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(S)R^y, -NR^xC(S)NR^yR^z, -SONR^xR^y-, -SO₂NR^xR^y-, -OR^x, -OR^xC(O)NR^yR^z, -OR^xC(O)OR^y-, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, -R^xNR^yC(O)R^z, -R^xOR^y-, -R^xC(O)OR^y, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xC(O)R^y, -R^xOC(O)R^y-, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, o -ONO₂, donde R^x, R^y y R^z en cada uno de los anteriores grupos puede ser hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo de heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, o anillo heterocíclico sustituido o no sustituido.
- 60 Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, donde Ar es fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido o N-óxido de piridilo opcionalmente sustituido donde el uno o más sustituyentes opcionales pueden ser iguales o diferentes y son, de forma independiente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, carboxilo, trifluoroalquilo, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquilcarboniloxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido alquilamino mono o disustituido o no sustituido.
- 65

Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la Fórmula I donde Ar es



- 5 Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la Fórmula I donde U y V son ambos N y T y W son ambos C.
 Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la Fórmula I donde T y V son ambos N y U y W son ambos C.
 Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la Fórmula I donde T, V, y W son C y U es N.
- 10 Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la Fórmula I donde T, V, y W son C y U es NR^a.
 Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la Fórmula I donde T, U, y W son C y V es NR^a.
- 15 Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la Fórmula I donde T y U son C, V es NR^a, y W es C(=O).
 Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o cualquiera de las realizaciones preferidas anteriormente mencionadas donde T, U, V, o W es NR^a, donde R^a es hidrógeno. De forma más preferible, T y W no son NR^a.
- 20 Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o cualquiera de las realizaciones preferidas anteriormente mencionadas donde T, U, V, o W es NR^a, donde R^a es metilo. De forma más preferible, T y W no son NR^a.
- 25 Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o cualquiera de las realizaciones anteriormente preferidas donde T, U, V, o W es NR^a, donde R^a es -COO-t-butil (*tert*-butiloxi carbonilo). De forma más preferible, T y W no son NR^a.
- 30 Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o cualquiera de las realizaciones anteriormente preferidas donde T, U, V, o W es NR^a, donde R^a es -COOEt. De forma más preferible, T y W no son NR^a.
 Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la Fórmula I donde X sea O.
 Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la Fórmula I donde X sea S(O)_m donde m sea 0.
- 35 Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la Fórmula I donde X es NR^b.
 Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la Fórmula I donde X sea NR^b, donde R^b es metilo.
- 40 Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, donde X es NR^b, donde R^b es ciclopropilmetilo.
 Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la Fórmula I donde X es NR^b, donde R^b es bencilo.
- 45 Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la Fórmula I donde R¹ es alquilo sustituido o no sustituido.
 Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la Fórmula I donde R¹ es -CH₃.
 Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la Fórmula I donde R¹ es -CHF₂.
- 50 Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la Fórmula I donde n es 0.
 Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la Fórmula I donde p es 0.
- 55 Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la Fórmula I es el que Y es -C(O)NH-
 De acuerdo con una realización preferida, el compuesto tiene la fórmula

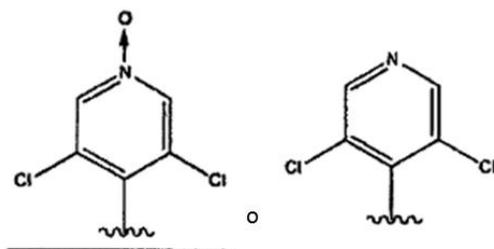


Donde

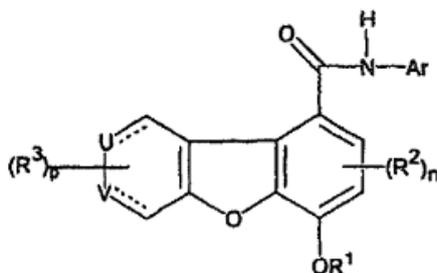
5 U y V son cada uno de forma independiente C, N, o NR^a (donde R^a es como se ha definido anteriormente), con la condición de que al menos uno de U y V es N o NR^a; ambas líneas punteadas representan enlaces o ambas líneas punteadas están ausentes; cada ocurrencia de R¹, R² y R³ puede ser igual o diferente y es como se ha definido anteriormente; y Ar, R⁴, n, y p son como se ha definido anteriormente,

10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

De acuerdo con una realización más preferida, n y p son 0, R¹ es alquilo sustituido o no sustituido (de forma preferible CH₃ o CHF₂), y R⁴ es hidrógeno, R^a puede ser, por ejemplo, -COO-R^{at}, donde R^{at} es un alquilo sustituido o no sustituido y, de forma preferible, un alquilo C₁-C₆ no sustituido. De forma preferible, Ar es un fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido o N-óxido de piridilo opcionalmente sustituido donde el uno o más sustituyentes opcionales pueden ser iguales o diferentes y son, de forma independiente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, carboxilo, trifluoroalquilo, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido o alquilamino mono o disustituido o no sustituido. De acuerdo con una realización, Ar es



De acuerdo con otra realización preferida, el compuesto tiene la fórmula

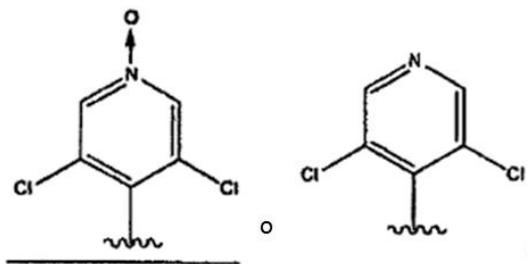


25 Donde

30 bien (i) U es N, V es N o C, y ambas líneas punteadas representan enlaces, o bien (ii) U es NR^a (donde R^a es como se ha definido anteriormente), V es C, y ambas líneas punteadas están ausentes. cada ocurrencia de R¹, R² y R³ puede ser igual o diferente y es como se ha definido anteriormente; y Ar, n, y p son como se ha definido anteriormente.

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con una realización más preferida, n y p son 0, y R¹ es alquilo sustituido o no sustituido, R^a puede ser, por ejemplo, -COO-R^a, donde R^a es un alquilo sustituido o no sustituido y preferiblemente un alquilo C₁-C₆ no sustituido. De forma preferible, Ar es un fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido o n-óxido de piridilo opcionalmente sustituido donde el uno o más sustituyentes opcionales pueden ser iguales o diferentes y son de forma independiente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, carboxilo, trifluoroalquilo, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alcocarbonilo sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquilcarboniloxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido o alquilamino mono o disustituido o no sustituido. De acuerdo con una realización, Ar es



Se apreciará que alguno de los compuestos de fórmula (1) puede contener uno o más átomos de carbono asimétricamente sustituido. La presencia de uno o más de estos centros asimétricos en los compuestos de fórmula (1) puede proporcionar un aumento de los estereoisómeros y, en cada caso, se entiende que la invención se extiende a todos los mencionados estereoisómeros, que incluyen enantiómeros y diastereómeros y sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas. La invención puede contener también isómeros geométricos E y Z donde sea posible en los compuestos de fórmula (1), lo que incluye el isómero individual o una mezcla de ambos isómeros.

Otra realización de la invención es una composición farmacéutica que contiene uno o más de los compuestos heterocíclicos de la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable). La composición farmacéutica puede ser, por ejemplo, una forma de dosificación unitaria (tal como un comprimido o cápsula).

Los compuestos de fórmula (1) regulan por defecto o inhiben la producción de TNF- α ya que se trata de inhibidores de PDE4 y por tanto, son útiles en el tratamiento de las enfermedades alérgicas e inflamatorias que incluyen asma, bronquitis crónica, dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis primaveral, granuloma eosinófilo, psoriasis, artritis reumatoide, choque séptico, diabetes, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lesión por reperfusión del miocardio y del cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico síndrome de insuficiencia respiratoria en el adulto. Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Se divulga también un método para tratar una enfermedad inflamatoria, trastorno, o dolencia, caracterizado por o asociado con una respuesta inmune inflamatoria indeseable, o una enfermedad o dolencia inducida por o asociada con una secreción excesiva de TNF- α y PDE-4 en un sujeto necesitado del mismo administrando al sujeto en necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PDE4 o administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PDE-4 o de una composición farmacéutica de la presente invención.

Se divulga también un método para tratar una dolencia inflamatoria o un trastorno inmune en un sujeto necesitado del mismo administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una composición farmacéutica de la presente invención. Las dolencias inflamatorias y los trastornos inmunes que se pueden tratar con los inhibidores de PDE-4 de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, asma, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, granuloma eosinófilo, nefritis, artritis reumatoide, fibrosis quística, bronquitis crónica, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, psoriasis, urticaria, conjuntivitis primaveral en el adulto, síndrome de insuficiencia respiratoria, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, uveítis, conjuntivitis alérgica, dolencias inflamatorias del intestino, colitis ulcerosa, eczema, dermatitis atópica e inflamación crónica. Las dolencias inflamatorias preferidas incluyen, pero no se limitan a, dolencias inflamatorias alérgicas.

Se prefieren además las dolencias inflamatorias y los trastornos inmunes seleccionados entre dolencias inflamatorias y trastornos inmunes de los pulmones, articulaciones, ojos, intestinos, piel o corazón.

Se prefieren además las dolencias inflamatorias seleccionadas entre el grupo que consiste en asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Se divulga también un método para disminuir la inflamación en órgano o tejido afectado administrando al órgano o tejido una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PDE-4 o una composición farmacéutica de la presente invención.

Se divulga también un método para tratar una enfermedad del sistema nervioso central en un sujeto necesitado del mismo administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PDE-4 o una composición farmacéutica de la presente invención.

Las enfermedades preferidas del sistema nervioso central incluyen, pero no se limitan a, depresión, amnesia, demencia, enfermedad de Alzheimer, insuficiencia cardíaca, choque y enfermedad cerebrovascular.

Se divulga también un método para tratar la diabetes resistente a la insulina en un sujeto necesitado del mismo administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PDE-4 o una composición farmacéutica de la presente invención.

La presente invención se refiere también a los métodos para preparar los novedosos compuestos heterocíclicos de fórmula (1) que se han definido anteriormente.

Descripción detallada de la invención

El término "alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturaciones, que tienen de uno a ocho átomos de carbono, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, y 1,1-dimetiletilo (t-butilo).

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

El término "alquino" se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, y que tiene un intervalo de 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono (prefiriéndose realmente los radicales en el intervalo de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono), por ejemplo, etinilo, propinilo, y butinilo.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, unido mediante un enlace oxígeno al resto de la molécula. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos incluyen $-OCH_3$, y $-OC_2H_5$.

El término "alquilcarbonilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente unido mediante un enlace carbonilo al resto de la molécula. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos incluyen $-C(O)CH_3$, y $-C(O)C_2H_5$.

El término "alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente unido mediante un enlace carbonilo al resto de la molécula. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos incluyen $-C(O)OCH_3$, y $-C(O)OC_2H_5$.

El término "alquilcarboniloxi" se refiere a un grupo alquilcarbonilo como se ha definido anteriormente unido mediante un enlace de oxígeno al resto de la molécula. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos incluyen $-O-C(O)CH_3$, y $-O-C(O)C_2H_5$.

El término "alquilamino" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente unido mediante un enlace amino al resto de la molécula. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos incluyen $-NH_2CH_3$, $-NH(CH_3)_2$, y $-N(CH_3)_3$.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo mono o multicíclico no aromático de 3 a aproximadamente 12 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Los ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbonilo, grupos cíclicos de tipo puente o grupos espirobicíclicos, por ejemplo espiro (4,4) non-2-ilo.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico que contiene un intervalo de 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono, unidos directamente a un grupo alquilo que se une a continuación a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo, lo que da como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo, y ciclopentiletilo.

El término "cicloalqueno" se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico que contiene en el intervalo de 3 hasta aproximadamente 8 átomos de carbono con al menos un doble enlace carbono-carbono tal como ciclopropenilo, ciclobutenilo, y ciclopentenilo.

El término "cicloalquenoalquilo" se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico en el intervalo de aproximadamente 3 hasta 8 átomos de carbono con al menos un doble enlace carbono-carbono unido directamente a un grupo alquilo que se une a continuación con la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo, lo

que da como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos incluyen ciclopropenilmetilo, ciclobuteniletilo, y ciclopenteniletilo.

5 El término "arilo" se refiere a un radical aromático que tiene un intervalo de 6 hasta 14 átomos de carbono, tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo.

El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo como se ha definido anteriormente unido a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, y $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$.

10 El término "anillo heterocíclico" se refiere a un radical de anillo de 3 a 15 miembros estable que consiste de átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste de nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. Para los fines de esta invención, el radical de anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionados, de tipo puente o espiro, y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical del anillo heterocíclico pueden opcionalmente oxidarse a diversos estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente; y el radical del anillo puede estar parcial o completamente saturado (es decir, heteroaromático). Los ejemplos de dicho radical del anillo heterocíclico incluyen, pero no se limitan a, acetidinilo, acridinilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, carbazolilo, cinolinilo, dioxolanilo, indolizínilo, naftiridinilo, perhidroazepinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piridilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo, imidazolilo, tetrahydroisoquinolino, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, furilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfona, dioxafosfolanilo, oxadiazolilo, cromanilo, e isocromanilo. El radical del anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que da como resultado la creación de una estructura estable.

30 El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático del anillo heterocíclico. El radical del anillo de heteroarilo puede unirse a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que da como resultado la creación de una estructura estable.

35 El término "heteroarilalquilo" se refiere a un radical del anillo de heteroarilo como se ha definido anteriormente unido directamente a un grupo alquilo. El radical heteroarilalquilo puede unirse a la estructura principal en cualquier átomo de carbono del grupo alquilo lo que da como resultado la creación de una estructura estable.

40 El término "heterociclilo" se refiere a un radical de anillo heterocíclico como se ha definido anteriormente. El radical del anillo de heterociclilo puede unirse a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que da como resultado la creación de una estructura estable.

45 El término "heterociclilalquilo" se refiere a un radical del anillo heterocíclico como se ha definido anteriormente unido directamente a un grupo alquilo. El radical de heterociclilalquilo puede unirse a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo, lo que da como resultado la creación de una estructura estable.

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

50 El término "grupo protector" o "PG" se refiere a un sustituyente que se emplea para bloquear o proteger una funcionalidad concreta mientras que otros grupos funcionales del compuesto pueden permanecer reactivos. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino del compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (Cbz) y 9-fluoretilenoxycarbonilo (Fmoc). De forma similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo, bencilo, tetrahidropiranilo y sililo. Un "grupo protector de carboxilo" se refiere a un sustituyente del grupo carboxilo que bloquea o protege la funcionalidad carboxilo. Los grupos protectores de carboxilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluensulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, y nitroetilo. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

60 El término "halógeno" se refiere a un radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

A no ser que se especifique otra cosa, el término "sustituido", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la sustitución con una cualquiera de cualquier combinación de los siguientes sustituyentes: hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, anillo de heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, guanidina sustituida o no sustituida, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)NR^xR^y, -C(O)ONR^xR^y, -NR^xCONR^yR^z, -N(R^x)SOR^y, -N(R_x)SO₂R^y, -(=N-N(R^x)R^y), -NR^xC(O)OR^y, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(S)R^y, -NR^xC(S)NR^yR^x, -SONR^xR^y, -SO₂NR^xR^y, -OR^x, -OR^xC(O)NR^yR^z, -OR^xC(O)OR^y, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, -R^xNR^yC(O)R^z, -R^xOR^y, -R^xC(O)OR^y, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xC(O)R^y, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, y -ONO₂, donde R^x, R^y y R^z se seleccionan de forma independiente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo de heterocicloalquilo sustituido o heteroarilalquilo sustituido, o anillo heterocíclico sustituido o no sustituido. De acuerdo con una realización, los sustituyentes en los grupos anteriormente mencionados "sustituidos" no pueden sustituirse adicionalmente. Por ejemplo, cuando el sustituyente en "alquilo sustituido" es "arilo sustituido", el sustituyente en "arilo sustituido" no puede ser "alquenilo sustituido".

Las sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de esta invención incluyen las sales derivadas de bases inorgánicas (tales como Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, y Mn), las sales de bases orgánicas (tales como N,N'-diacetilendiamina, glucamina, trietilamina, colina, hidróxido, diciclohexilamina, metformina, bencilamina, trialquilamina, tiamina, y similares), las sales de bases quirales (tales como alquilfenilamina, glicinol, fenil glicinol y similares), las sales de aminoácidos naturales (tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidroxiprolina, histidina, ornitina, lisina, arginina, serina, y similares), las sales de aminoácidos no naturales (tales como los isómeros D o los aminoácidos sustituidos), las sales de guanidina, las sales de guanidina sustituidas (donde los sustituyentes se seleccionan entre nitro, amino, alquilo, alquenilo, o alquinilo), las sales de amonio, las sales de amonio sustituidas, y las sales de aluminio. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido (cuando son adecuadas) tales como sulfatos, succinatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidroháluros, acetatos, tartratos, maleatos, citratos, fumaratos, succinatos, palmoatos, metanosulfonatos, benzoatos, salicilatos, bencenosulfonatos, ascorbatos, glicerofosfatos, cetoglutaratos y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, pero no se limitan a, sales de amonio cuaternario de los compuestos de la presente invención con haluros de alquilo o sulfatos de alquilo (tales como MeI y (Me)₂SO₄). Los solvatos farmacéuticamente aceptables pueden ser hidratos o comprenden otros disolventes de cristalización tales como alcoholes.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen hidratos y otros disolventes de cristalización (tales como alcoholes). Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con disolventes de bajo peso molecular mediante métodos conocidos en la materia.

El término "tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o dolencia incluye:

- (1) evitar o retrasar la aparición de los síntomas clínicos del estado, trastorno o dolencia que se desarrolla en un sujeto que puede verse afectado o predispuesto al estado, trastorno o dolencia, pero que no experimenta o presenta todavía síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o dolencia;
- (2) inhibir el estado, trastorno o dolencia, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos, o
- (3) aliviar la enfermedad, es decir, producir la regresión del estado, trastorno o dolencia o al menos de uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

El beneficio para un sujeto que se va a tratar a es tanto estadísticamente significativo como al menos perceptible para el sujeto o para el médico.

El término "sujeto" incluye mamíferos (especialmente seres humanos) y otros animales, tales como animales domésticos (por ejemplo, mascotas tales como gatos y perros) y animales no domésticos (tales como animales silvestres).

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado, trastorno o dolencia, es suficiente para que dicho tratamiento tenga efecto. La cantidad "terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, dolencia física y sensibilidad del sujeto que se va a tratar.

"Administrar" una cantidad terapéuticamente eficaz de un ingrediente activo en una localización concreta en un hospedador significa producir una concentración en sangre terapéuticamente eficaz del ingrediente activo en la

localización particular. Esto se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante la administración local o sistémica del ingrediente activo al hospedador.

5 Los síntomas clásicos de la inflamación aguda son enrojecimiento, temperatura elevada, hinchazón, y dolor en la zona afectada, y la pérdida de función del órgano afectado.

Los síntomas y los signos de inflamación asociados con las dolencias específicas incluyen:

- 10 • artritis reumatoide, dolor, hinchazón, sensación de calor y dolor a la palpación de las articulaciones implicadas, rigidez generalizada y diurna;
- diabetes mellitus dependiente de insulina-insulinitis; esta dolencia puede conducir a una variedad de complicaciones con un componente inflamatorio, que incluyen. retinopatía, neuropatía, nefropatía; enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad vascular periférica, y enfermedad cerebrovascular;
- 15 • tiroiditis autoinmune- debilidad, estreñimiento, insuficiencia respiratoria, hinchazón de la cara, manos y pies, edema periférico, bradicardia;
- esclerosis múltiple- espasticidad, visión borrosa, debilidad de las extremidades, parestesias;
- uveorretinitis- visión nocturna disminuida, pérdida de visión periférica;
- lupus eritematoso- dolor articular, picores, fotosensibilidad, dolor muscular, hinchazón de manos y pies, anomalías en el análisis de orina (hematuria, cilinduria, proteinuria), glomerulonefritis, disfunción cognitiva, trombosis de los vasos, pericarditis;
- 20 • escleroderma- enfermedad de Raynaud; hinchazón de las manos, brazos, piernas y cara; engrosamiento de la piel, dolor, hinchazón y rigidez de los dedos y rodillas, disfunción gastrointestinal, enfermedad pulmonar restrictiva; pericarditis; insuficiencia renal;
- otras dolencias artríticas que tienen un componente inflamatorio tal como espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis séptica y poliartritis, fiebre, dolor, hinchazón, dolor a la palpación;
- 25 • otros trastornos cerebrales inflamatorios, tales como meningitis, enfermedad de Alzheimer, demencia debida a SIDA, fotofobia debida a encefalitis, disfunción cognitiva, pérdida de memoria;
- otras patologías oculares inflamatorias, tales como disminución de la agudeza visual debida a retinitis;
- trastornos inflamatorios de la piel, tales como, eczema, otras dermatitis (por ejemplo, atópica, de contacto), psoriasis, quemaduras inducidas por la radiación UV (rayos solares y fuentes de UV similares), eritema, dolor, descamación, dolor a la palpación debido a hinchazón;
- 30 • enfermedad inflamatoria del intestino, tal como enfermedad de Crohn, dolor debido a colitis ulcerosa, diarrea, estreñimiento, sangrado rectal, fiebre, artritis;
- asma, insuficiencia respiratoria, sibilaciones;
- 35 • otros trastornos alérgicos, tales como rinitis alérgica- estornudos, prurito, rinorrea
- dolencias asociadas con trauma agudo tal como lesión cerebral seguida de pérdida sensorial tras ictus, pérdida motora, pérdida cognitiva;
- lesión del tejido cardíaco debida a isquemia de miocardio- dolor, insuficiencia respiratoria;
- lesión pulmonar tal como la que se produce en el síndrome de estrés respiratorio de adultos- insuficiencia respiratoria, hiperventilación, disminución de la oxigenación, infiltraciones pulmonares;
- 40 • inflamación acompañante de infección, tal como sepsia, choque séptico, síndrome de choque tóxico- fiebre, insuficiencia respiratoria, taquicardia, hipotensión, leucocitosis;
- otras dolencias inflamatorias asociadas con órganos o tejidos concretos, tales como nefritis (por ejemplo, glomerulonefritis)- oliguria, anomalías en el análisis de orina;
- 45 • fiebre debida a apéndice inflamado, dolor y dolor a la palpación, fiebre, náuseas, leucocitosis
- gota- dolor, dolor a la palpación, hinchazón y eritema de la articulación afectada, niveles elevados de ácido úrico en suero y/u orina;
- vesícula biliar inflamada- dolor abdominal y dolor a la palpación, fiebre, náusea, leucocitosis;
- enfermedad pulmonar obstructiva crónica- insuficiencia respiratoria, sibilaciones;
- 50 • insuficiencia cardíaca congestiva- insuficiencia respiratoria, estertores, edema periférico;
- diabetes de tipo II- complicaciones en órganos diana que incluyen patología cardiovascular, ocular, renal, y vascular periférica,
- fibrosis pulmonar- hiperventilación, insuficiencia respiratoria, disminución de la oxigenación;
- patología vascular, tal como aterosclerosis y restenosis- dolor, pérdida de sensibilidad, disminución del pulso,
- 55 • pérdida de la función y aloinmunidad que conduce a rechazo al trasplante- dolor, dolor a la palpación, fiebre.

60 Los síntomas subclínicos incluyen, sin limitación, marcadores diagnósticos para la inflamación, cuya aparición puede preceder la manifestación de síntomas clínicos. Un tipo de síntomas subclínicos son los síntomas inmunológicos, tales como la invasión o acumulación en un órgano o tejido de células linfoides proinflamatorias o la presencia local o periférica de células linfoides proinflamatorias activadas que reconocen un patógeno o un antígeno específico para el órgano o el tejido. La activación de las células linfoides puede medirse mediante técnicas conocidas en la materia.

Los compuestos de la invención son eficaces en un intervalo de dosis amplio. Por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos adultos, dosificaciones de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1000 mg,

preferiblemente, se pueden usar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg, por día. Una dosificación más preferible es de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 250 mg por día. En la elección de un régimen para los pacientes puede ser necesario de manera frecuente comenzar con una dosificación más elevada y cuando la dolencia está bajo control, reducir la dosificación. La dosificación exacta dependerá del modo de administración, la terapia deseada, la forma como se administra, el sujeto que se va a tratar y el peso corporal del sujeto que se va a tratar, y la preferencia y la experiencia del médico o del veterinario a cargo del paciente.

Generalmente, los compuestos de la presente invención se dispensan en una forma de dosificación unitaria que comprende entre aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1000 mg del principio activo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Generalmente, las formas de dosificación adecuadas para la administración oral, nasal, pulmonar o transdérmica comprenden entre aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 250 mg de los compuestos premezclados con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Algunos de los compuestos representativos de acuerdo con la presente invención se especifican a continuación pero no deben tomarse como limitantes de lo anterior;

1. N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-metoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxamida
2. N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina-9-carboxamida
3. N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridina-9-carboxamida
4. N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[2,3-d] piridazina-9-carboxamida
5. N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[2,3-d] piridazina-9-carboxamida de sodio
6. 2-etil-(4-nitrofenil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-c] piridina-2,5-dicarboxilato
7. 5-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-S-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo [4,5]tieno[2,3-c]piridina-2-carboxilato de *terc*-butilo
8. Clorhidrato de N5-(3,5-dicloro-4-piridil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5] tieno[2,3-c] piridina-5-carboxamida
9. 9-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]furo[3,2-c] piridina-2-carboxilato de etilo
10. 9-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-6-metoxi-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2-carboxilato de *terc*-butilo
11. 9-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-6-metoxi-5-benzyl-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2-carboxilato de *terc*-butilo
12. *terc*-butil-9-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-6-metoxi-5-ciclopropilmetil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2-carboxilato
13. Clorhidrato de N9-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-6-metoxi-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol
14. Clorhidrato de N9-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-6-metoxi-5-bencil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol
15. N9-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-6-metoxi-2,5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol
16. N9-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-6-metoxi-2-metil-5-bencil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol
17. 9-(4-piridinilcarbamoil)-6-metoxi-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2-carboxilato de *terc*-butilo
18. N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-metoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxamida de sodio
19. N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-(etoxicarbonil)-S-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-5-carboxamida
20. N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-5-carboxamida
21. Clorhidrato de N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-c]piridina-9-carboxamida
22. N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2,9-dimetil-8-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-β-carbolina-5-carboxamida
23. N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[3,2-c] piridina-9-carboxamida
24. N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[3,2-c] piridina-9-carboxamida de sodio
25. 3,5-dicloro-4-(6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-ilcarboxamido)-1-piridinimolato
26. 3,5-dicloro-4-(6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridin-9-ilcarboxamido)-1-piridinimolato
27. 3,5-dicloro-4-(6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[3,2-c] piridin-9-ilcarboxamido)-1-piridinimolato de sodio
28. N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxi-3-etil-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxamida
29. N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-3-(4-clorofenil)-6-difluorometoxi-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxamida
30. N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxi-3-butil-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,3]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato
31. N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxi-3-ciclopentil-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato

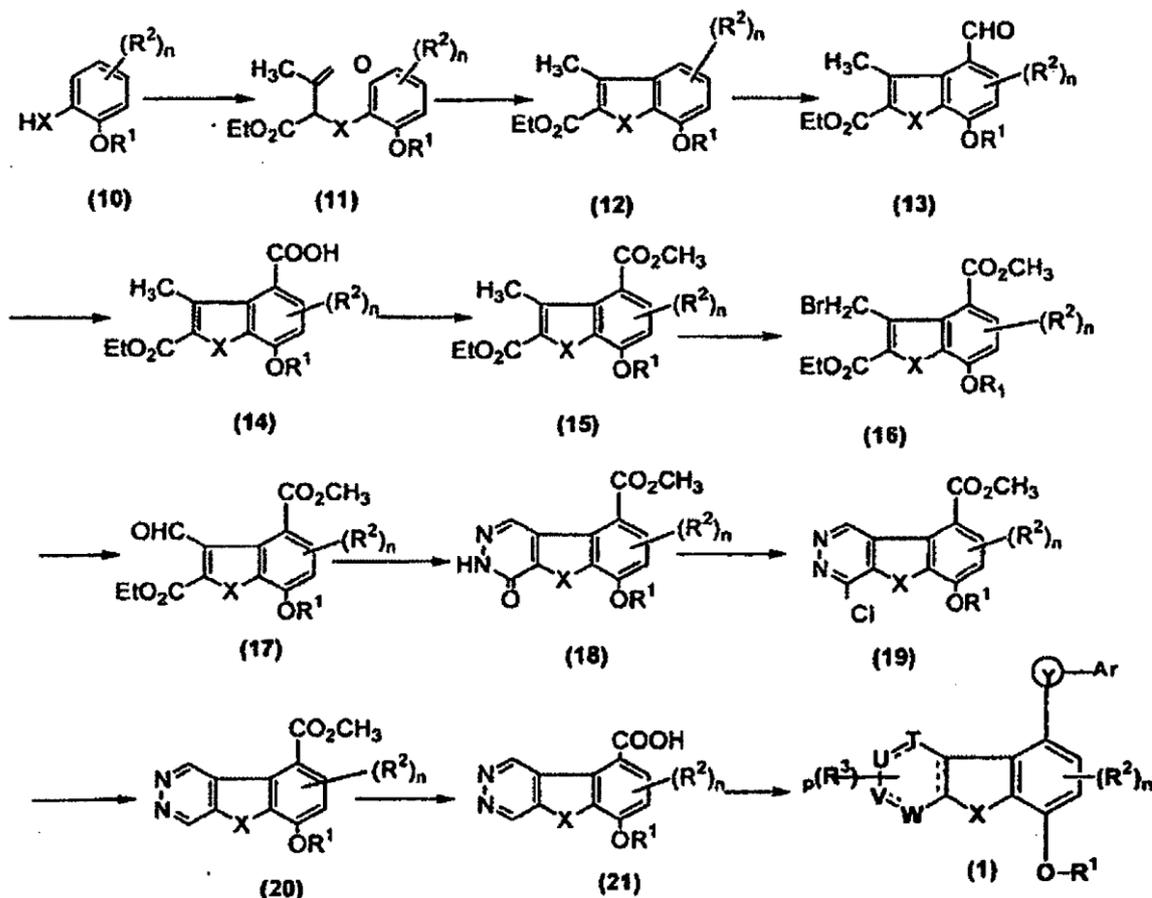
Y sus sales farmacéuticamente aceptables (cuando el compuesto se describe como su base libre) o la base libre y otras de sus sales farmacéuticamente aceptables (cuando el compuesto se describe como una sal).

Métodos de preparación

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante los siguientes métodos. Debe entenderse que los símbolos Ar, T, U, V, W, X, Y, R¹, R², y R³ cuando se usan en las siguientes fórmulas representan aquellos grupos descritos anteriormente en relación con la fórmula (1) a no ser que se indique otra cosa.

En una realización, los compuestos de fórmula (1) donde Y es $-\text{CONR}^4$ T y W son C, U y V son N, las líneas punteadas [---] en el anillo indican enlaces, p=0, y Ar, X, R¹, R², R³, y n son como se han descrito en la descripción general, se pueden sintetizar como se describe en el esquema I sintético general.

Esquema general I:

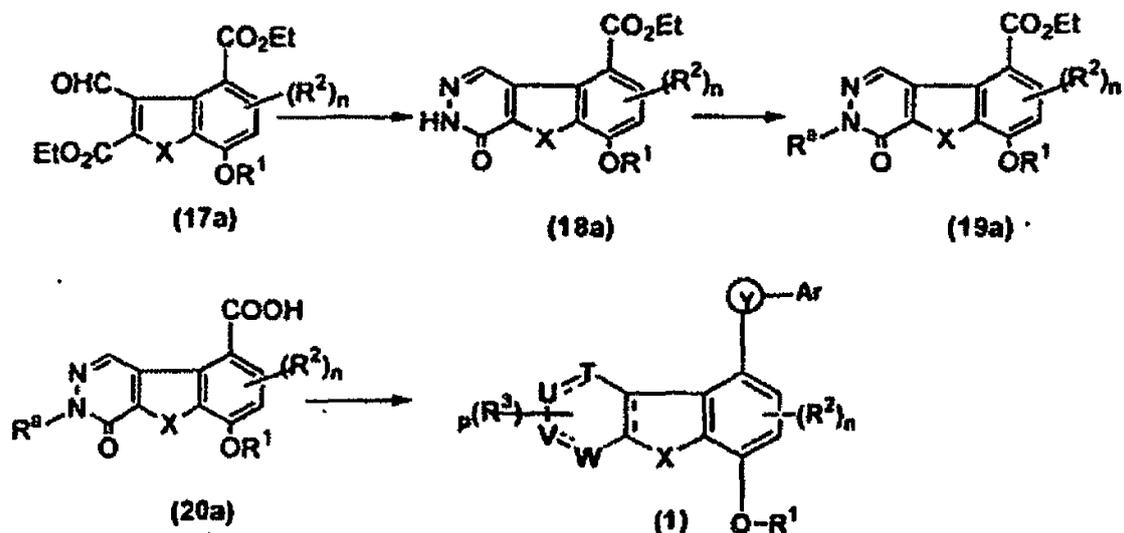


- 15 En el anterior esquema, un compuesto aromático (10) adecuadamente sustituido se puede hacer reaccionar con 2-cloroacetato, por ejemplo, en presencia de una base (tal como hidróxido de sodio y similar), para obtener el intermedio de fórmula (11) que se puede ciclar a continuación, por ejemplo, en condiciones ácidas (tales como ácido polifosfórico (PPA) o ácido metanosulfónico y similares) para obtener el intermedio de fórmula (12). A continuación se puede formular el intermedio de fórmula (12), por ejemplo con diclorometil metil éter en presencia de cloruro de estaño, para dar el intermedio de fórmula (13). A continuación se puede oxidar el intermedio de fórmula (13) al intermedio de ácido carboxílico de fórmula (14), por ejemplo, con agentes oxidantes tales como clorito de sodio o permanganato de potasio. El intermedio de fórmula (14) se puede esterificar a continuación para dar el intermedio de fórmula (15). A continuación el intermedio de fórmula (15) se puede convertir en el intermedio de fórmula (17) mediante el intermedio de fórmula (16) utilizando la bromación radical seguida por oxidación con, por ejemplo, DMSO alcalino. El intermedio (17) formado de esta manera puede hacerse reaccionar a continuación con hidrato de hidrazina para obtener el intermedio de fórmula (18) que se puede aromatizar utilizando métodos conocidos en la materia tales como oxiclورو de fósforo para dar el intermedio de fórmula (19). El intermedio de fórmula (19) se convierte en el intermedio de fórmula (21). Por ejemplo, la decloración, tal como una hidrogenación catalizada por paladio, (que produce el intermedio de fórmula (20)) seguido por la hidrólisis básica proporcionará el intermedio de fórmula (21). Los compuestos finales (1) se pueden preparar haciendo reaccionar el haluro de ácido o el anhídrido mixto o el éster activo del intermedio de fórmula (21) con una amina adecuada de fórmula ArNHR⁴, por ejemplo, utilizando condiciones básicas normalizadas tales como las conocidas en la bibliografía (por ejemplo, en presencia de hidruro de sodio en DMF o diisopropiltilamina en THF).

En otra realización, los compuestos de fórmula (1) donde Y es $-\text{CONR}^4$, T es C, W es C=O, U es N, V es NR^6 , la línea punteada [-] entre V y W en el anillo está ausente, las líneas punteadas restantes representan enlaces, $p=0$, y Ar, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^a y n son tal como se ha descrito en la descripción general, se pueden sintetizar tal como se describe en el esquema sintético general Ia.

5

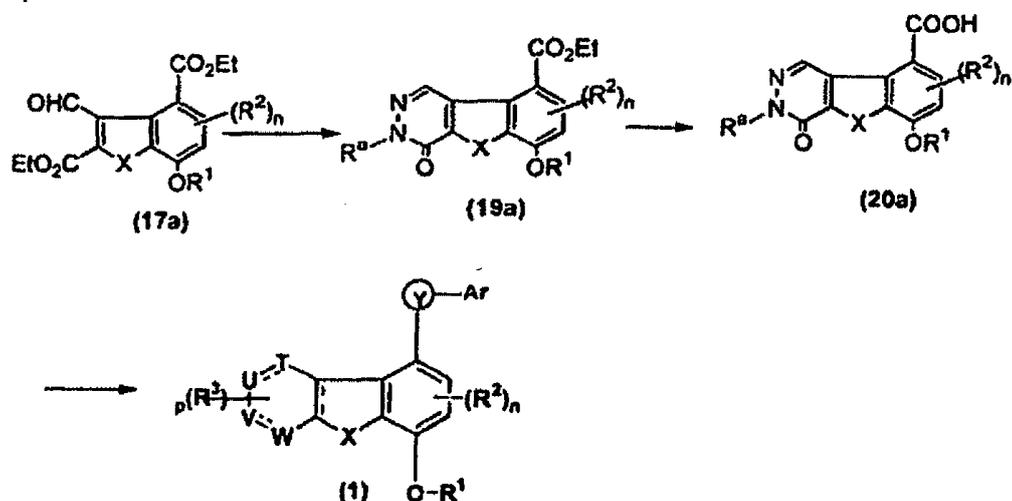
Esquema Ia:



10 En el anterior esquema, el intermedio (17a) se puede hacer reaccionar con hidrato de hidrazina para obtener el intermedio de fórmula (18a). A continuación se puede hacer reaccionar el intermedio (18a) con un compuesto de fórmula $\text{R}^a\text{-G}$ (donde G es un grupo saliente) para dar como resultado el intermedio de fórmula (19a). Se puede hidrolizar el intermedio de fórmula (19a) para dar el intermedio de fórmula (20a). El compuesto final de fórmula (1) se puede preparar haciendo reaccionar el haluro de ácido o el anhídrido mixto o el éster activo del intermedio de fórmula (20a) con una amina adecuada de fórmula ArNHR^4 , por ejemplo, utilizando condiciones básicas normalizadas tales como las conocidas en la bibliografía (por ejemplo, en presencia de hidruro de sodio en DMF o diisopropiltilamina en THF).

20 En otra realización más, los compuestos de fórmula (1) donde Y es $=\text{CONR}^4$, T es C, W es C=O, U es N, V es NR^a , la línea punteada [-] entre V y W en el anillo está ausente, las líneas punteadas restantes representan enlaces, $p=0$, y Ar, X, R^1 , R^2 , R^a y n son como se ha descrito en la descripción general, se pueden sintetizar tal como se describe en el esquema sintético Ib.

Esquema Ib:

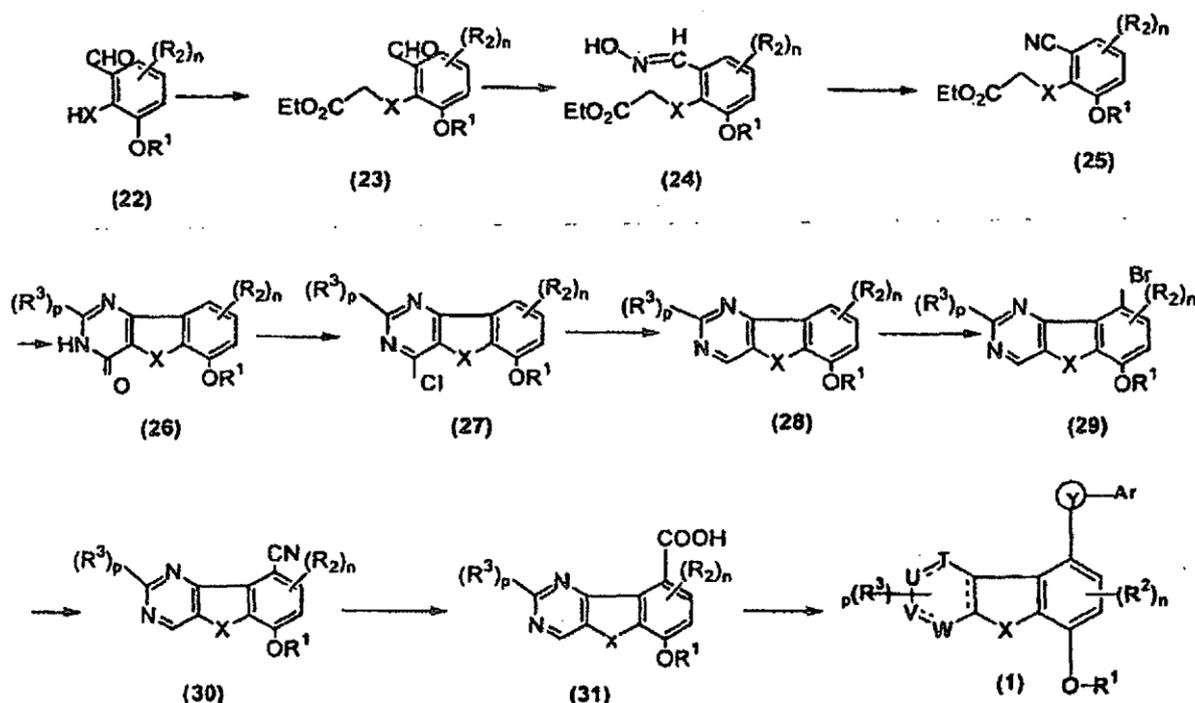


25 En el anterior esquema, el intermedio (17a) se puede hacer reaccionar con un intermedio de fórmula general $\text{NH}_2\text{-NHR}^a$ para obtener el intermedio de fórmula (19a). El intermedio de fórmula (19a) se puede hidrolizar a continuación

para dar el intermedio de fórmula (20a). Los compuestos finales de fórmula (1) se pueden preparar haciendo reaccionar el haluro de ácido o el anhídrido mixto o el éster activo del intermedio de fórmula (20a) con una amina adecuada de la fórmula ArNHR^4 , utilizando, por ejemplo, condiciones básicas normalizadas tales como las conocidas en la bibliografía (por ejemplo, en presencia de hidruro de sodio en DMF o diisopropiltilamina en THF).

En otra realización más, los compuestos deseados de fórmula (1) donde Y es $-\text{CONR}^4$, T y V son N, U y W son C, las líneas punteadas [-] en el anillo indican los enlaces, $p=0$ o 1, y Ar, X, R^1 , R^2 , R^3 , y n son tal como se ha descrito en la descripción general, se pueden sintetizar tal como se ha descrito en el esquema general II.

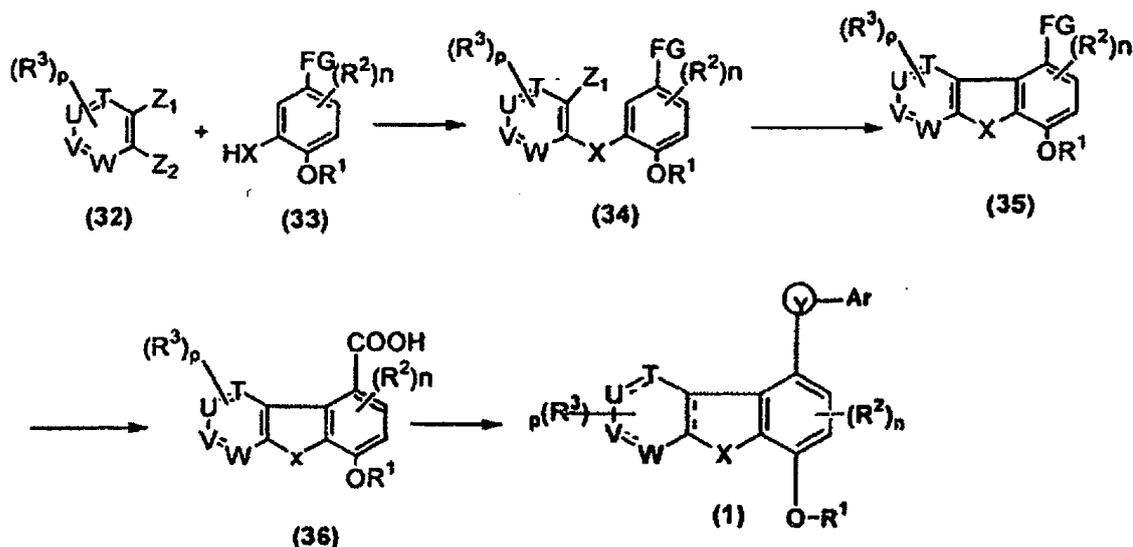
Esquema general II:



En el esquema general II anterior, un aldehído aromático adecuadamente sustituido (22) se puede convertir en el intermedio de fórmula (23), tal como haciendo reaccionar este con bromoacetato de etilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio y similar. El grupo formilo del intermedio de fórmula (23) se puede convertir a continuación en el grupo ciano utilizando un método normalizado aldehído a oxima a nitrilo mediante un intermedio de fórmula (24) para dar lugar al intermedio de fórmula (25). La ciclación, por ejemplo en presencia de una amida apropiada como formamida o acetamida puede dar lugar al intermedio de fórmula (26). Se puede convertir el intermedio de fórmula (26) en el intermedio de fórmula (28). Por ejemplo, el tratamiento del intermedio de fórmula (26) con oxiclورو de fósforo para dar el intermedio de fórmula (27) seguido por la dechloración, tal como bajo hidrogenación en presencia de paladio sobre carbono, puede dar el intermedio de fórmula (28). A continuación se puede bromar el intermedio (28), utilizando, por ejemplo, bromo en ácido acético, para dar un intermedio de fórmula (29) seguido por desplazamiento del bromuro con cianuro, utilizando, por ejemplo, cianuro de cobre en DMF, para dar el intermedio de fórmula (30). La hidrólisis, tal como con ácido sulfúrico, da como resultado el ácido carboxílico intermedio de fórmula (31). Los compuestos finales de fórmula (31) con una amina adecuada de fórmula ArNHR^4 , por ejemplo, utilizando condiciones básicas normalizadas tales como las conocidas en la bibliografía (por ejemplo, en presencia de hidruro de sodio en DMF o diisopropiltilamina en THF y similares).

En otra realización adicional, los compuestos deseados de fórmula (1) donde Y es $-\text{CONR}^4$, las líneas punteadas [-] en el anillo indican enlaces y Ar, T, U, V, W, X, R^1 , R^2 , y R^3 son tal como se ha descrito en la descripción general, pueden sintetizarse tal como se ha descrito en el esquema general sintético III.

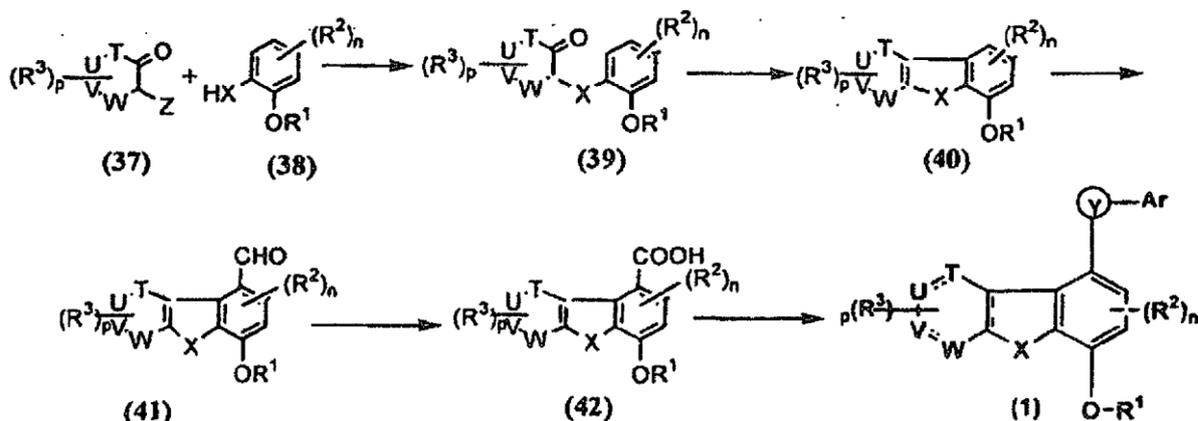
Esquema general III:



En el anterior esquema general III, el intermedio (34) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (32) (donde Z_1 es Br o I y Z_2 es F o Cl) con el compuesto de fórmula (33) (donde FG es alquilo, formilo, acetilo, ciano o éster), por ejemplo, en condiciones básicas adecuadas tales como carbonato de potasio en DMF. El intermedio de fórmula (34) puede ciclarse a continuación al intermedio de fórmula (35), por ejemplo, utilizando un catalizador de paladio o sales de níquel. El grupo funcional (FG) en el intermedio de fórmula (35) se puede convertir a continuación en el en el ácido carboxílico (si FG es alquilo, formilo o acetilo se puede oxidar a continuación o si FG es ciano o éster se puede hidrolizar a continuación para obtener el intermedio de fórmula (36). A continuación se pueden preparar los compuestos finales de fórmula (1) haciendo reaccionar el haluro de ácido o el anhídrido mixto o el éster activo del intermedio de fórmula (36) con una amina adecuada de fórmula $ArNHR^4$, utilizando, por ejemplo, condiciones básicas normalizadas tales como las conocidas en la bibliografía (por ejemplo, en presencia de hidruro de sodio en DMF o diisopropiltilamina en THF y similares)

En otra realización adicional, los compuestos deseados de fórmula (1) donde Y es $-CONR^4$, las líneas punteadas [-] entre T y U y entre V y W en el anillo están ausentes, la línea punteada en el anillo central representa un enlace, y Ar, T, U, V, W, X, R^1 , R^2 , y R^3 son tal como se ha descrito en la descripción general, se pueden sintetizar tal como se ha descrito en el esquema sintético general IV.

Esquema general IV

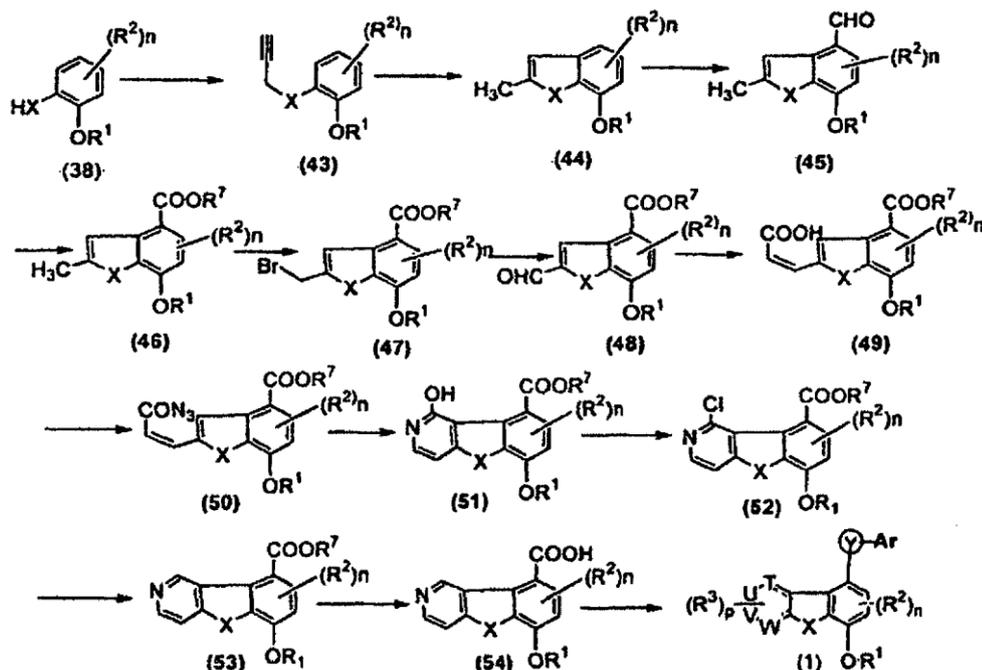


En el anterior esquema, se puede sintetizar el intermedio de fórmula (39) haciendo reaccionar el intermedio adecuadamente sustituido o no sustituido de fórmula (37) (donde Z es un halógeno) con un anillo intermedio de fórmula (38) adecuadamente sustituido, por ejemplo, en las condiciones básicas adecuadas tales como carbonato de potasio en DMF. Se puede ciclar el intermedio (39), por ejemplo, en condiciones ácidas normalizadas tales como con ácido polifosfórico o ácido metanosulfónico, para dar el intermedio de fórmula (40) que se puede formular adicionalmente, por ejemplo, utilizando métodos normalizados de la bibliografía tales como éter de diclorometilmetilo en presencia de un ácido de Lewis (tal como cloruro de estaño), para dar el intermedio de fórmula (41). A

continuación se puede oxidar el grupo formilo del intermedio de fórmula (41) a un ácido carboxílico para obtener el intermedio de fórmula (42). A continuación se pueden preparar los compuestos de fórmula (1) haciendo reaccionar el haluro de ácido del anhídrido mixto del éster activo del intermedio de fórmula (42) con una amina adecuada de fórmula ArNHR^4 , por ejemplo, utilizando condiciones básicas normalizadas tales como las conocidas en la bibliografía (por ejemplo, en presencia de hidruro de sodio en DMF o diisopropiletilamina en THF y similares).

En otra realización más, los compuestos deseados de fórmula (1) donde Y es $-\text{CONR}^4$, U es N, T, V, y W son C, las líneas punteadas [-] en el anillo indican enlaces, $p=0$ o 1, y Ar, X, R^1 , R^2 , R^3 , y n son como se ha descrito en la descripción general, se pueden sintetizar tal como se describe en el esquema general V.

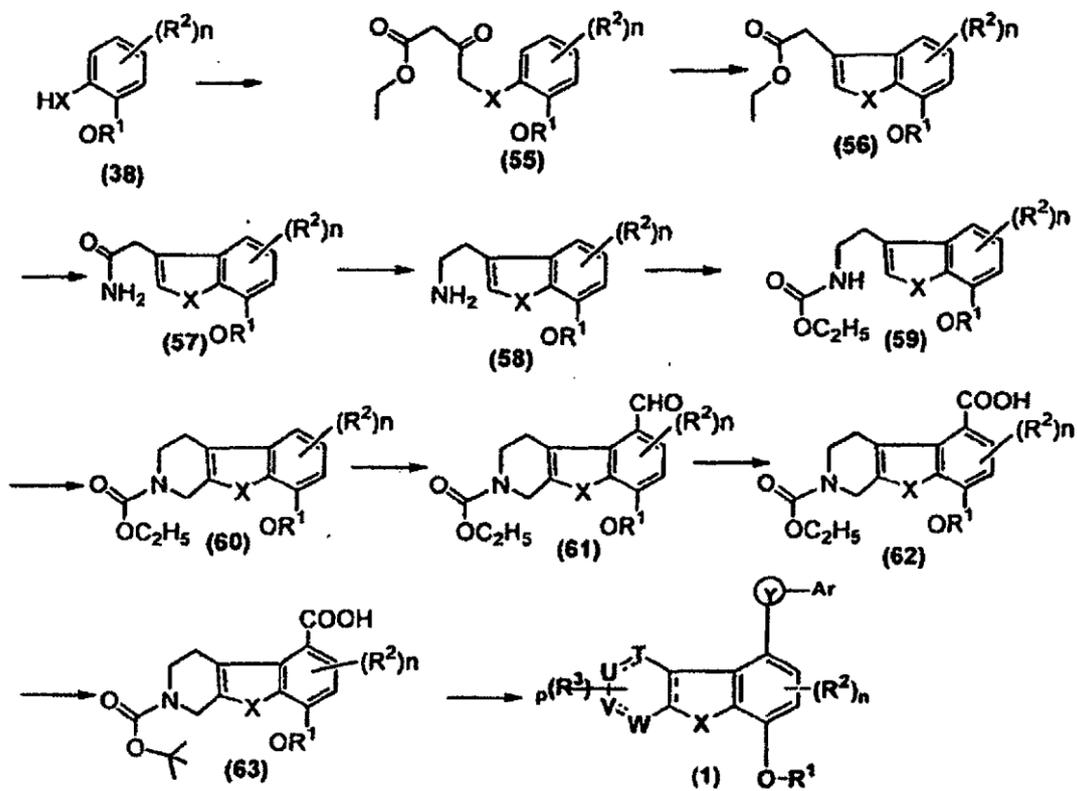
Esquema general V:



En el anterior esquema V, el intermedio (43) se puede sintetizar haciendo reaccionar el intermedio de fórmula (38) y bromuro de propargilo, por ejemplo, en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio. El intermedio de fórmula (43) puede someterse a ciclación, tal como en presencia de fluoruro de cesio, para dar como resultado el intermedio (44). Se pueden formar el intermedio (45) mediante formilación del intermedio (44) tal como con éter de diclorometilmetilo en presencia de cloruro de estaño (IV). Se puede oxidar el intermedio (45), tal como con un agente oxidante (por ejemplo, clorito de sodio, permanganato de potasio, o peróxido de hidrógeno), seguido por esterificación para dar como resultado el intermedio de fórmula (46), donde R^7 es alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o arilalquilo sustituido o no sustituido. El intermedio de fórmula (48) se puede obtener además por bromación del intermedio de fórmula (46) tal como con NBS, para dar como resultado el intermedio de fórmula (47), seguido por desbromación oxidativa, tal como con dimetilsulfóxido en presencia de una base tal como carbonato de sodio. El intermedio (48) se puede convertir en el intermedio de fórmula (49), tal como con ácido malónico en presencia de una base tal como piperidina. El azido intermedio de fórmula (50) se puede obtener mediante tratamiento del intermedio (49) con, por ejemplo, cloroformiato de etilo seguido por azida de sodio. El azido intermedio (50) se puede ciclar, por ejemplo, a una temperatura de 180°C o más, para proporcionar el intermedio de fórmula (51). El intermedio (51) se puede convertir, por ejemplo, mediante tratamiento con oxicluro de fosforo para formar el intermedio de fórmula (52). La dechloración reductora del intermedio (52), por ejemplo, con Pd/C o níquel Raney, da como resultado el intermedio (53). La hidrólisis del intermedio de fórmula (53), por ejemplo, en presencia de una base como hidróxido de sodio y similares, proporciona el intermedio de fórmula (54). Los compuestos finales de fórmula (1) se pueden preparar haciendo reaccionar el haluro de ácido o el anhídrido mixto o el éster activo del intermedio de fórmula (54) con una amina adecuada de fórmula ArNHR^4 , por ejemplo, utilizando condiciones básicas normalizadas tales como las conocidas en la bibliografía (por ejemplo, en presencia de hidruro de sodio en DMF o diisopropiletilamina en THF y similares).

En otra realización más, los compuestos deseados de fórmula (1) donde Y es $-\text{CONR}^4$, V es $-\text{NR}^a$, T, U, y W son C, las líneas punteadas [---] entre T y U y entre V y W en el anillo están ausentes, la línea punteada restante representa un enlace, $p=0$ o 1, y Ar, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^a y n son como se han descrito en la descripción general, se pueden sintetizar tal como se describe en el esquema general VI.

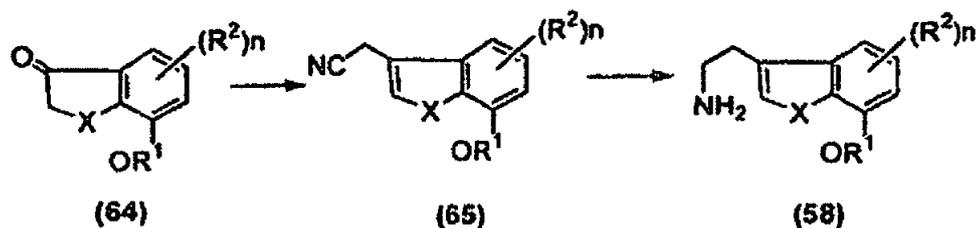
Esquema general VI



En el anterior esquema VI, el intermedio (55) se puede sintetizar haciendo reaccionar el intermedio de fórmula (38) con 4-cloroetilacetato, por ejemplo, en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio. Se puede ciclar el intermedio (55), tal como en presencia de ácido polifosfórico o ácido sulfúrico, para dar como resultado el intermedio de fórmula (56). Se puede convertir este intermedio en la amida intermedia de fórmula (57), por ejemplo, con amoníaco (tal como en metanol). La reducción de la amida intermedia de fórmula (57) utilizando agentes reductores tales como borano en THF o hidruro de aluminio litio proporciona la amina intermedia de fórmula (58). Se puede obtener el intermedio de fórmula (60) tratando la amina intermedia (58), por ejemplo, con cloroformiato de etilo, para formar el intermedio de fórmula (59) seguido por ciclación, por ejemplo, en presencia de formaldehído y un catalizador ácido tal como ácido p-toluenosulfónico. Se puede formular el intermedio (60), por ejemplo, utilizando condiciones normalizadas tales como éter de diclorometilmetilo en presencia de cloruro de estaño (IV), para obtener el intermedio de fórmula (61). Se puede oxidar el intermedio (61), por ejemplo, con un agente oxidante tal como clorito de sodio, permanganato de potasio o peróxido de hidrógeno, para formar el intermedio de fórmula (62). La parte del carbamato de etilo del intermedio (62) se puede convertir en carbamato de t-butilo, por ejemplo, mediante hidrólisis básica seguida por el tratamiento con, por ejemplo, anhídrido BOC, para obtener el intermedio de fórmula (63). Los compuestos finales de fórmula (1) se pueden preparar haciendo reaccionar el haluro de ácido del anhídrido mixto o el éster activo del intermedio de fórmula (63) con una amina adecuada de fórmula ArNHR^4 , por ejemplo, utilizando condiciones básicas normalizadas tales como las conocidas en la bibliografía (por ejemplo, en presencia de hidruro de sodio en DMF o diisopropiletilamina en THF y similar).

En otra realización más, el intermedio (58) se puede sintetizar tal como se describe en el esquema general VIA.

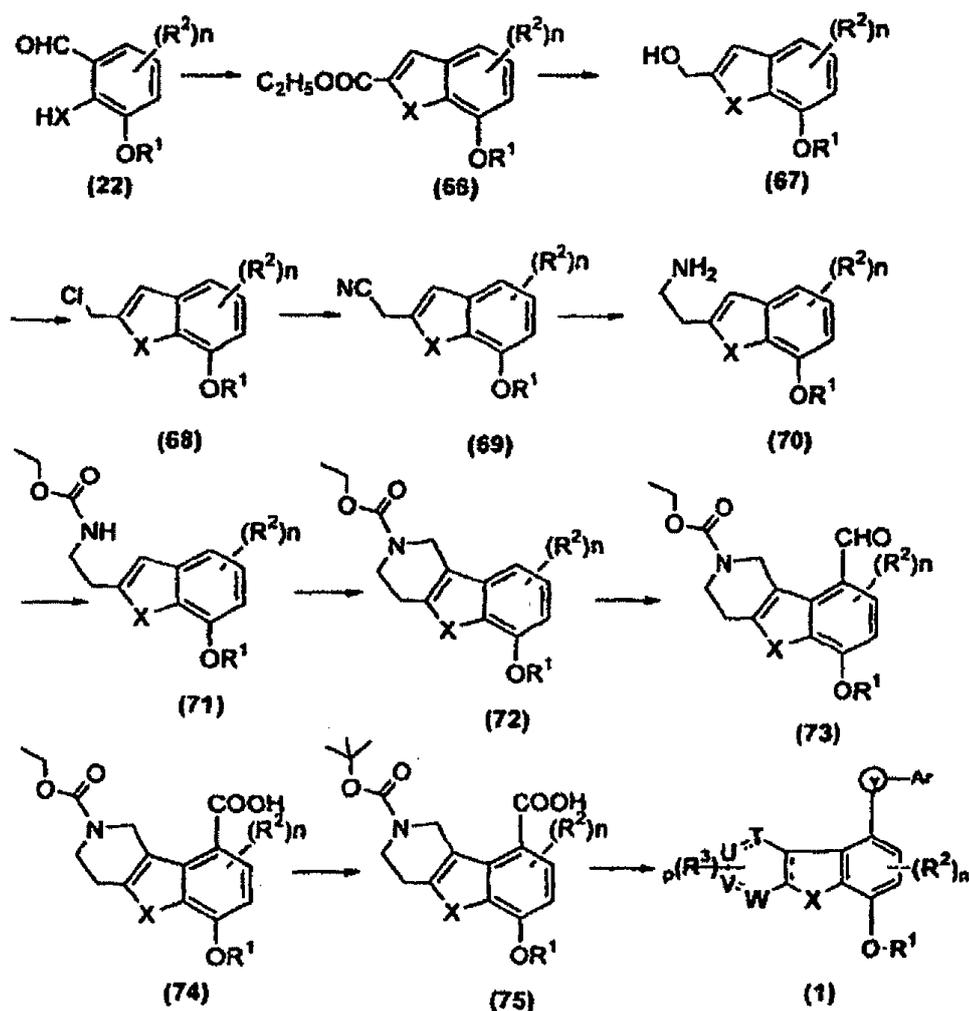
Esquema general VIA:



En el anterior esquema VIA, el tratamiento del intermedio (64) con, por ejemplo, ácido cianoacético en presencia de acetato de amonio puede proporcionar el nitrilo intermedio (65) que en la reducción con un agente reductor, tal como hidruro de aluminio y litio, borano, o hidrogenación de Pd/C, puede proporcionar el amino intermedio (58). El intermedio (58) puede a continuación convertirse en los compuestos de fórmula (1) mediante el método descrito en el esquema VI.

En otra realización más, los compuestos deseados de fórmula (1), donde Y es $-\text{CONR}^4$, U es $-\text{NR}^a$, T = V = W es C, las líneas punteadas [-] entre T y U y entre V y W en el anillo están ausentes, la línea punteada restante es un enlace, $p=0$ o 1, y Ar, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^a y n son como se han descrito en la descripción general, se pueden sintetizar tal como se describe en el esquema general VII.

Esquema general VII:



En el anterior esquema VII, el tratamiento del intermedio de aldehído aromático de fórmula (22) con, por ejemplo, bromoacetato de etilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio, puede proporcionar el intermedio de fórmula (66) que tras la reducción con un agente reductor, tal como hidruro de aluminio litio, borano, o Pd/C, puede proporcionar el alcohol intermedio de fórmula (67). A continuación, el intermedio (67) se puede convertir en el nitrilo intermedio de fórmula (69) mediante el cloruro intermedio de fórmula (68) mediante su tratamiento con un agente clorante, tal como cloruro de metanosulfonilo en trietilamina o cloruro de tionilo, seguido por el tratamiento con un agente cianurante, tal como cianuro de sodio. El nitrilo intermedio (69) puede reducirse adicionalmente al amino intermedio de fórmula (70) con un agente reductor, tal como hidruro de aluminio y litio, borano, o hidrogenación con Pd/C. Se puede obtener el intermedio tricíclico de fórmula (72) tratando la amina intermedia de fórmula (70) con, por ejemplo, cloroformiato de etilo para formar el intermedio de fórmula (71) seguido por ciclación, por ejemplo, en presencia de formaldehído y un catalizador ácido tal como ácido p-toluenosulfónico. El intermedio (72) se puede formular, por ejemplo, utilizando condiciones normalizadas tales como éter de diclorometilmetilo en presencia de cloruro de estaño (IV) para obtener el intermedio de fórmula (73). Se puede oxidar el intermedio (73) con un agente oxidante, tal como clorito de sodio, permanganato de potasio, o peróxido de hidrógeno, para formar el ácido

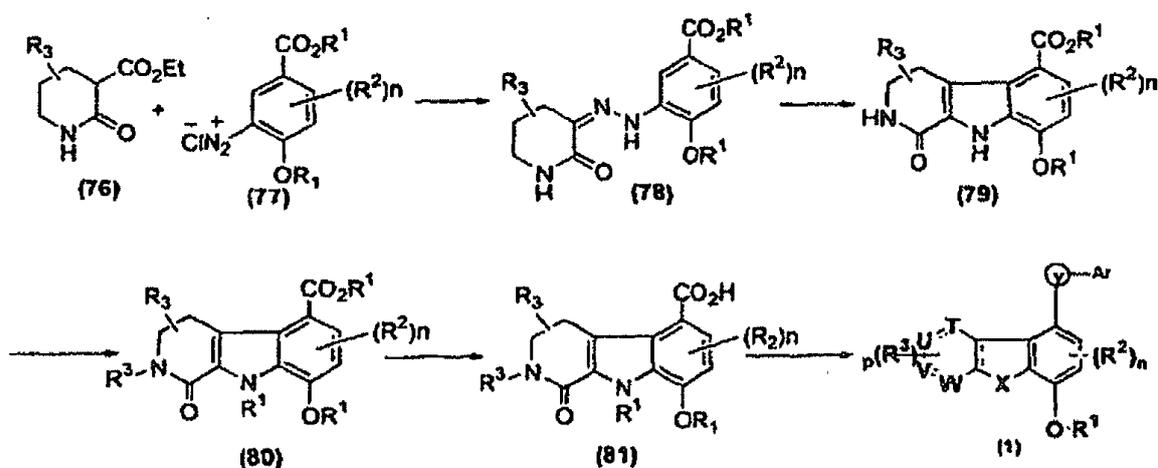
intermedio de fórmula (74). La parte del carbamato de etilo del intermedio (74) se puede convertir en el carbamato de t-butilo mediante, por ejemplo, hidrólisis básica seguida por tratamiento con anhídrido BOC para obtener el intermedio de fórmula (75). Se pueden preparar los compuesto finales de fórmula (1) haciendo reaccionar el haluro de ácido o el anhídrido mixto o el éster activo del intermedio de fórmula (75) con una amina adecuada de fórmula ArNHR^4 , utilizando, por ejemplo, condiciones básicas normalizadas, tales como las conocidas en la bibliografía (por ejemplo, en presencia de hidruro de sodio en DMF o diisopropiletilamina en THF y similares).

5

10

En otra realización adicional, los compuestos deseados de fórmula (1) donde Y es $-\text{CONR}^4$ es $-\text{NR}^a$, W es $-\text{C}(=\text{O})$, T y U son C, las líneas punteadas [---] entre T y U y entre V y W en el anillo están ausentes, el resto de líneas punteadas representa un enlace, $p=0$ o 1, y Ar, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^a y n son como se ha descrito en la descripción general, pueden sintetizarse tal como se describe en el esquema general VIII.

Esquema general VIII:



15

20

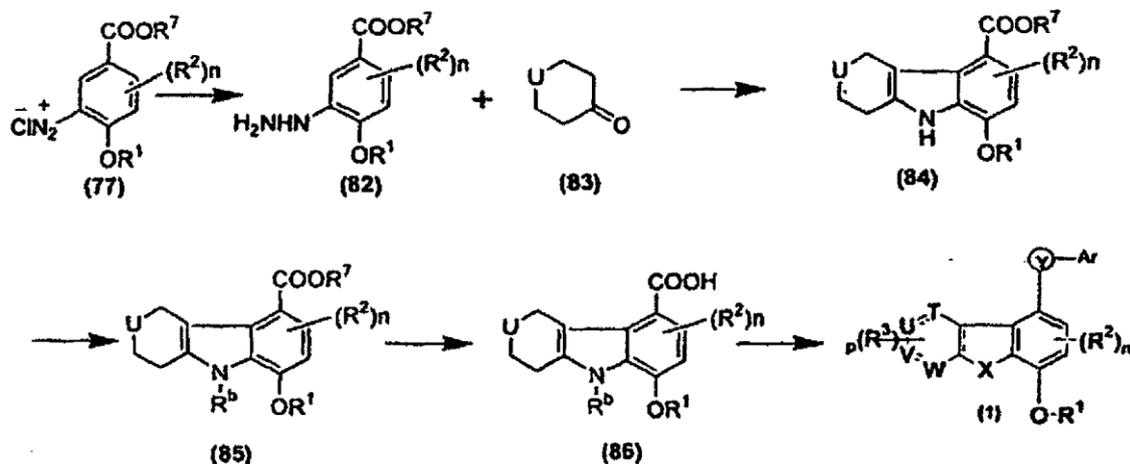
25

En el anterior esquema VIII, el intermedio de fórmula (76) cuando se hace reaccionar con el intermedio de fórmula (77) puede proporcionar el intermedio de fórmula (78) que en ciclación catalizada ácida puede proporcionar el intermedio de fórmula (79). La reacción del intermedio (79) con un intermedio de fórmula $\text{R}^a\text{-G}$ donde G es un grupo saliente (por ejemplo $\text{R}^a\text{-G}$ puede ser un haluro de alquilo (por ejemplo, yodometano, bromuro de etilo y similar)), en presencia de una base (tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio) forma el intermedio de fórmula (80). La hidrólisis del intermedio (80), por ejemplo, en presencia de una base, tal como hidróxido de sodio, proporciona el ácido intermedio de fórmula (81). Se pueden preparar los compuestos finales de fórmula (1) haciendo reaccionar el haluro de ácido o el anhídrido mixto o el éster activo del intermedio (81) con una amina adecuada de fórmula ArNHR^4 , por ejemplo, utilizando condiciones básicas normalizadas tales como las conocidas en la bibliografía (por ejemplo, en presencia de hidruro de sodio en DMF o diisopropiletilamina en THF y similares).

30

En otra realización más, los compuestos deseados de fórmula (1) donde Y es $-\text{CONR}^4$, U es $-\text{NR}^a$, $\text{S}(\text{O})_m$, u O, T, V, y W son C, las líneas punteadas [---] entre T y U y entre V y W en el anillo están ausentes, la línea punteada restante representa un enlace, $p=0$, X es NR^b , y Ar, R^1 , R^2 , R^3 , R^b y n son como se han descrito en la descripción general, se pueden sintetizar tal como se ha descrito en el esquema general IX.

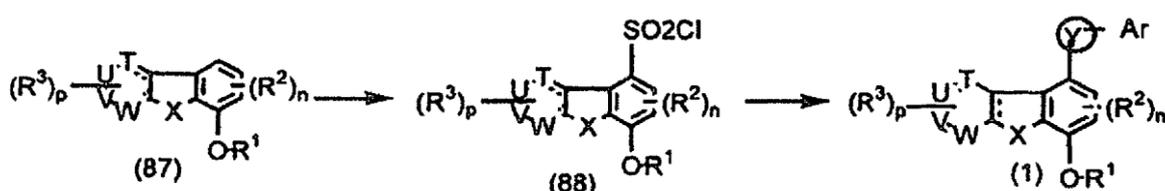
Esquema general IX:



5 En el anterior esquema IX, el intermedio de fórmula (82) se puede obtener mediante reducción del intermedio de fórmula (77), donde R⁷ es un alquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido o arilalquilo sustituido. A continuación se puede tratar el intermedio (82) con el intermedio de fórmula (83) (donde U = NR^a, S(O)_m o, O) que experimentará la ciclación del indol de Fischer para proporcionar el intermedio de fórmula (84). La reacción del intermedio (84) con un intermedio de fórmula R^b-G donde G es un grupo saliente (por ejemplo R^b-G puede ser un haluro de alquilo (por ejemplo, yodometano, bromuro de etilo y similares)) en presencia de una base (tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio) para proporcionar el intermedio de fórmula (85). La hidrólisis del intermedio (85), por ejemplo, en presencia de una base tal como hidróxido de sodio, proporciona el ácido intermedio de fórmula (86). Los compuestos finales de fórmula (1) se pueden preparar haciendo reaccionar el haluro de ácido o el anhídrido mixto o el éster activo del intermedio (86) con una amina adecuada de fórmula ArNHR⁴, por ejemplo, utilizando condiciones básicas normalizadas tales como las conocidas en la bibliografía (por ejemplo, en presencia de hidruro de sodio en DMF o diisopropiletilamina en THF y similares).

En otra realización más, los compuestos deseados de fórmula (1) donde Y es SO₂NR⁴ y Ar, T, U, V, W, X, R¹, R^a, y R³ son como se ha descrito en la descripción general, las líneas punteadas [---] en los anillos representan enlaces, p=0, y n = 0-2, se pueden sintetizar tal como se describe en el esquema sintético siguiente.

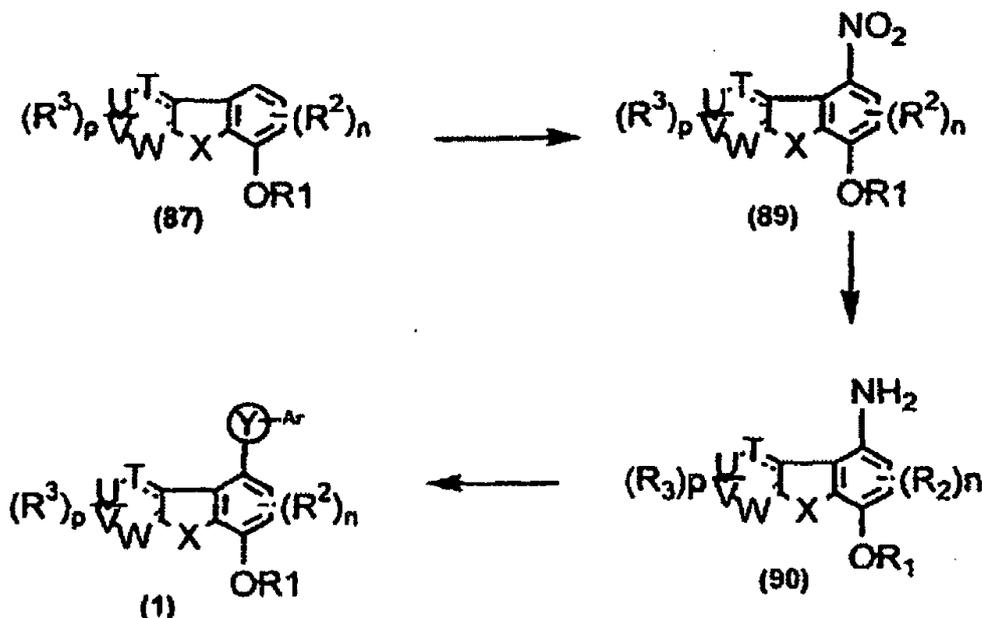
Esquema X



25 En el anterior esquema X, el intermedio de fórmula (87) donde T, U, V, W, R¹, R², R³, n y p son análogos a como se ha definido anteriormente, se puede convertir en el intermedio de fórmula (88), por ejemplo, con ácido clorosulfónico. Los compuestos finales de fórmula (1) se pueden preparar haciendo reaccionar el intermedio de fórmula (88) con una amina adecuada de fórmula ArNHR⁴, por ejemplo, utilizando condiciones básicas normalizadas tales como las conocidas en la bibliografía (por ejemplo, en presencia de hidruro de sodio en DMF o diisopropiletilamina en THF y similares).

En otra realización adicional, los compuestos de fórmula (1) donde Y es -NR⁴SO₂ o -NR⁴CO y Ar, T, U, V, W, X, R¹, R², y R³ son como se ha descrito en la descripción general, las líneas punteadas [---] en los anillos representan enlaces, p=0, y n = 0-2, se pueden sintetizar utilizando el método descrito en el esquema XI.

Esquema XI



En el anterior esquema XI, el intermedio de fórmula (87), donde T, U, V, W, R^1 , R^2 , R^3 , n y p son análogos a los que se han definido anteriormente, se pueden convertir en el intermedio de fórmula (89) en el tratamiento con una mezcla nitrante tal como por ejemplo HNO_3/H_2SO_4 . El intermedio de fórmula (89) se puede reducir a continuación con un agente reductor adecuado tal como $H_2/Pd/C$ o Raney-Ni/ NH_2NH_2) para proporcionar el intermedio de fórmula (90). Los compuestos finales de fórmula (1) se pueden preparar haciendo reaccionar el intermedio de fórmula (90) con un intermedio adecuado de fórmula $ArSO_2Cl$ o $ArCOCl$ por ejemplo, utilizando condiciones básicas normalizadas tales como las conocidas en la bibliografía (por ejemplo, en presencia de hidruro de sodio en DMF o diisopropilamina en THF y similares).

Los compuestos deseados de fórmula (1) obtenidos mediante cualquiera de los esquemas anteriormente mencionados se pueden convertir a continuación en sus sales y/o N-óxidos y, si se desea, las sales de los compuestos de fórmula (1) obtenidos se convierten a continuación en los compuestos libres. La n-oxidación se puede llevar a cabo de cualquier manera conocida en la materia, por ejemplo, con la ayuda de ácido m-cloroperoxisbenzoico en diclorometano a temperatura ambiente.

Las sustancias de acuerdo con la invención se pueden aislar y purificar mediante cualquier método conocido en la materia, por ejemplo, eliminando el disolvente mediante destilación a vacío y recristalizando el residuo obtenido en un disolvente adecuado o sometiendo este a uno de los métodos de purificación personalizados, tales como cromatografía en columna sobre un material de soporte adecuado.

Se pueden obtener sales disolviendo el compuesto libre en un disolvente adecuado, por ejemplo, en un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular (por ejemplo, etanol, isopropanol) que contiene el ácido o base deseado, o al cual se añade a continuación el ácido o base deseado. Se pueden obtener las sales filtrando, volviendo a precipitar, precipitando con un no disolvente para la sal de adición o evaporando el disolvente. Las sales obtenidas se pueden convertir mediante basificación o acidificación en los compuestos libres que, a la vez, se pueden convertir en sales.

El disolvente clorado que se puede emplear se puede seleccionar a partir de diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono y similares. Los disolventes aromáticos que se pueden emplear se pueden seleccionar entre benceno y tolueno. Los disolventes alcohólicos que se pueden emplear se pueden seleccionar entre metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, *tert*-butanol y similares.

En general, los compuestos preparados en los anteriores métodos descritos se pueden obtener en forma pura utilizando técnicas conocidas tales como la cristalización utilizando disolventes tales como pentano, dietil éter, isopropil éter, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetona, metanol, etanol, isopropanol, agua o sus combinaciones, o cromatografía en columna utilizando alúmina o gel de sílice y eluyendo la columna con disolventes tales como hexano, éter de petróleo (éter pet.), cloroformo, acetato de etilo, acetona, metanol o sus combinaciones.

Se pueden preparar diferentes polimorfos de un compuesto de fórmula (1) que forma parte de esta invención mediante cristalización del compuesto de fórmula (1) en condiciones diferentes. Por ejemplo, utilizando diferentes

disolventes comúnmente utilizados o sus mezclas para la recristalización; cristalizaciones a diferentes temperaturas, diversos modos de enfriamiento, que varían desde enfriamiento muy rápido a enfriamiento muy lento durante las cristalizaciones. Se pueden obtener también polimorfos mediante calentamiento o fusión del compuesto seguido por enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos se puede determinar mediante espectroscopía de RMN de sonda sólida, espectroscopía de IR, calorimetría de barrido diferencial, difracción de rayos X en polvo u otras técnicas.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (1) (incluyendo los derivados, análogos, formas tautómeras, estereoisómeros, polimorfos, enantiómeros, y diastereómeros) y sus sales farmacéuticamente aceptables (y los solvatos farmacéuticamente aceptables) en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de formas de dosificación unitarias, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, disoluciones, y suspensiones y similares. Las composiciones farmacéuticas pueden contener vehículos o diluyentes sólidos o líquidos adecuados, o pueden estar en un medio estéril adecuado para formar disoluciones o suspensiones inyectables. Para la administración oral, los compuestos de fórmula (1) se pueden combinar con un sólido, vehículo o diluyente líquido adecuados para formar cápsulas, comprimidos, polvos, jarabes, disoluciones, suspensiones o similares. Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener componentes adicionales tales como aromatizantes, edulcorantes, excipientes y similares. Para la administración parenteral, los compuestos de la fórmula (1) se pueden combinar con medios acuosos u orgánicos estériles para formar disoluciones o suspensiones inyectables. Por ejemplo, se pueden usar disoluciones en aceite de sésamo o cacahuete, propilenglicol acuoso y similares así como disoluciones acuosas de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables solubles en agua o sales con una base de los compuestos de fórmula (1). Las disoluciones inyectables preparadas de esta manera se pueden administrar de forma intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, o intramuscular.

Los compuestos se pueden administrar también mediante inhalación cuando está prevista su aplicación en el tracto respiratorio. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (1) se puede administrar mediante inhalación respiratoria en forma de un aerosol a presión. Se prefiere micronizar el compuesto de Fórmula (1) después que se haya homogeneizado, por ejemplo, en lactosa, glucosa, ácidos grasos superiores, sal sódica del ácido dioctilsulfosuccínico o, de forma más preferible, en carboximetilcelulosa, con el fin de conseguir un tamaño de micropartículas de 5 μm o menos para la mayoría de partículas. Para la formulación de inhalación, el aerosol se puede mezclar con un gas o un propelente líquido para dispensar la sustancia activa. Se puede utilizar un inhalador o atomizador o nebulizador. Dichos dispositivos son conocidos. Véase, por ejemplo., Newman y col., Thorax, 1985, 40: 61-676 y Berenberg, M., J. Asthma USA, 1985, 22: 87-92. Se puede utilizar también un nebulizador Bird. Véanse también las patentes de los Estados Unidos N^{os} 6.402.733; 6.273.086; y 6.228.346. El compuesto de la estructura (1) para inhalación se puede formular preferiblemente en la forma de un polvo seco con partículas micronizadas. Los compuestos de la invención se pueden utilizar también en un inhalador de dosis medida utilizando los métodos dados en la Patente de los Estados Unidos 6.131.566.

Además de los compuestos de fórmula (1) las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener también o se pueden administrar de forma simultánea con uno o más agentes terapéuticos conocidos.

Se divulgan también métodos de tratamiento

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención se pueden utilizar para el tratamiento de trastornos alérgicos.

Los compuestos de fórmula (1) regulan por defecto o inhiben la producción de TNF- α ya que se trata de inhibidores de PDE4 y por tanto son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades alérgicas e inflamatorias que incluyen asma, bronquitis crónica, dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis primaveral, granuloma eosinófilo, psoriasis, artritis reumatoide, choque séptico, diabetes, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lesión por reperusión del miocardio y el cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico y síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos. Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Se divulga también un método para tratar una enfermedad, trastorno o dolencia inflamatoria caracterizado por o asociado con una respuesta inmune inflamatoria indeseable, o una enfermedad o dolencia inducida por o asociada con una secreción excesiva de TNF- α y PDE-4 en un sujeto necesitado del mismo administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PDE-4 o una composición farmacéutica de la presente invención.

Se divulga también un método para tratar una dolencia inflamatoria o un trastorno inmune en un sujeto que lo necesita administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una composición farmacéutica de la presente invención. Las dolencias inflamatorias y los trastornos inmunes que se pueden tratar con los inhibidores de PDE-4 de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, asma, asma bronquial enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, granuloma eosinófilo, nefritis, artritis reumatoide, fibrosis quística, bronquitis crónica, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, psoriasis, urticaria, conjuntivitis primaveral en adulto, síndrome de insuficiencia respiratoria, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, uveítis, conjuntivitis alérgica, dolencias inflamatorias del intestino, colitis ulcerosa, eczema, dermatitis atópica e inflamación crónica. Las dolencias inflamatorias preferidas incluyen, pero no se limitan a, dolencias inflamatorias alérgicas.

Se prefieren más las dolencias inflamatorias y los trastornos inmunes seleccionados entre dolencias inflamatorias y trastornos inmunes de los pulmones, articulaciones, ojos, intestinos, piel o corazón.

5 Se prefieren además las dolencias inflamatorias escogidas entre asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Se divulga también un método para detener la inflamación en un órgano o tejido afectado administrando al órgano o tejido una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PDE-4 o una composición farmacéutica de la presente invención.

10 Se divulga también un método para tratar una enfermedad del sistema nervioso central en un sujeto necesitado del mismo administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PDE-4 o una composición farmacéutica de la presente invención.

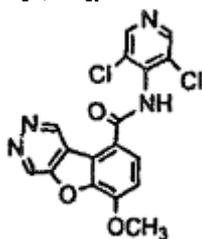
15 Las enfermedades del sistema nervioso central que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, depresión, amnesia, demencia, enfermedad de Alzheimer, insuficiencia cardíaca, choque y enfermedad cerebrovascular.

20 Se divulga también un método para tratar la diabetes resistente a la insulina en un sujeto necesitado del mismo administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PDE-4 o una composición farmacéutica de la presente invención.

Los siguientes ejemplos son de naturaleza ilustrativa y en forma alguna restringen al alcance real de la invención.

25 Ejemplo 1

N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-metoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxamida



30 Etapa 1: 2-(2-metoxifenoxi)-3-oxobutanoato de etilo:

Una mezcla de guayacol (20,0 g, 186,9 mmol) e hidróxido de sodio (8,9 g, 224,4 mmol) en benceno (300 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 3-4 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadió acetoacetato de 2-cloroetilo (37 g, 224,4 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se acidificó con HCl diluido y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x100 ml) y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras concentrar el extracto orgánico, la masa cruda se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo. Se obtuvieron 15,0 g de producto puro como un aceite amarillo claro.

35 IR (KBr): 3067, 2983, 2942, 2839, 2839, 1750, 1730, 1660, 1593, 1500, 1457, 1259, 1206, 1178, 1114, 1092, 1026, 750 cm⁻¹

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (t, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,22 (q, 2H), 5,022 (s, 1H), 6,84-7,08 (m, 4H).

45 Etapa 2: 7-metoxi-3-metitenzo[b]furan-2-carboxilato de etilo.

El 2-(2-metoxifenoxi)-3-oxobutanoato de etilo (12,0 g, 47,8 mmol) se añadió gota a gota al ácido polifosfórico a 80-90°C con agitación. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió hielo (250 g) a la masa de reacción. La masa orgánica se extrajo con diclorometano (3x100 ml). Las fases orgánicas

combinadas se lavaron con agua (3x100 ml), a continuación con salmuera (100 ml) y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras concentrar el volumen orgánico, se obtuvo un sólido de color marrón (8,5 g).

IR (KBr): 3078, 3061, 3002, 2978, 2931, 2908, 1719, 1586, 1500, 1397, 1384, 1306, 1280, 1182, 1164, 1154, 1047, 1020, 853, 789, 741 cm^{-1} .

5 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,34 (t, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,36 (q, 2H), 7,12 (dd, 1H, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 7,31 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,34 (dd, 1H, $J = 7,8, 1,2$ Hz).

10 Etapa 3: 4-formil-7-metoxi-3-metilbenzo[b]furan-2-carboxilato de etilo.

La disolución de 7-metoxi-3-metilbenzo[b]furan-2-carboxilato de etilo (5,0 g, 21,3 mmol) en diclorometano (50 ml) se enfrió a $-10-0^\circ\text{C}$. Se añadió cloruro de estaño(IV) (11,3 g, 42,7 mmol) de una vez a la mezcla de reacción a $-10-0^\circ\text{C}$. A continuación, se añadió diclorometil metil éter (3,6 g, 31,95 mmol) gota a gota a la misma temperatura. Se añadió agua (200 ml) a la mezcla de reacción, y el diclorometano se eliminó por destilación a vacío. El sólido obtenido se filtró y se secó por succión. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo. Se obtuvieron 3,3 g de producto puro como un sólido amarillo claro.

15 IR (KBr): 3051, 2986, 2968, 2937, 2866, 1707, 1680, 1609, 1573, 1463, 1367, 1337, 1287, 1294, 1264, 1166, 1083, 1045, 938, 783 cm^{-1} .

20 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,60 (t, 3H), 2,83 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 4,40 (q, 2H), 7,33 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,95 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 10,23 (s, 1H).

25 Etapa 4: Ácido 2-etoxicarbonil-7-metoxi-3-metilbenzo[b]furan-4-carboxílico

La disolución de 4-formil-7-metoxi-3-metilbenzo[b]furan-2-carboxilato de etilo (3,0 g, 11,4 mmol) en acetona (30 ml) se enfrió a $10-20^\circ\text{C}$. Se añadió ácido sulfámico (1,55 g, 17,1 mmol) de una vez a la mezcla de reacción a $10-20^\circ\text{C}$. A continuación, una disolución de clorito de sodio (1,6 g, 17,1 mmol) en agua (10 ml) se añadió gota a gota a la misma temperatura. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción. Se eliminó la acetona por destilación a vacío. El sólido obtenido se filtró y se secó por succión. Se obtuvo un sólido de color amarillo (3,0 g).

30 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,34 (t, 3H), 2,69 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,38 (q, 2H), 7,18 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,82 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 12,9 (s, 1H).

35 Etapa 5: 2-etil-4-metil-7-metoxi-3-metilbenzo[b]furan-2,4-dicarboxilato.

Una mezcla de ácido 2-etoxicarbonil-7-metoxi-3-metilbenzo[b]furan-4-carboxílico (3,0 g, 10,79 mmol) y carbonato de potasio (7,4 g, 54,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se calentó a temperatura de reflujo a $80-90^\circ\text{C}$. A continuación se añadió sulfato de dimetilo (4,06 g, 32,3 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción a $80-90^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (300 ml) a la mezcla de reacción, y se acidificó con HCl diluido. El precipitado obtenido se filtró y se secó en el horno. Se obtuvo un sólido de color amarillo (2,8 g).

40 IR (KBr): 2978, 2937, 1702, 1615, 1573, 1441, 1432, 1342, 1297, 1266, 1240, 1177, 1129, 1083, 1043, 1012, 930, 850, 781 cm^{-1} .

45 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,35 (t, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,38 (q, 2H), 7,20 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,83 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz).

50 Etapa 6: 2-etil-4-metil-7-metoxi-3-metilbenzo[b]furan-2,4-dicarboxilato.

Una mezcla de 2-etil-4-metil-7-metoxi-3-metilbenzo[b]furan-2,4-dicarboxilato (2,80 g, 9,5 mmol), n-bromo succinimida (2,04 g, 1,1 mmol) y peróxido de benzoilo (0,45 g, 1,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se calentó a temperatura de reflujo a $80-90^\circ\text{C}$. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción. La masa orgánica se extrajo con diclorometano (3x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x50 ml), a continuación con salmuera (100 ml) y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras concentrar el volumen orgánico, se obtuvieron 3,2 g de sólido de color marrón.

55 IR (KBr): 3076, 2984, 2957, 2852, 1727, 1711, 1617, 1574, 1426, 1373, 1272, 1297, 1228, 1193, 1142, 1023, 920, 774, 657 cm^{-1} .

60 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,37 (t, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,46 (q, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,28 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,93 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz).

65 Etapa 7: 2-etil-4-metil-3-formil-7-metoxilbenzo[b]furan-2,4-dicarboxilato

Una mezcla de yoduro de potasio (1,71g, 10,3 mmol), y carbonato de sodio (1,82 g, 1,7.2 mmol) en dimetil sulfóxido (20 ml) se calentó a $80-90^\circ\text{C}$ bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación 2-etil-4-metil-3-bromometil-7-

metoxibenzo[b]furan-2,4-dicarboxilato (3.2g, 8,6 mmol) se añadió de una vez a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (200 ml) a la mezcla de reacción. La masa orgánica se extrajo con diclorometano (3x100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x100 ml), a continuación con salmuera (100 ml) y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras

5 concentrar el volumen orgánico a vacío, la masa cruda se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo al 20% en éter de petróleo. Se obtuvieron 568mg de producto puro como un sólido amarillo claro.
IR (KBr): 2986, 2960, 1721, 1706, 1615, 1581, 1515, 1434, 1375, 1339, 1280, 1231, 1194, 1178, 1026, 920, 778 cm^{-1}

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,35 (t, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 4,42 (q, 2H), 7,31 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,88 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 10,51 (s, 1H).

Etapa 8: (6-metoxi-4-oxo-3,4-dihidrobencofuro[2,3-d]piridazina)-9-carboxilato de metilo

15 A una disolución de 2-etil 4-metil 3-formil-7-metoxibenzo[b]furan-2,4-dicarboxilato (568 mg, 1,8mmol) en etanol (20ml), se añadió hidrato de hidrazina (185 mg, 3,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3-4 horas. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y el sólido obtenido se filtró y se secó por succión. El sólido se secó en un horno. Se obtuvo un sólido de color blanco (397 mg).
IR (KBr): 3168, 3078, 3006, 2951, 2909, 2347, 1695, 1591, 1281, 1028, 981, 921 cm^{-1} .

20 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,93 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 7,41 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 8,19 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 9,10 (s, 1H), 13,51 (s, 1H).

Etapa 9: (4-cloro-6-metoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina)-9-carboxilato de metilo

25 Una suspensión de 6-metoxi-4-oxo-3,4-dihidrobencofuro[2,3-d]piridazina-9-carboxilato de metilo (396 mg, 1,44 mmol) en oxicloruro de fósforo (10 ml) se calentó a temperatura de reflujo a 120-130°C. La mezcla de reacción se enfrió a 0-10°C. Se añadió agua (100 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a 0-10°C. El precipitado obtenido se filtró y se secó en el horno. Se obtuvo un sólido de color amarillo (390 mg).

30 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,04 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 7,61 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 8,24 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 10,35 (s, 1H).

Etapa 10: (6-metoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina)-9-carboxilato de metilo

35 Una suspensión de 4-cloro-6-metoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato de metilo (390 g, 1,33 mmol), una cantidad catalítica de disolución de amoníaco acuoso y paladio al 10% sobre carbón (180 mg) en metanol (30 ml) se hidrogenaron a 30 psi (206,7 kPa) de presión de hidrógeno a temperatura ambiente. La evolución de la reacción se siguió mediante TLC. Al finalizar, la mezcla de reacción se filtró con un lecho de celite. El lecho se lavó con metanol (3x10ml). El filtrado se concentró a vacío. Se obtuvieron 210 mg de sólido de color marrón.
IR (KBr): 3113, 2950, 2852, 1711, 1624, 1588, 1438, 1301, 1298, 1117, 1021, 979, 842 cm^{-1} .

40 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,04 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 7,57 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 8,22 d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 10,01 (s, 1H), 10,40 (s, 1H).

Etapa 11: Ácido 6-metoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxílico

45 Una mezcla de 6-metoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato de metilo (210 mg, 0,81 mmol) e hidróxido de sodio (65 mg, 1,64mmol) en metanol (20 ml) se calentó a temperatura de reflujo a 60-70°C durante 3-4 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. A continuación, se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción, y se acidificó con HCl diluido. El precipitado obtenido se filtró y se secó en el horno. Se obtuvieron 200 mg de sólido de color beige.
50 IR (KBr): 3064, 2943, 2848, 2522, 1696, 1595, 1455, 1277, 1289, 1120, 997 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,11 (s, 3H), 7,53 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 8,19 d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 9,98 (s, 1H), 10,47 (s, 1H).

55 Etapa 12: 6-metoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato de 4-nitrofenilo:

Una mezcla de ácido 6-metoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxílico (200 mg, 0,819 mmol), 4-N,N-dimetilaminopiridina (29 mg, 0,24 mmol), p-nitrofenol (170 mg, 1,22 mmol) y EDCI (233 mg, 1,22 mmol) en diclorometano (300 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6-7 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. A continuación, se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción, y se acidificó con HCl diluido. El precipitado obtenido se filtró y se secó en el horno. Se obtuvieron 190mg de sólido de color beige.
60 IR (KBr): 3109, 2940, 2858, 2346, 1740, 1591, 1517, 1352, 1270, 1217, 1117, 1130, 1013, 975 cm^{-1} .

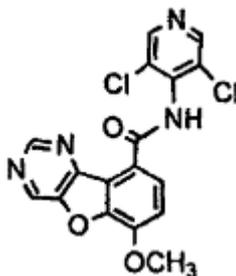
65 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,18 (s, 3H), 7,63 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,78 (d, 2H, $J = 9,0\text{ Hz}$), 8,44 (d, 2H, $J = 9,0\text{ Hz}$), 8,51 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 10,04 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).

Etapa 13: N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-metoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxamida

Una suspensión de 4-nitrofenil-6-metoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato (70 mg, 0,19 mmol) y 4-amino-3,5-dicloropiridina (46 mg, 0,28 mmol) en dimetilformamida (300 ml) se enfrió a -14°C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió hidruro de sodio (15 mg, 0,38 mmol) de una vez a la misma temperatura bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0-10°C. Se añadió agua (300 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a 0-10 °C, y se acidificó con HCl diluido. El precipitado obtenido se filtró y se secó en el horno. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna con acetona al 20 % en cloroformo. Se obtuvieron 18 mg de producto puro como un sólido de color crema.

IR (KBr): 3195, 3045, 3028, 2937, 2842, 2344, 1655, 1596, 1490, 1303, 1286, 1122, 1024, 981, 812 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,15 (s, 3H), 7,65 (d, 1H, J = 8,4Hz), 8,26 (d, 1H, J = 8,4Hz), 8,84 (s, 2H), 9,99 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 11,04 (s, 1H).

Ejemplo 2**N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina-9-carboxamida****Etapa 1: 2-(2-formil-6-metoxifenoxi)acetato de etilo**

Una mezcla de vainillina (5,0 g, 32,9 mmol), bromoacetato de etilo (8,24 g, 49,3 mmol) y carbonato de potasio (9,1 g, 65,8 mmol) en N, N-dimetilformamida (50 ml) se calentó a 80-90°C durante 3-4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (300 ml) a la mezcla de reacción, y se acidificó con HCl diluido. El sólido obtenido se filtró, se secó por succión y se secó en un horno. Se obtuvieron 8,5 g de producto puro como un sólido amarillo claro.

p.f.: 65,5-68°C.

IR (KBr): 2997, 2978, 2948, 2914, 1756, 1693, 1587, 1482, 1399, 1380, 1260, 1233, 1173, 1055, 908, 780, 746 cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (t, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,13 (q, 2H), 4,88 (s, 1H), 7,31 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5 Hz), 10,51 (s, 1H).

Etapa 2a: 2-(2-ciano-6-metoxifenoxi)acetato de etilo

A una mezcla de bicarbonato de sodio (4,47 g, 53,2 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (2,96 g, 42,6 mmol) en etanol (30 ml), se añadió una suspensión de 2-(2-formil-6-metoxifenoxi)acetato de etilo (8,40 g, 35,5 mmol) en etanol (50 ml) a temperatura ambiente con agitación. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción, se acidificó con HCl diluido y el etanol se eliminó por destilación a vacío. El sólido obtenido se filtró y se secó por succión. Se obtuvo un sólido de color amarillo claro (7,8 g).

p.f.: 79-81°C.

IR (KBr): 3256, 2990, 1752, 1582, 1478, 1254, 1224, 1197, 1179, 1060, 966, 783, 744 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20 (t, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,15 (q, 2H), 4,70 (s, 1H), 7,06 (dd, 2H), 7,29 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 8,50 (s, 1H), 11,25 (s, 1H).

Etapa 2b

La disolución de dimetilaminopiridina (3,73 g, 30,65 mmol) en diclorometano (30 ml) se enfrió a -10-0°C. Se añadió cloruro de tionilo (7,95 g, 6739 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción a -10-00°C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió una disolución de la oxima (de la etapa 2 a) (7,75 g, 30,63 mmol) en diclorometano (50 ml) gota a gota a la misma temperatura bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 15 min, la disolución de dimetilaminopiridina (5,6 g, 45,93 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió gota a gota. Se añadió agua (200 ml) a la mezcla de reacción, y se basificó con una disolución saturada de bicarbonato sódico. La masa orgánica se extrajo con diclorometano (3x150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x150 ml), a continuación con salmuera (100 ml) y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras concentrar el volumen orgánico, se obtuvieron 7,0 g de sólido de color marrón. P.f.: 61-62°C.

IR (KBr): 3082, 2971, 2943, 2843, 2236, 1752, 1579, 1476, 1442, 1381, 1307, 1284, 1263, 1189, 1090, 1071, 1053, 1019, 787, 751 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,20 (t, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,16 (q, 2H), 4,91 (s, 1H), 7,23 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,3 (dd, 1H, $J = 7,8, 1,5$ Hz), 7,40 (dd, 1H, $J = 7,8, 1,5$ Hz).

Etapa 3: 6-metoxi-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina-4-ona

Se calentó 2-(2-ciano-6-metoxifenoxi)acetato de etilo (6,95 g, 29,5 mmol) en formamida (35 ml) a 180-200°C durante 12-14 h. La evolución de la reacción se siguió mediante TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción. El sólido obtenido se filtró y se secó por succión. Se obtuvo un sólido de color amarillo (3,50 g). P.f.: 279-282°C.

IR (KBr): 3060, 2970, 2951, 1701, 1604, 1447, 1424, 1311, 1272, 1243, 1207, 1178, 1124, 1065, 994, 900, 801, 764, 728 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,01 (s, 3H), 7,31 (dd, 1H, $J = 7,8, 1,5$ Hz), 7,42 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,59 (dd, 1H, $J = 7,8, 1,5$ Hz), 8,24 (s, 1H), 12,99 (brs, 1H).

Etapa 4: 4-cloro-6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina

Una suspensión de 6-metoxi-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina-4-ona (3,45 g, 1,44 mmol) en oxocloruro de fósforo (30 ml) se calentó a temperatura de reflujo a 120-130°C. La mezcla de reacción se enfrió a 0-10°C. Se añadió agua (100 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a 0-10°C. El precipitado obtenido se filtró y se secó en el horno. Se obtuvo un sólido de color amarillo (3,25 g).

p.f.: 174,5-176°C.

IR (KBr): 2936, 1638, 1596, 1587, 1543, 1381, 1278, 1134, 1058, 931, 764 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,06 (s, 3H), 7,65 (dd, 2H), 7,80 (dd, 1H, $J = 7,8, 1,5$ Hz), 9,02 (s, 1H).

Etapa 5: 6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina

Una suspensión de 4-cloro-6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina (3,2 g, 13,63 mmol), una cantidad catalítica de disolución de amoniaco acuoso y paladio al 10% sobre carbón (680mg) en metanol (40 ml) se hidrogenaron a 30 psi (206,7 kPa) de presión de hidrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró con un lecho de celite. El lecho se lavó con metanol (3x10ml). El filtrado se concentró a vacío. Se obtuvieron 2,9g de sólido de color marrón. p.f.: 140-142°C.

IR (KBr): 2923, 1637, 1597, 1584, 1561, 1396, 1293, 1277, 1180, 1098, 1032, 910, 840, 756 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,04 (s, 3H), 7,50 (dd, 2H), 7,80 (dd, 1H, $J = 7,8, 1,5$ Hz), 9,24 (s, 1H), 9,34 (s, 1H).

Etapa 6: 9-cloro-6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina

Una mezcla de 6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina (2,0 g, 10,0 mmol), y hierro (0,042 g, 0,82 mmol) en ácido acético glacial se calentó a 80-90 °C. A continuación se añadió bromo (3,2 g 20,0 mmol) gota a gota a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (100 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a 0-10 °C. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó en el horno. Se obtuvo un sólido de color amarillo (2,25 g). sólido amarillo claro.

p.f.: 194-196°C.

IR (KBr): 3056, 2935, 1631, 1586, 1558, 1500, 1455, 1402, 1384, 1286, 1262, 1213, 1093, 1032, 893, 828, 791 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,03 (s, 3H), 7,40 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,70 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 9,32 (s, 1H), 9,40 (s, 1H).

Etapa 7: cianuro de 6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-9-ilo

Una mezcla de 9-bromo-6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina (1,30 g, 4,66 mmol), y cianuro de cobre(I) (0,625 g, 6,989 mmol) en N-metil pirrolidona (10 ml) se calentó a 180-190 °C durante 3-4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó mediante una disolución acuosa de FeCl_3 (0,625 g), se añadió agua (50 ml) y la masa orgánica se extrajo con diclorometano (6x50ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x100 ml), a continuación con salmuera (100 ml) y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras concentrar el volumen orgánico, la masa cruda se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo al 5 % en cloroformo. Se obtuvieron 0,807 g de producto puro como un sólido amarillo claro.

p.f.: se descompone por encima de 268 °C.

IR (KBr): 3104, 3019, 2943, 2226, 1628, 1395, 1293, 1190, 1028, 904, 825 cm^{-1} .

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,13 (s, 3H), 7,62 (d, 1H, J = 8,4Hz), 8,10 (d, 1H, J = 8,4Hz), 9,38 (s, 1H), 9,49 (s, 1H).

Etapa 8: Ácido 6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina-9-carboxílico

Una disolución de cianuro de 6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-9-ilo (600 mg, 2,66 mmol) en ácido sulfúrico al 50 % (5 ml de H₂SO₄ + 5 ml de agua) se calentó a temperatura de reflujo a 140-150 °C. La evolución de la reacción se siguió mediante TLC. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió a 0-10°C. Se añadió agua (100 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a 0-10°C. El precipitado obtenido se filtró y se secó en el horno. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con acetona al 10 % en cloroformo. Se obtuvo un sólido de color blanco (400mg).

p.f.: se descompone por encima de 280 °C.

IR (KBr): 3067, 2918, 2710, 2639, 2517, 1697, 1627, 1579, 1554, 1442, 1384, 1294, 1255, 1123, 1026, 898, 769 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,13 (s, 3H), 7,55 (d, 1H, J = 8,4Hz), 8,0 (d, 1H, J = 8,4Hz), 9,27 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 13,5 (brs, 1H).

Etapa 9: metoxibenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina-9-carboxilato de 4-nitrofenilo

Una mezcla de ácido 6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina-9-carboxílico (100 mg, 0,409 mmol) y una cantidad catalítica de DMF en cloruro de tionilo (5 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 3-4 h. Se eliminó el cloruro de tionilo por destilación a vacío. A la masa concentrada se añadió tetrahidrofurano (5 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución de p-nitrofenol (85 mg, 0,613 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (82 mg, 0,818 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. El sólido obtenido se filtró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo al 10 % en cloroformo. Se obtuvo un sólido de color beige (96 mg).

p.f.: se descompone por encima de 260 °C.

IR (KBr): 2925, 1727, 1627, 1592, 1518, 1392, 1351, 1291, 1265, 1229, 1124, 1024, 900, 873, 806 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,16 (s, 3H), 7,30 (d, 2H, J = 8,7Hz), 7,80 (d, 2H, J = 8,7Hz), 8,27 (d, 1H, J = 8,4Hz), 8,42 (d, 1H, J = 8,4Hz), 9,32 (s, 1H), 9,48 (s, 1H).

Etapa 10: N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina-9-carboxamida

Una suspensión de 6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina-9-carboxilato de 4-nitrofenilo (90 mg, 0,27 mmol) y 4-amino-3,5-dicloropiridina (66 mg, 0,28 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se enfrió a -10-0°C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió hidruro de sodio (21 mg, 0,54 mmol) de una vez a la misma temperatura bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0-10°C. Se añadió agua (300 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a 0-10 °C, y se acidificó con HCl diluido. El precipitado obtenido se filtró y se secó en el horno. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo al 20 % en cloroformo. Se obtuvieron 25 mg de producto puro como un sólido de color crema.

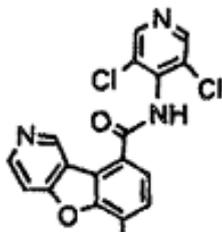
p.f.: se descompone por encima de 260 °C.

IR (KBr): 3171, 3097, 2919, 2849, 1680, 1622, 1597, 1508, 1400, 1282, 1119, 1022, 903, 806 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,16 (s, 3H), 7,71 (d, 1H, J = 8,4Hz), 8,37 (d, 1H, J = 8,4Hz), 9,37 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 13,19 (s, 1H).

Ejemplo 3

N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-Smetoxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridina-9-carboxamida



Etapa 1: 1-metoxi-2-(2-propiniloxi) benceno

A una disolución bien agitada de guayacol (10,0 g, 80,55 mmol) y bromuro de propargilo (11,5 g, 96,66 mmol) en DMF (100mL) se añadió K₂CO₃ anhidro (22,0 g, 161,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 3-4 horas. A continuación, la mezcla se filtró para eliminar el material inorgánico. El filtrado se concentró a vacío y se diluyó con agua (250 ml). A continuación, se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x100 ml) y se secaron con sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente a vacío proporcionó el producto (13,0 g) como un aceite de color marrón.

5 IR (Puro): 3438, 2949, 1728, 1619, 1589, 1426, 1291, 1107, 1001, 957, 825, 758 cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO): 2,49 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,76 (s, 2H), 6,95 (dd, 4H),

10 **Etapa 2: 7-metoxi-2-metilbenzo[b]furano**

A una disolución bien agitada de 1-metoxi-2-(2-propinilo) benceno (de la etapa 1) (13,0 g, 80,24 mmol) en N,N,-dietilanilina (130 ml) se añadió fluoruro de cesio (15,85 g, 104 mmol) y la mezcla se calentó a 215-220 °C durante 4-5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una disolución acuosa de HCl al 10 % (1,0 litro), seguido por la adición de acetato de etilo (300 ml). La mezcla se filtró con un lecho de celite. La capa orgánica se separó y se lavó con agua (2x100 ml) y se secó con sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente a vacío proporcionó el producto bruto (11,0 g) como un aceite de color marrón. A continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con éter de petróleo:acetato de etilo (9: 1) como eluyente para dar el producto como un aceite de color amarillo claro (4,6 g).

15 IR (Puro): 3440, 2952, 1725, 1627, 1599, 1421, 1285, 1118, 1005, 951, 818, 748 cm^{-1} .

20 RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO): 2,47 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,36 (s, 1H), 7,06 (dd, 3H).

25 **Etapa 3: 7-metoxi-2-metilbenzo[b]furan-4-carboxialdehído**

A una disolución bien agitada de 7-metoxi-2-metilbenzo[b]furano (de la etapa 2) (6,5 g, 40,07 mmol) en DCM (70 ml) se añadió cloruro estannoso (17,7 g, 68,26 mmol) seguido por la adición lenta de 1,1-diclorometil metil éter (4,6 g, 40,07 mmol) a -10-0°C y se agitó durante 1-2 h. Se añadió agua enfriada en hielo (100 ml) con agitación fuerte, la capa orgánica se separó y se lavó con agua (2x50 ml) y se secó con sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente proporcionó el producto bruto (7,0 g). El producto bruto se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo:acetato de etilo (9:1) como eluyente para dar el producto como un aceite de color amarillo claro (2,3 g).

30 p.f.: 167-170 °C.

IR (Puro): 3468, 3017, 1741, 1677, 1595, 1512, 1399, 1242, 1175, 1098, 937, 755 cm^{-1} .

35 RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO): 82,50 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 7,09 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,12 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 10,00 (s, 1H).

40 **Etapa 4: Ácido 7-metoxi-2-metilbenzo[b]furan-4-carboxílico**

A una disolución bien agitada de 7-metoxi-2-metilbenzo[b]furan-4-carboxialdehído (de la etapa 3) (4,0 g, 21,05 mmol) en acetona (40,0 ml) se añadió una disolución de ácido sulfámico (2,4 g, 25,26 mmol) en agua (10,0 ml) seguido por la adición de una disolución de clorito de sodio (2,8 g, 31,57 mmol) a 5-10°C. Se añadió agua enfriada en hielo (250 ml) a la mezcla de reacción, y el producto se separó por filtración y se secó a 60-70 °C para dar el intermedio 4 (3,2 g) como un sólido de color blanco.

45 p.f.: 228-233°C.

IR (Puro): 3400, 1681, 1577, 1449, 1227, 1185, 1096, 966 cm^{-1} .

50 RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 2,47 (d, 3H, $J = 9,6$ Hz), 3,98 (s, 3H), 6,93 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,96 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 12,66 (s a, 1H).

55 **Etapa 5: Metil-7-metoxi-2-metilbenzo[b]furan-4-carboxilato**

A una suspensión bien agitada de ácido 7-metoxi-2-metilbenzo[b]furan-4-carboxílico (de la etapa 4) (4,5 g, 24,21 mmol) y carbonato de potasio en polvo (7,5 g, 54,61 mmol) en acetona (740,0 ml) se añadió sulfato de dimetilo (4,1 g, 32,76 mmol) y se calentó a temperatura de reflujo durante 2-3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (500 ml) a la anterior. El material orgánico separado se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x100 ml) y se secaron con sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente a vacío proporcionó el producto (4,0 g) como un aceite viscoso de color marrón.

60 p.f.: 127-129 °C.

IR (Puro): 3435, 1625, 1511, 1434, 1281, 1129, 1096, 940, 772 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 2,48 (d, 3H, $J = 9,6$ Hz), 3,86 (s, 3H), 3,99 (s, 1H), 6,97 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,99 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz).

Etapa 6: Metil-2-bromometil-7-metoxibenzo[b]furan-4-carboxilato

A una disolución bien agitada a temperatura de reflujo de AIBN 840,0 mg, 1,0%) y N-bromo succinimida (3,4 g, 19,05 mmol) en tetracloruro de carbono (60,0 ml) se añadió un metil-7-metoxi-2-metilbenzo[b]furan-4-carboxilato (de la etapa 5) (4,0 g, 18,16 mmol) y se calentó a temperatura de reflujo durante 2-3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró a vacío para dar el producto (3,1 g) como un aceite marrón. El producto obtenido se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 7: Metil-2-formil-7-metoxibenzo[b]furan-4-carboxilato

A una disolución bien agitada de metil-2-bromometil-7-metoxibenzo[b]furan-4-carboxilato (etapa 6) (3,1 g, 10,36 mmol) en dimetil sulfóxido (30,0 ml) se añadió carbonato de potasio en polvo (1,64 g, 15,55 mmol) a 90-95°C y se agitó durante 2-3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x50 ml) y se secaron con sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente proporcionó el producto (2,9 g) como un aceite viscoso de color marrón. La purificación mediante una columna de gel de sílice usando cloroformo:acetato de etilo (95:5) como eluyente dio como resultado 2,2 g del producto puro.

p.f.: 139-142 °C.

IR (Puro): 3429, 1711, 1688, 1593, 1432, 1307, 1280, 1123, 1020, 973, 831, 737 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,92 (s, 3H), 4,06 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,24 (s, 1H), 9,94 (s, 1H).

Etapa 8: Ácido (Z)-3-(7-metoxi-4-metiloxycarbonilbenzo[b]furan-2-il)-2-propenoico

A una disolución bien agitada de metil-2-formil-7-metoxibenzo[b]furan-4-carboxilato (de la etapa 7) (2,0 g, 8,53 mmol) en tolueno (50,0 ml) se añadió ácido malónico (1,33 g, 12,80 mmol) y piperidina (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 3-4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con una disolución acuosa de HCl al 10 % y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x100 ml) y se secaron con sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente a vacío proporcionó el producto (1,8 g) como un sólido amarillo claro. p.f.: 175-178 °C.

IR (Puro): 3435, 1716, 1630, 1509, 1404, 1335, 1289, 1215, 1145, 1031, 951, 757 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,88 (s, 3H), 4,04 (s, 1H), 6,50 (s, 1H, $J = 15,9$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 7,92 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 12,75 (s a, 1H).

Etapa 9: Metil-2-[(Z)-2-azidocarbonil]-1-etenil]-7-metoxibenzo[b]furan-4-carboxilato

A una disolución bien agitada de ácido (Z)-3-(7-metoxi-4-metiloxycarbonilbenzo[b]furan-2-il)-2-propenoico (de la etapa 8) (1,6 g, 5,79 mmol) y trietilamina (1,0 ml) en diclorometano (15 ml) se añadió una disolución de cloroformiato de etilo (940 mg, 8,68 mmol) en diclorometano (5,0 ml) a -10°C y se agitó durante 2-3 horas. Se añadió agua (50,0 ml) a la mezcla de reacción; la fase orgánica se separó y se secó con sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente a vacío proporcionó el intermedio 9 como un residuo oleoso (1,5 g). A una disolución bien agitada de este residuo (1,5 g, 4,31 mmol) en acetona (15,0 ml) se añadió una disolución de azida de sodio (1,0 g, 15,38 mmol) en agua (5,0 ml) a 5-10°C y se agitó durante 2-3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (100 ml) y se filtró para dar el compuesto intermedio de azido como un sólido de color amarillo (1,3 g).

Etapa 10: Metil-1-hidroxi-6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridina-9-carboxilato

A una disolución bien agitada de tri-n-butil amina (2,0 ml) en difenil éter (25,0 ml) se añadió una disolución de Metil-2-[(Z)-2-azidocarbonil]-1-etenil]-7-metoxibenzo[b]furan-4-carboxilato (de la etapa 9) (1,3 g) en difenil éter (50,0 ml) y se calentó a temperatura de reflujo durante 1-1,5 horas. El exceso de difenil éter se eliminó a vacío, y el residuo obtenido se trituró con éter de petróleo (3x25 ml) para dar el compuesto intermedio 10 como un sólido de color amarillo (1,1 g). p.f.: 205-207°C

IR (Puro): 3434, 1715, 1661, 1516, 1433, 1287, 1215, 1117, 1014, 755 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3,81 (s, 3H), 4,01 (s, 1H), 6,79 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz), 7,16 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,61 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz), 11,57 (s a, 1H).

Etapa 11: Metil-1-hidroxi-6-Metoxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridina-9-carboxilato

Una disolución de metil-1-hidroxi-6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridina-9-carboxilato (de la etapa 10) (1,1 g) y oxicluro de fósforo (25 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 15-16 horas. El exceso de oxicluro de fósforo se eliminó a vacío. El residuo obtenido se diluyó con agua (10,0 ml) y se basificó con carbonato de sodio sólido. El sólido separado se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto intermedio 11 bruto (1,0 g) como un sólido de color marrón. La purificación mediante una columna de gel de sílice usando cloroformo:acetato de

etilo (9:1) como eluyente dio como resultado el compuesto intermedio 11 puro (350 mg) como un sólido de color amarillo. p.f.: 195-197 °C.

IR (cm⁻¹): 1718, 1668, 1507, 1421, 1271, 1223, 1109, 1001, 756 cm⁻¹.

5 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ 3,89 (s, 3H), 4,06 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 8,55 (d, 1H, J = 5,4 Hz).

Etapa 12: Metil-1-hidroxi-6-Metoxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridina-9-carboxilato

10 Una mezcla de metil-1-cloro-6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridina-9-carboxilato (de la etapa 11) (330 mg), Pd al 10% sobre carbono (50 mg), trietilamina (2,0 ml) y DMF (10,0 ml) se hidrogenó en un equipo Parr a 50-55 psi (344,5-379,0 kPa) de hidrógeno gaseoso. El catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante una columna de gel de sílice usando cloroformo:acetona (8:2) como eluyente para dar como resultado el compuesto intermedio 12 (200 mg) como un sólido de color amarillo claro. p.f.: 210-213DC.

15 IR (Puro): 1718, 1672, 1518, 1431, 1272, 1218, 1113, 1011, 755 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): 04,00 (s, 3H), 4,09 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,73 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 9,94 (s, 1H).

20

Etapa 13: Ácido 6-Metoxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridina-9-carboxílico

25 Una mezcla de metil-6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridina-9-carboxilato (de la etapa 12) (200 mg, 0,77 mmol), metanol (5,0 ml) e hidróxido de sodio (160 mg, 3,88 mmol) se calentó a temperatura de reflujo durante 2-3 h. El exceso de metanol se eliminó a presión reducida; el residuo se diluyó con agua (5,0 ml) y se acidificó a pH 5-6 con ácido acético. El sólido obtenido se filtró y se secó para dar el compuesto intermedio 13 (130 mg) como un sólido de color crema.

p.f.: > 260DC.

30 IR (Puro): 3433, 2075, 1634, 1288, 1219, 1115, 1017, 771 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ 4,19 (s, 3H), 7,41 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,73 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 10,12 (s, 1H), 12,8 (s a, 1H).

Etapa 14: 4-Nitrofenil-6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridina-9-carboxilato

35 Una mezcla de ácido 6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridina-9-carboxílico (de la etapa 13) (65 mg, 0,178 mmol), p-nitrofenol (37 mg, 0,267), EDCI (51 mg, 0,267 mmol), 4,4-dimetilaminopiridina (2,0 mg, 0,017 mmol) en DMF (3,0 ml) se calentó a 70-75°C durante 4-5 horas. El residuo obtenido tras eliminar el disolvente a vacío se trituró con agua (5,0 ml) para dar el compuesto intermedio 14 (55 mg) como un sólido amarillo.

40 p.f.: > 250°C.

IR (cm⁻¹): 3433, 2075, 1634, 1534, 1318, 1276, 1223, 1109, 1013, 776 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): 04,14 (s, 3H), 7,51 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,76 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 8,41 (dd, 3H), 8,73 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 9,87 (s, 1H).

45

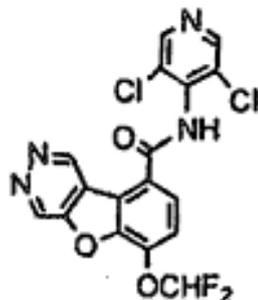
Etapa 15: N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridina-9-carboxamida

50 A una disolución bien agitada de 4-nitrofenil-6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridina-9-carboxilato (de la etapa 14) (55 mg, 0,15 mmol) y 4-amino-3,5-dicloropiridina (50 mg, 0,30 mmol) en DMF (2,0 ml) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) (18 mg, 0,45 mmol) a -50 °C y se agitó durante 30-40 minutos. El exceso de DMF se eliminó a presión reducida, el residuo obtenido se diluyó con agua (5 ml) y se acidificó a pH 5-6 con ácido acético. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el producto (27 mg) como un sólido de color crema.

p.f.: > 260°C.

55 IR (Puro): 3434, 1657, 1631, 1559, 1494, 1394, 1287, 1179, 1097, 892, 771 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ 4,11 (s, 3H), 7,48 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,86 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 8,82 (s, 2H), 9,67 (s, 1H), 10,93 (s, 1H).

Ejemplo 4**N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxamida**

5

Etapa 1: Ácido 2-etoxicarbonil-7-hidroxi-3-metilbenzo[b]furan-4-carboxílico

La disolución de 2-etil-4-metil-7-metoxi-3-metilbenzo[b]furan-2,4-dicarboxilato (de la etapa 5 del ejemplo 1) (13,0 g), p-tiocresolato de sodio (20,26 g, 1,5 equiv) y triamida del ácido hexametilfosfórico (24,80 g, 1,5 equiv) se calentaron en tolueno seco a temperatura de reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 2-6 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua, y la capa acuosa se lavó con diclorometano. La capa acuosa se acidificó a 10-15 °C con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado obtenido se filtró y se secó. p.f.: superior a 270 °C

Etapa 2: 2,4-Dietil-7-hidroxi-3-metilbenzo[b]furan-2,4-dicarboxilato

La disolución de ácido 2-etoxicarbonil-7-hidroxi-3-metilbenzo[b]furan-4-carboxílico (de la etapa 1) (13 g), H₂SO₄ conc. en etanol se calentó a temperatura de reflujo. La evolución de la reacción se siguió mediante TLC. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua (500 ml) a la mezcla de reacción y el precipitado obtenido se filtró y se secó en el horno. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo al 20 % en cloroformo como eluyente. Se obtuvieron 6,5 g de sólido de color beige. p.f.: 195-197°C

Etapa 3: 2,4-Dietil-7-difluorometoxi-3-metilbenzo[b]furan-2,4-dicarboxilato

Una mezcla de 2,4-Dietil-7-hidroxi-3-metilbenzo[b]furan-2,4-dicarboxilato (de la etapa 2) (6,50 g) y carbonato de potasio (7,2 g) en N,N-dimetilformamida (70 ml) se calentó a temperatura de reflujo a 80-90 °C. A continuación se hizo burbujear clorodifluorometano gaseoso en la mezcla de reacción a 80-90 °C. La evolución de la reacción se siguió mediante TLC. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se añadió agua (300 ml) a la mezcla de reacción, y se acidificó con ácido clorhídrico diluido. El precipitado obtenido se filtró y se secó en el horno a 40-45 °C. Se obtuvo un sólido de color beige (6,5 g). p.f.: 74-78 °C.

Etapa 4: Dietil 3-bromometil-7-difluorometoxibenzo[b]furan-2,4-dicarboxilato

Este compuesto se sintetizó a partir de 2,4-dietil-7-difluorometoxi-3-metilbenzo[b]furan-2,4-dicarboxilato mediante el método descrito en la etapa 6 del ejemplo 1.

p.f.: 78-84 °C.

IR (KBr): 3080, 2987, 2929, 1719, 1623, 1578, 1508, 1421, 1378, 3131, 1271, 1226, 1155, 1104, 1049, 966, 778, 746 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 81,38 (t, 6H), 4,44 (dd, 4H), 5,37 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,57 (t, 1H, J = 72,6 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 8,7 Hz).

Etapa 5: Dietil 7-difluorometoxi-3-formilbenzo[b]furan-2,4-dicarboxilato

Este compuesto se sintetizó a partir de dietil-3-bromometil-7-difluorometoxibenzo[b]furan-2,4-dicarboxilato mediante el método descrito en la etapa 7 del ejemplo 1. p.f.: 71-74 °C.

IR (KBr): 3386, 2992, 2887, 1726, 1701, 1621, 1587, 1513, 1380, 1300, 1284, 1224, 1187, 1084, 1053, 959, 779, 732 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 81,29 (t, 3H), 1,37 (t, 3H), 4,31 (q, 2H), 4,46 (q, 2H), 7,56 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,59 (t, 1H, J = 72,6 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 10,55 (s, 1H).

Etapa 6: Etil 6-difluorometoxi-4-oxo-3,4-dihidrobenczo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato

Este compuesto se sintetizó a partir de 7-difluorometoxi-3-formilbenzo[b]furan-2,4-dicarboxilato de dietilo según el método descrito en la etapa 8 del ejemplo 1. p.f.: 210-214 °C.

5 IR (KBr): 3171, 2984, 1720, 1673, 1593, 1477, 1374, 1286, 1198, 1095, 1041, 891, 757 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,4 (t, 3H), 4,47 (q, 2H), 7,64 (t, 1H, J = 72 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 9,09 (s, 1H), 13,6 (s, 1H).

10 Etapa 7: Etil 4-cloro-6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato

Este compuesto se sintetizó a partir de 6-difluorometoxi-4-oxo-3,4-dihidrobenczo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato de etilo mediante el método descrito en la etapa 9 del ejemplo 1. p.f.: 185-188 °C.

15 IR (KBr): -3098, 2994, 1715, 1635, 1593, 1578, 1427, 1383, 1337, 1283, 1162, 1140, 1090, 945, 846, 790 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,44 (t, 3H), 4,54 (q, 2H), 7,69 (t, 1H, J = 72,3 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 10,35 (s, 1H).

20 Etapa 8: 6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato de etilo

Este compuesto se sintetizó a partir de 4-cloro-6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato de etilo mediante el método descrito en la etapa 10 del ejemplo 1. p.f.: 148-152 °C.

25 IR (KBr): 3051, 2993, 1718, 1633, 1596, 1447, 1405, 1283, 1201, 1121, 1081, 981, 792 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 81,44 (t, 3H), 4,54 (q, 2H), 7,66 (t, 1H, J = 72 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,24 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 10,09 (s, 1H), 10,41 (s, 1H).

Etapa 9: Ácido 6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxílico

30 Este compuesto se sintetizó a partir de 6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato de etilo mediante el método descrito en la etapa 11 del ejemplo 1.
p.f.: por encima de 270 °C.

IR (KBr): 3046, 2927, 2789, 2497, 1874, 1710, 1630, 1596, 1455, 1280, 1134, 1081, 982, 783, 735 cm⁻¹.

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 87,65 (t, 1H, J = 72,3 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 10,08 (s, 1H), 10,47 (s, 1H).

Etapa 10: 6-difluorometoxibenzo [4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato de 4-nitrofenil

40 Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxílico mediante el método descrito en la etapa 12 del ejemplo 1.

IR (KBr): 3109, 3067, 2928, 1749, 1616, 1590, 1348, 1273, 1199, 1164, 1136, 1070, 972, 883, 861, 744 cm⁻¹.

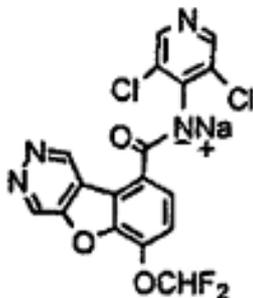
45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,75 (t, 1H, J = 72 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,44 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 8,54 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 10,14 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).

Etapa 11: N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxamida

50 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-nitrofenil 6-difluorometoxibenzo [4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato mediante el método descrito en la etapa 13 del ejemplo 1. p.f.: por encima de 270 °C.

IR (KBr): 3233, 3034, 2923, 2358, 1660, 1599, 1555, 1495, 1289, 1129, 1082, 982, 855, 810 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,65 (t, 1H, J = 72,6 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,24 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,84 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 11,26 (s, 1H).

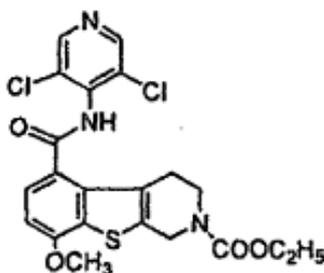
Ejemplo 5**Sal sódica de N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxamida**

5

A la suspensión de N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxamida (ejemplo 4) (70 mg, 0,19 mmol) en THF, se añadió hidruro de sodio (15 mg, 0,38 mmol) de una vez a la misma temperatura bajo atmósfera de nitrógeno. La evolución de la reacción se siguió mediante IR. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró a vacío.

10 IR (KBr): 3101, 2928, 1633, 1581, 1551, 1533, 1446, 1388, 1284, 1203, 1117, 1092, 1043, 994, 855, 810 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): 07,50 (t, 1H, $J = 73,2$ Hz), 7,61 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,24 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 8,26 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 10,87 (s, 1H).

15 **Ejemplo 6****2-etil-5-(4-nitrofenil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-c]piridina-2,5-dicarboxilato**20 **Etapa 1: 4-(2-metoxifenilsulfanil)-3-oxobutanoato de etilo**

A una disolución de 2-Metoxitiof (5,0 g, 3,57 mmol) en DMF (50 ml) se añadió carbonato de potasio (6,29 g, 4,28 mmol), 4-cloroetilacetato (6,44 g, 3,39 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12,0 horas. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 125 ml). Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar el producto como un sólido de color amarillo (6,0 g).

25

IR (KBr): 3061, 3070, 2905, 2838, 1725, 1628, 1595, 1570, 1408, 1309, 1263, 1176, 1027, 941, 839 cm^{-1} .

30 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,1 (t, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,96 (s, 1H), 4,06 (q, 2H, $J = 9,0$ Hz), 6,88 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,17 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,21 (d, 1H).

Etapa 2: 2-(7-metoxibenceno[b]tiofen-3-il)acetato de etilo

35 Se añadió 4-(2-metoxifenilsulfanil)-3-oxobutanoato de etilo (de la etapa 1) (5 g, 1,86 mmol) gota a gota al ácido polifosfórico a 80-90°C con agitación. La evolución de la reacción se siguió mediante TLC. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió hielo (250 g) a la masa de reacción. La masa orgánica se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml), a continuación con salmuera (100 ml) y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras concentrar el volumen orgánico, se purificó en una columna de gel de sílice con éter de petróleo:acetato de etilo (3 %) para dar el producto puro como un sólido de color amarillo (2,0 g).

40

IR (KBr): 3091, 3070, 2979, 2937, 2838, 1728, 1686, 1570, 1533, 1475, 1368, 1307, 1263, 1176, 1151, 1027, 941, 839, 784, 716 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,1 (t, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,08 (q, 2H, $J = 9,0$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,35 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,58 (s, 1H).

Etapa 3: 2-(7-metoxibenceno[b]tiofen-3-il)acetamida

El 2-(7-metoxibenceno[b]tiofen-3-il)acetato de etilo (de la etapa 2) (2,0 g, 8,0 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y a dicha disolución se añadió etilenglicol saturado con amoníaco (10 ml) agitado a temperatura ambiente durante 48,0 horas. El metanol se evaporó a vacío. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar el producto, que se lavó con pentano (2 x 25 ml) para dar un sólido de color crema (1,2 g).

IR (KBr): 3377, 3188, 2998, 2948, 2832, 1658, 1624, 1566, 1534, 1474, 1458, 1415, 1395, 1280, 1258, 1220, 1054, 935, 878, 778, 651 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,60 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,94 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,18 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,25 (s, 1H), 7,30 (s amplio, 2H).

Etapa 4: 2-(7-metoxibenceno[b]tiofen-3-il)etilamina

La 2-(7-metoxibenceno[b]tiofen-3-il)acetamida (de la etapa 3) (1,0 g, 4,52 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y se calentó a 80°C con calentamiento. Se añadió borano en THF (0,89 ml, 9,04 mmol) gota a gota, y se agitó durante 3 horas. Se acidificó con ácido clorhídrico diluido (1,0 ml) El THF se evaporó a vacío y a continuación se basificó con disolución de hidróxido de sodio (2 ml) y se extrajo con dietil éter (3 x 10 ml). Las capas combinadas de éter se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar producto al cual se añadió acetato de etilo saturado con ácido clorhídrico y el sólido precipitado se filtró para dar un sólido de color amarillo (600 mg).

IR (KBr): 3390, 3090, 2961, 2934, 2838, 1658, 1595, 1570, 1522, 1503, 1474, 1440, 1365, 1265, 1137, 1108, 1089, 1053, 1041, 934, 843 cm^{-1} ;

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,12 (s, 4H), 3,95 (s, 3H), 6,97 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,41 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,56 (s, 1H), 8,02 (s amplio, 2H).

Etapa 5: 2-(7-Metoxibenceno[b]tiofen-3-il)etilcarbamato de etilo

La 2-(7-metoxibenceno[b]tiofen-3-il)etilamina (de la etapa 4) (0,5 g, 1,94 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y a la disolución se añadió cloroformiato de etilo (6,29 g, 4,28 mmol) y trietilamina (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,0 horas. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se filtró para obtener el producto como un sólido de color crema (0,520 g).

IR (KBr): 3295, 3049, 2979, 2952, 2934, 2938, 1675, 1570, 1531, 1476, 1440, 1365, 1314, 1288, 1183, 1052, 960, 839, 786, 732 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,1 (t, 3H), 2,92 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,27 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,94 (s, 3H), 3,99 (q, 2H), 6,93 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,26 (s amplio, 1H), 7,37 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,42 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz).

Etapa 6: 8-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

El 2-(7-metoxibenceno[b]tiofen-3-il)etilcarbamato de etilo (de la etapa 5) (0,30 g, 1,31 mmol) se disolvió en tolueno (3 ml) y a dicha disolución se añadió paraformaldehído (0,055 g, 1,84 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (0,011 g, 0,06 mmol) y se agitó a temperatura de 120 °C durante 10 min. Se añadió agua (25 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar el producto como un sólido de color blanco (0,180 g).

IR (KBr): 3070, 2999, 2979, 2796, 1673, 1584, 1555, 1458, 1432, 1337, 1223, 1122, 1044, 1002, 936, 922, 884, 808, 775, 732 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,1 (t, 3H), 2,80 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,75 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,94 (s, 3H), 4,08 (q, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,92 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,42 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz).

Etapa 7: 5-Formil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo

8-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo (de la etapa 6) (0,18 g, 0,62 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió a la disolución cloruro estánnico (0,122 ml, 1,05 mmol) y se añadió diclorometil metil éter (0,07 ml, 0,07 mmol) gota a gota y se agitó con enfriamiento durante 2 horas. Se añadió agua (25 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x50 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar el producto como un sólido (0,170 g).

IR (KBr): 3308, 3070, 2999, 2979, 2934, 2834, 1673, 1690, 1555, 1481, 1458, 1435, 1379, 1350, 1333, 1299, 1268, 1238, 1090, 1029, 921, 807 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,1 (t, 3H), 3,14 (t, 2H), 3,69 (t, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,12 (q, 2H), 4,77 (s, 2H), 7,12 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 10,39 (s, 1H).

Etapa 8: Ácido 2-etoxicarbonil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-c] piridina-5-carboxílico

La disolución de 5-formil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo (de la etapa 7) (0,150 g, 0,470 mmol) en acetona (5 ml) se enfrió a 10-20°C. Se añadió ácido sulfámico (0,056 g, 0,587 mmol) de una vez a la mezcla de reacción a 10-20°C. A continuación, una disolución de clorito de sodio (0,052 g 0,707 mmol) en agua (3 ml) se añadió gota a gota a la misma temperatura. La evolución de la reacción se siguió mediante TLC. Al final, se añadió agua (15 ml) a la mezcla de reacción. Se eliminó la acetona por destilación a vacío. El sólido obtenido se filtró y se secó por succión. Se obtuvo un sólido de color amarillo (0,110 g).

IR (KBr): 3450, 3070, 2934, 2999, 2896, 2739, 1675, 1555, 1534, 1432, 1420, 1392, 1375, 1224, 1212, 1150, 1134, 1094, 996, 885 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,1 (t, 3H), 2,84 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,15 (q, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,12 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 9,0 Hz).

Etapa 9: 2-etil-5-(4-nitrofenil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-c] piridina-2,5-dicarboxilato

Una mezcla de ácido 2-etoxicarbonil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-c] piridina-5-carboxílico (de la etapa 8) (150 mg, 0,446 mmol), 4-N,N-dimetilaminopiridina (5 mg, 0,044 mmol), p-nitrofenol (74 mg, 0,535 mmol) y EDCI (120 mg, 0,535 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6-7 h. La evolución de la reacción se siguió mediante TLC. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró a vacío. A continuación, se añadió agua (25 ml) a la mezcla de reacción, y se acidificó con HCl diluido. El precipitado obtenido se filtró y se secó en el horno. Y se purificó en éter de petróleo:acetona (10 %) para obtener el producto puro; se obtuvieron 60 mg de sólido de color beige.

IR (KBr): 3435, 3115, 3078, 2984, 2939, 2842, 1735, 1704, 1591, 1566, 1488, 1461, 1347, 1385, 129, 1235, 1162, 1110, 1067, 1029, 907, 816, 786 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,1 (t, 3H), 2,90 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,15 (q, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,12 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,36 (d, 2H, J = 9,0 Hz).

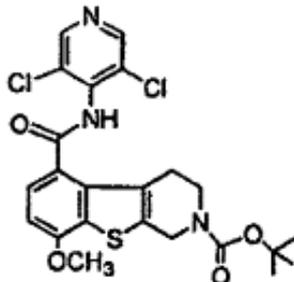
Etapa 10: 2-etil-5-(4-nitrofenil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-c] piridina-2,5-dicarboxilato

Una suspensión de 2-etil-5-(4-nitrofenil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-c]piridina-2,5-dicarboxilato (de la etapa 9) (100 mg, 0,218 mmol) y 4-amino-3, 5-dicloro piridina (60 mg, 0,371 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se enfrió a -10-0°C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió hidruro de sodio (13 mg, 0,328 mmol) de una vez a la misma temperatura bajo atmósfera de nitrógeno. La evolución de la reacción se siguió mediante TLC. Al finalizar, La mezcla de reacción se enfrió a 0-10°C. Se añadió agua (25 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a 0-10 °C, y se acidificó con HCl diluido. El precipitado obtenido se filtró y se secó en el horno. El sólido se purificó mediante isopropanol, obteniendo 80 mg de producto puro. p.f.: se descompone por encima de 270 °C.

IR (KBr): 3205, 2982, 1672, 1556, 1497, 1485, 1338, 1287, 1259, 1181, 1122, 1087, 1030, 946, 879 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,1 (t, 3H), 2,74 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,05 (q, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,01 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,73 (s, 2H), 10,80 (s, 1H).

Ejemplo 7

5-(3,5-Dicloro-4-piridilcarbamoil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-c] piridina-2-carboxilato de *terc*-butilo5 **Etapa 1:**

El ácido 2-etoxicarbonil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-c]piridina-5-carboxílico (de la etapa 8 del ejemplo 6) (700 mg) se suspendió en hidróxido potásico etanólico (10 ml) y se añadió agua (2,5ml) y se agitó a 80°C durante 12 horas. El etanol se evaporó a vacío y se evaporó simultáneamente en tolueno. A la mezcla de reacción se añadió acetato de tilo saturado con ácido clorhídrico (10 ml) y el sólido precipitado se filtró y se secó en un horno para obtener la sal de clorhidrato pura (600 mg). La sal de clorhidrato (600 mg) trietilamina (0,5 ml), BOC-anhídrido (478 mg) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La evolución de la reacción se siguió mediante TLC. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró a vacío. A continuación, se añadió agua (25 ml) a la mezcla de reacción, y se acidificó con HCl diluido. El precipitado obtenido se filtró y se secó en el horno. Y se purificó en cloroformo:acetato de etilo (2 %) para obtener el producto puro; se obtuvieron 310 mg de sólido de color beige.

IR (KBr): 3430, 3011, 2953, 1690, 1550, 1473, 1463, 1392, 1363, 1257, 1243, 1190, 1043, 1011, 999, 875 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,2 (s, 9H), 2,95 (t, 2H), 3,36 (t, 2H), 4,01 (t, 3H), 4,70 (s, 2H), 7,01 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 8,01 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz).

Etapa 2: 2-(*terc*-butil)-5-(4-nitrofenil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5] tieno [2,3-c]piridina-2,5-dicarboxilato

Una mezcla de ácido 2-*terc*-butiloxycarbonil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-c] piridina-5- carboxílico (90 mg, 0,247 mmol), 4-N,N-dimetilaminopiridina (3 mg, 0,024 mmol), p-nitrofenol (41 mg, 0,297 mmol) y EDCI (57 mg, 0,297 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6-7 h. La evolución de la reacción se siguió mediante TLC. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró a vacío. A continuación, se añadió agua (25 ml) a la mezcla de reacción, y se acidificó con HCl diluido. El precipitado obtenido se filtró y se secó en el horno. Y se purificó en cloroformo:acetato de etilo (10 %) para obtener el producto puro; se obtuvieron 110 mg de sólido de color beige.

IR (KBr): 3015, 2939, 2851, 1652, 1534, 1474, 1421, 1361, 1352, 1281, 1263, 1164, 1142, 1056, 1092, 1005, 848 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,2 (s, 9H), 2,97 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 4,05 (t, 3H), 4,78 (s, 2H), 7,05 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,55 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 8,01 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 8,2 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz).

Etapa 3: 5-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-c]piridina-2-carboxilato de *terc*-butilo

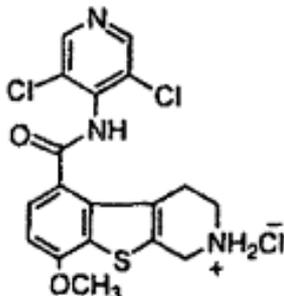
Una suspensión de 2-(*terc*-butil)-5-(4-nitrofenil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-c]piridina-2,5-dicarboxilato (de la etapa 2) (110 mg, 0,250 mmol) y 4-amino-3,5-dicloropiridina (69 mg, 0,427 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se enfrió a -10-0°C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió hidruro de sodio (15 mg, 0,377 mmol) de una vez a la misma temperatura bajo atmósfera de nitrógeno. La evolución de la reacción se siguió mediante TLC. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió a 0-10°C. Se añadió agua (25 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a 0-10 °C, y se acidificó con HCl diluido. El precipitado obtenido se filtró y se secó en el horno. Y se purificó en cloroformo:acetato de etilo (10 %) para obtener el producto puro; se obtuvieron 90 mg de sólido de color beige.

IR (KBr): 3435, 3012, 2929, 2853, 1666, 1553, 1480, 1423, 1366, 1280, 1252, 1164, 1092, 1025, 868 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,2 (s, 9H), 2,89 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 4,02 (t, 3H), 4,70 (s, 2H), 7,05 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,69 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 8,78 (s, 2H), 10,84 (s, 1H).

Ejemplo 8

5 **Clorhidrato de N5 (3,5-dicloro-4-piridil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-c]piridina-5-carboxamida**

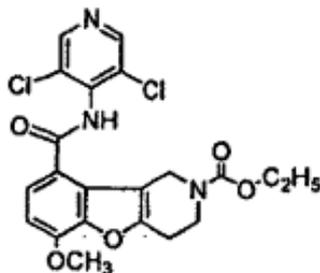


10 5-(3,5-Dicloro-4-piridilcarbamoil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5] tieno [2,3-c]piridina-2-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 7) (40 mg, mmol) se suspendió en acetato de etilo saturado con ácido clorhídrico (5 ml) agitado a temperatura ambiente durante 1 hora. El acetato de etilo se evaporó a vacío y se lavó con dietil éter y se secó en el horno para obtener 20 mg de la sal pura. IR (KBr): 3020, 2928, 1634, 1554, 1503, 1482, 1441, 1393, 1251, 1215, 1097, 1075, 757 cm^{-1} .

15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,02 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 4,04 (t, 3H), 4,51 (s, 2H), 7,12 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,76 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 8,79 (s, 2H), 9,45 (s amplio, 2H), 10,91 (s, 1H).

Ejemplo 9

20 **19-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-8-metoxi-1,2,3,4- tetrahidrobenzo[4,5]furo [3, 2-c] piridina-2-carboxilato de etilo**

**Etapas 1: 7-Metoxi-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo:**

25 Se disolvió isovainillina (10,0 g, 65,72 mmol) se disolvió en DMF (100 ml). A esta disolución se añadió carbonato de potasio (22,7 g, 164,3 mmol) seguido por la adición de bromoacetato de etilo (16,46 g, 98,58 mmol) y se calentó a 140 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró con un lecho de celite. El filtrado se evaporó en un evaporador giratorio y a continuación se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 4). La capa orgánica se lavó con agua (25 ml x 3), salmuera (25 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró para dar 11,0 g del producto como un sólido amarillo.

30 RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,42 (t, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,45 (q, 2H), 6,91 (d, 1H, $J = 6,9\text{Hz}$), 7,19-7,27 (m, 2H), 7,52 (s, 1H). IR (KBr): 3128, 2984, 1714, 1578, 1494, 1324, 1297, 1193, 1090, 942, 732 cm^{-1} .

35 Etapas 2: (7-metoxi-1-benzofuran-2-il)metanol

40 7-Metoxi-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo (de la etapa 1) (1,0 g, 4,54 mmol) se disolvió en THF (25 ml). A esta disolución se añadió hidruro de aluminio y litio (0,344 g, 9,09 mmol) a 0°C en porciones, y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con hielo y se filtró, y el filtrado se secó con sulfato de sodio y se concentró en el evaporador rotatorio para dar 600 mg del producto como un líquido espeso de color amarillo claro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 3,98 (s, 3H), 4,74 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,75-6,79 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 2H). IR (KBr): 3392, 2941, 2840, 1735, 1606, 1622, 1589, 1493, 1436, 1284, 1095, 972, 932, 731 cm^{-1} .

Etapa 3: 2-(clorometil)-7-metoxi-1-benzofurano

(7-metoxi-1-benzofuran-2-il)metanol (de la etapa 2) (1,5 g, 8,42 mmol) se disolvió en diclorometano (25 ml). A esta disolución se añadió trietilamina (1,7 g, 16,85 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,44 g, 16,85 mmol) a 0°C, y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml x 2), salmuera (15 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró para dar 1,5 g del producto como un líquido espeso de color amarillo claro.

RMN ¹H (CDCl₃): 04,01 (s, 3H), 4,71 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 7,15-7,17 (m, 2H).
IR (KBr): 3113, 2963, 2713, 1621, 1601, 1435, 1359, 1270, 1173, 1060, 975, 819 cm⁻¹.

Etapa 4: (7-metoxi-1-benzofuran-2-il)acetonitrilo:

2-(clorometil)-7-metoxi-1-benzofurano (de la etapa 3) (1,0 g, 3,92 mmol) se disolvió en DMF (20 ml) y se añadió cianuro sódico (190 mg, 3,92 mmol) a 0°C, y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó por dilución con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml x 2), salmuera (15 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró para dar 1,0 g del producto como un líquido espeso de color marrón. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice malla 100-200 y se eluyó con acetato de etilo-éter de petróleo al 5 %. Rendimiento = 500 mg (sólido amarillo).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,93 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,82 (d, 1H, J = 6,9Hz), 7,13-7,18 (m, 2H).
IR (KBr): 3020, 2923, 2258, 1622, 1607, 1508, 1494, 1436, 1311, 1272, 1214, 1095, 755 cm⁻¹.

Etapa 5: 2-(7-metoxi-1-benzofuran-2-il)etanamina

El (7-metoxi-1-benzofuran-2-il)acetonitrilo (de la etapa 4) (500 mg, 2,67 mmol) se disolvió en metanol (20 ml). A esta disolución se añadió HCl conc. (0,038 g, 1,068 mmol) y se añadió Pd/C al 10 % (250 mg), y se mantuvo para hidrogenación a 40 psi (274,5 kPa) durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se secó con sulfato de sodio y se concentró para dar 500 mg del producto como un líquido espeso de color marrón.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,93 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 4,0 (s, 3H), 6,46 (s, 1H), 6,70 (d, 1H, J = 6,9Hz), 7,10-7,15 (m, 2H). IR (KBr): 3429, 2985, 2450, 1623, 1492, 1438, 1284, 1269, 1202, 1183, 1096, 934, 731 cm⁻¹.

Etapa 6: 2-(7-Metoxi-1-benzofaran-2-il)etilcarbamato de etilo

La (7-metoxi-1-benzofuran-2-il)etanamina (de la etapa 5) (100 mg, 0,523 mmol) se disolvió en THF (4 ml). A esta disolución se añadió trietilamina (0,211 g, 2,09 mmol) y cloroformiato de etilo (0,085 g, 0,784 mmol) a 0°C, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se evaporó el THF, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice malla 100-200 y se eluyó con acetato de etilo-éter de petróleo al 5 % para obtener 30 mg de un líquido espeso de color amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,22 (t, 3H), 3,01 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,12 (q, 2H), 4,79 (brs, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,76 (d, 1H, J = 6,9Hz), 7,08-7,15 (m, 2H).

Etapa 7: 2-etoxicarbonil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro [1] benzofuro [3 ,2-c] piridina:

El (7-metoxi-1-benzofuran-2-il)etilcarbamato de etilo (de la etapa 6) (50 mg, 0,190 mmol) se disolvió en tolueno (5 ml). A esta disolución se añadió formaldehído (17 mg, 0,570 mmol) y se añadió ácido p-toluenosulfónico (2,5 mg) y se sometió a destilación azeotrópica durante 2 h. El tolueno se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice malla 100-200 y se eluyó con acetona al 10% en éter de petróleo. El rendimiento del compuesto puro fue de 20 mg (sólido de color blanco)

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,3 (t, 3H), 2,89 (s, 2H), 3,87 (brs, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 4,60 (brs, 2H), 6,78 (d, 1H, J = 8,1Hz), 7,02 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,15 (t, 1H). IR (KBr): 3392, 2931, 1698, 1622, 1495, 1435, 1333, 1268, 1226, 1115, 1084, 1014, 775 cm⁻¹.

Etapa 8: 2-etoxicarbonil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1] benzofuro[3,2-c]piridina-9-carbaldehído:

La 2-etoxicarbonil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-c]piridina (de la etapa 7) (0,420 g, 1,52 mmol) se disolvió en diclorometano (25 ml). A esta disolución se añadió cloruro estánnico (0,675 g, 2,59 mmol) seguido por la adición de diclorometil metil éter (0,17 g, 1,52 mmol) a -10 °C y se agitó durante 30 minutos. La reacción se inactivó por vertido sobre hielo picado, y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (10 ml x 2), salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice malla 100-200 y se eluyó con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo para obtener 170 mg del producto como un sólido de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,3 (t, 3H), 2,92 (brs, 2H), 3,87 (brs, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,88 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,68 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 9,96 (s, 1H).

Etapa 9: Ácido 2-etoxicarbonil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-c]piridina-9-carboxílico

5 El 2-etoxicarbonil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-c]piridina-9-carbaldehide (de la etapa 8) (170 mg, 0,559 mmol) se disolvió en acetona (10 ml): agua (2,5 ml). A esta disolución se añadió ácido sulfámico (81,0 mg, 0,838 mmol) y a continuación la reacción se enfrió a 0°C . A continuación se añadió clorito de sodio (85 mg, 0,950 mmol) en agua (2,5 ml) se añadió gota a gota para mantener la temperatura por debajo de 10°C , y la reacción se agitó durante 2 h más. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y el precipitado se filtró y se secó para dar 120 mg de sólido blanco como producto.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,3 (t, 3H), 2,93 (brs, 2H), 3,86 (brs, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 4,93 (brs, 2H), 6,82 (d, 1H $J = 8,4\text{Hz}$), 8,03 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$).

Etapa 10: (2-etoxicarbonil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzo furo[3,2-c] piridina)-9-carboxilatode 4-nitrofenilo

20 El ácido 2-etoxicarbonil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-c]piridina-9-carboxílico (de la etapa 9) (100 mg, 0,338 mmol), p-nitrofenol (94 mg, 677 mmol), EDCI (0,161 mg, 0,845 mmol) y TEA (6,0 mg, 0,067 mmol) se capturaron en THF (5 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y el precipitado obtenido se filtró y se secó para dar 80 mg de producto sólido blanco.

25 RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,25 (brs, 3H), 2,94 (brs, 2H), 3,85 (brs, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 4,89 (brs, 2H), 6,86 (d, 1H $J = 8,4\text{Hz}$), 7,43 (d, 2H, $J = 9,0\text{Hz}$), 8,13 (d, 1H, $J = 9,0\text{Hz}$), 8,35 (d, 2H, $J = 8,7\text{Hz}$).

Etapa 11: 9-(3,5-Dicloro-4-piridilcarbamoil)-S-mothoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]furo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

30 El 4-nitrofenil (2-etoxicarbonil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-c]piridina)-9-carboxilato de 4-nitrofenilo (de la etapa 10) (80 mg, 0,192 mmol) en DMF se añadió gota a gota al recipiente que contenía hidruro sódico (27 mg, 0,576 mmol) y 3,5-dicloro-4-aminopiridina (37 mg, 0,230 mmol) en DMF (2,5 ml) a -10°C y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con hielo, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró para dar 50 mg del producto como un sólido blanco. El compuesto se lavó con dietil éter. El rendimiento del compuesto puro fue de 35 mg (sólido de color blanco)

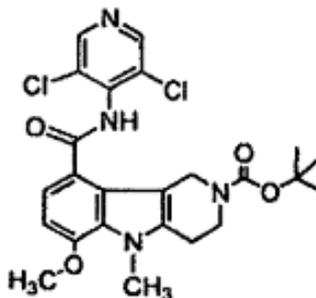
35 RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,25 (t, 3H), 2,92 (brs, 2H), 3,86 (brs, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,15 (q, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,83 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,61 (s, 2H), 7,66 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 8,6 (brs, 1H).

40 IR (KBr): 3019, 2849, 2400, 1683, 1579, 1477, 1402, 1304, 1215, 1120, 928, 767 cm^{-1} .

Pf: El compuesto se funde $> 250^\circ\text{C}$

Ejemplo 10

45 **9-(3, 5-diclor-4-piridilcarbamoil)-6-metoxi-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirid [4,3-b]indil-2-carboxilato de terc-butilo**



Etapa 1: 3-(2-Clorohidrazino)-4-metoxibenzoato de metilo

50 Una mezcla de 4-metoxi-3-amino-benzoato de metilo (0,044 mol) en 80 ml de HCl conc. se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, a continuación se añadió una disolución de nitrito de sodio (0,044 mol) en 20 ml de agua durante 30 min. a -30°C (temperatura del baño) y se agitó durante 30 min. Se añadió una disolución de cloruro estannoso (0,088 mol) en 40 ml de HCl conc. manteniendo una temperatura inferior a 20°C , y la agitación continuó durante 1 h. (se forma una masa muy espesa). La reacción se inactivó en 400 ml (NaOH al 20 %) con enfriamiento adecuado y se extrajo con dietil éter (200 x 3 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó con sulfato de

55

sodio y se concentró bajo 40 °C. La masa bruta se capturó en 50 ml de dietil éter y se acidificó con acetato de etilo saturado con HCl saturado para dar la sal de clorhidrato de hidrazina (60 %) que se secó a vacío.

5 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 10,06 (3H, bs, se intercambia con D₂O), 7,90 (1H, s a), 7,65 (1H, dd, J = 8,4Hz, J = 1,8Hz), 7,59 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,4Hz), δ 3,92 (3H, s), δ 3,8 (3H, s).

Etapa 2: 9-metil 6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido[4,2-b] indol-2, 9-dicarboxilato de 2-terc-butilo

10 Una mezcla de 3-(2-clorohidrazino)-4-metoxibenzoato de etilo (de la etapa 1) (0,0042 mol) y N-Boc-4-piperidone (0,0063 mol) en etanol (20 ml) se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró a vacío y el producto se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo.

15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 11,4 (1H, bs, se intercambia con D₂O), 7,63 (1H, d, J = 8,7Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,4Hz), 4,79 (2H, s a), δ 3,98 (3H, s), δ 3,82 (3H, s), 3,64 (2H, t), 2,76 (2H, t), 1,42 (9H, s)

Etapa 3: 9-metil -6-metoxi-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido [4,3-b] indol-2, 9-dicarboxilato de 2-terc-butilo

20 A una disolución de 9-metil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido [4,3-b] indol-2, 9-dicarboxilato de 2-terc-butilo (de la etapa 2) (0,0027 mol) en N, N-dimetilacetamida (20 ml) a 0°C se añadió hidruro sódico (0,0081 mol). Se agitó durante 30 min a 0°C, y a continuación se añadió yodometano (0,0040 mol) y la agitación continuó durante 2 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y a continuación con solución de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo.

25 RMN ¹H (CDCl₃): 7,72 (1H, d, J = 7,5Hz), 6,58 (1H, d, J = 8,4Hz), 4,79 (2H, s a), δ 3,98 (3H, s), δ 3,96 (3H, s), δ 3,91 (3H, s), 3,83 (2H, t), 2,78 (2H, t), 1,49 (9H, s),

Etapa 4: Ácido 2-terc-butiloxicarbonil-6-metoxi-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido [4,3-b] indol-9-carboxílico

30 A una disolución de 9-metil -6-metoxi-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido [4,3-b] indol-2, 9-dicarboxilato de 2-terc-butilo (de la etapa 3) (0,0026 mol) en metanol (20 ml) se añadió una disolución de NaOH 1N (0,010 mol) y se mantuvo a temperatura de reflujo durante la noche. A continuación, la reacción se concentró a vacío, se diluyó con una pequeña cantidad de agua y a continuación se lavó con acetato de etilo (10 x 2 ml). La capa acuosa se neutralizó con una disolución de HCl 1N hasta pH 2. El sólido precipitado se filtró, se lavó bien con agua y se secó.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,86 (1H, d, J = 7,5Hz), δ 6,61 (1H, d, J = 8,4Hz), 4,92 (2H, s a), δ 3,98 (3H, s), δ 3,92 (3H, s), 3,81 (2H, t), 2,80 (2H, t), 1,49 (9H, s),

Etapa 5: 9-(4-nitrofenil) 6-metoxi-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido [4,3-b] indol-2,9-dicarboxilato de 2-terc-butilo

45 A una disolución de ácido 2-terc-butiloxicarbonil-6-metoxi-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido[4,3-b] indol-9-carboxílico (0,0005 mol) en THF (10 ml) se añadió paranitrofenol (0,0011 mol), EOCI (0,0008 mol), OMAP (0,0001 mol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante toda la noche. La reacción se diluyó con una pequeña cantidad de agua, y el sólido precipitado de color amarillo se eliminó por filtración y se secó.

50 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,36 (2H, d, J = 7,0Hz), δ 7,4 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,60 (2H, d, J = 7,0Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,4Hz), 4,72 (2H, s a), δ 4,00 (3H, s), δ 3,92 (3H, s), 3,66 (2H, t), 2,80 (2H, t), 1,38 (9H, s).

Etapa 6: 9-(3,5-dicloro-4-piridinilcarbamoil)-6-metoxi-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2-carboxilato de terc-butilo

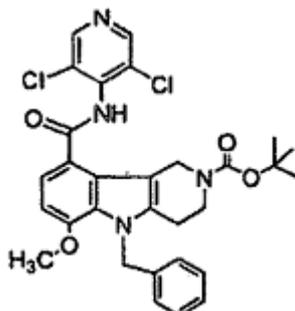
55 Una mezcla de 9-(4-nitrofenil) 6-metoxi-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido [4,3-b] indol-2,9-carboxilato de 2-terc-butilo (de la etapa 5) (0,0006 mol) y 4-amino-3,5-dicloropiridina (0,0007 mol) en DMF seco (10 ml) se agitó a 0°C durante 20 min. A esta disolución se añadió hidruro sódico (0,0018 mol) y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con agua para obtener una suspensión de color amarillo, se añadió lentamente HCl 1N para obtener un sólido blanco, que se filtró, se lavó con agua y se secó.

60 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 10,47 (1H, s, se intercambia con D₂O), 8,75 (2H, s), 7,48 (1H, d, J = 8,1 Hz), δ 6,77 (1H, d, J = 8,1 Hz), 4,47 (2H, s a), δ 3,96 (3H, s), δ 3,89 (3H, s), 3,68 (2H, t), 2,77 (2H, t), 1,38 (9H, s). IR (KBr): 2976, 2932, 1697, 1661, 1556, 1568, 1479, 1246, 1167, 1054, 769 cm⁻¹. Punto de fusión: 226 °C.

Ejemplo 11

9-(3, 5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-6-metoxi-5-bencil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirid[4,3-b]indol-2-carboxilato de *terc*-butilo

5



Este compuesto se sintetizó siguiendo el método descrito de la etapa 3 a la etapa 6 del ejemplo 10, excepto en que se usó bromuro de bencilo en lugar de yodometano en la etapa 3.

10

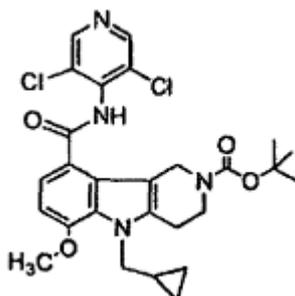
RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 10,52 (1H, s, se intercambia con D_2O), 8,75 (2H, s), δ 7,52 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,25 (3H, m), 6,93 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), δ 6,80 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 5,65 (2H, s), 4,50 (2H, s a), δ 3,86 (3H, s), 3,64 (2H, t), 2,69 (2H, t), 1,36 (9H, s).

IR (KBr): 3218, 2974, 2938, 1682, 1642, 1562, 1454, 1408, 1254, 1165, 1123, 1106, 1009, 727, 651 cm^{-1} .

15

Punto de fusión: 210°C.

Ejemplo 12 9-(3, 5-dicloro-piridilcarbamoil)-6-metoxi-5-ciclopropilmetil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2-carboxilato de *terc*-butilo



20

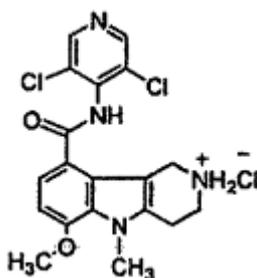
Este compuesto se sintetizó siguiendo el método descrito de la etapa 3 a la etapa 6 del ejemplo 10, excepto en que se usó bromuro de ciclopropilmetilo en lugar de yodometano en la etapa 3.

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 8,10,49 (1H, s, se intercambia con D_2O), 8,75 (2H, s), δ 7,49 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), δ 6,80 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 4,52 (2H, s a), 4,25 (2H, d), 4,03 (3H, s), 3,82 (2H, t), 2,85 (2H, t), 1,25 (9H, s), 1,02 (1H, m), 0,387 (2H, d), 307 (2H, d).

IR (KBr): 3271, 2974, 2833, 1690, 1651, 1562, 1488, 1407, 1259, 1239, 1169, 1123, 1021, 773 cm^{-1} . Punto de fusión: 230 °C.

30 **Ejemplo 13**

Clorhidrato de N9-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-6-metoxi-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol

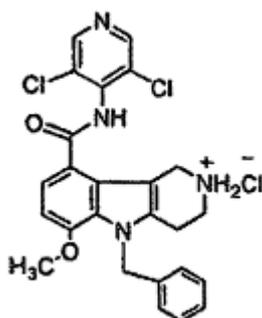


A 10 ml de una disolución enfriada de acetato de etilo saturado con HCl se añadió 9-(3,5-dicloro-4-piridinilcarbamoil)-6-metoxi-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 10) (0,0025 mol) y se agitó a 0°C durante 2 h. La capa de acetato de etilo se decantó, y se añadió dietil éter a lo anterior, se agitó durante 30 min y a continuación se decantó la capa de éter; el mismo método se siguió durante 2-3 veces para eliminar el HCl y a continuación se filtró y se secó.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 510,5 (1H, s, se intercambia con D₂O), 9,12 (2H, s a), 8,73 (2H, s), δ 7,57 (1H, d, J = 8,1 Hz), δ 6,83 (1H, d, J = 8,7Hz), 4,18 (2H, s a), 3,95 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,96 (2H, t), 3,01 (2H, t).
IR (KBr): 3266, 2956, 1622, 1657, 1568, 1483, 1451, 1406, 1254, 1122, 1075, 703 cm⁻¹.

Ejemplo 14

Clorhidrato de N9-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-6-metoxi-5-benzil-1,3,4,5-tetrahidro-1 H-pirido[4,3-b]indol

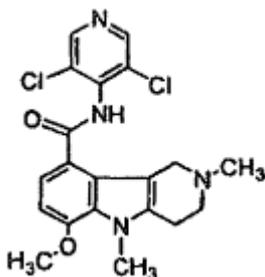


Este compuesto se sintetizó a partir del ejemplo 11 utilizando el método descrito para el ejemplo 13.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 10,64 (1H, s, se intercambia con D₂O), 9,12 (2H, s a), 8,77 (2H, s), 7,63 (1H, d, J = 8,4Hz), δ 7,26 (3H, m), 7,01 (2H, d, J = 7,2Hz), δ 6,86 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,66 (2H, s), 4,24 (2H, s a), δ 3,88 (3H, s), 3,46 (2H, t), 2,99 (2H, t).
IR (KBr): 3231, 2935, 1650, 1607, 1566, 1483, 1451, 1406, 1254, 1122, 1075, 703 cm⁻¹
Punto de fusión: se descompone por encima de 250 °C.

Ejemplo 15

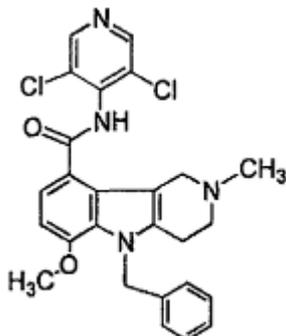
N9-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-6-metoxi-2, 5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-1 H-pirid [4,3-b] indol



A una disolución de clorhidrato de N9-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-6-metoxi-5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido [4,3-b]indol (ejemplo 13) (0,0096 mmol) en etanol se añadió cianoborohidruro de sodio (0,241 mmol), formaldehído (0,241 mmol) y se agitó durante 15 min. Se añadió ácido acético para ajustar el pH a 5, y la masa de reacción resultante se agitó durante 5 horas. La masa de reacción se concentró a alto vacío, se añadió una disolución saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo a continuación con diclorometano, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó por trituración en dietil éter.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 810,47 (1H, s, se intercambia con D₂O), 8,75 (2H, s), δ 7,48 (1H, d, J = 8,1Hz), δ 6,77 (1H, d, J = 8,1Hz), 3,96 (3H, s), δ 3,89 (3H, s), 3,75 (2H, s a), 2,97 (2H, s a), 2,89 (2H, s a), 2,51 (3H, s).

IR (KBr): 3232, 2942, 2169, 1657, 1566, 1471, 1402, 1252, 1108, 1045, 801, 774 cm⁻¹. Punto de fusión: 248 °C.

Ejemplo 16**N9-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-6-metoxi-2-metil-5-benzil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirid [4,3-b]indol**

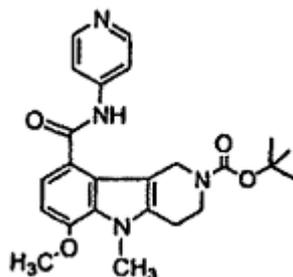
5

Este compuesto se sintetizó a partir del ejemplo 14 utilizando el método descrito para el ejemplo 15.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 10,52 (1H, s, se intercambia con D₂O), 8,75 (2H, s), δ 7,52 (1H, d, J = 8,1Hz), δ 7,25 (3H, m), 6,93 (2H, d, J = 7,2 Hz), δ 6,80 (1H, d, J = 8,4Hz), 5,65 (2H, s), δ 4,80 (3H, s), 3,47 (2H, s a), 2,68 (2H, s a), 2,63 (2H, s a), δ 2,31 (3H, s).

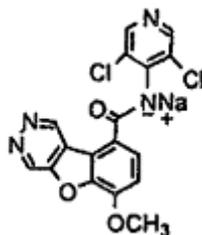
IR (KBr): 2922, 2809, 1670, 1577, 1546, 1510, 1410, 1350, 1296, 1112, 894, 804, 706 cm⁻¹

Punto de fusión: se descompone por encima de 250 °C.

Ejemplo 17**9-(4-piridinilcarbamoil)-6-metoxi-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2-carboxilato de *terc*-butilo**

20

Este compuesto se sintetizó a partir de 9-(4-nitrofenil) 6-metoxi-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido [4,3-b] indol-2 9-dicarboxilato de 2-*terc*butilo (de la etapa 5 del ejemplo 10) usando el método descrito en la etapa 6 del ejemplo 10. 4-amino-3,5-dicloropiridina fue sustituida por 4-aminopiridina.

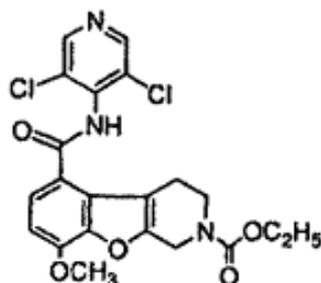
Ejemplo 18**Sal sódica de N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-metoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxamida**

A la suspensión de N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-metoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxamida (ejemplo 1) (70 mg) en THF, se añadió hidruro de sodio (15 mg) de una vez a la misma temperatura bajo atmósfera de nitrógeno. La evolución de la reacción se siguió mediante IR. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró a vacío.

IR (KBr): 3096, 2968, 2928, 1628, 1583, 1526, 1467, 1450, 1390, 1292, 1202, 1118, 1026, 885, 811 cm^{-1} .
 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,05 (s, 3H), 7,39 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 8,22 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 8,23 (s, 2H), 9,83 (s, 1H), 10,88 (s, 1H).

5 Ejemplo 19

N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-(etoxicarbonil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-5-carboxamida



10 **Etapa 1: (7-metoxi-1-benzofuran-3-il)acetonitrilo:** La disolución de 7-metoxi-1-benzofuran-3(2H)-ona (7,5 g, 0,046 mol), ácido cianoacético (19,55 g, 0,23 mol) y acetato de amonio (7,08 g, 0,092 mol) en xileno se calentó a temperatura de reflujo durante 16-18 h con un aparato Dean Stark. El xileno se eliminó a presión disminuida. El residuo de color negro marrón se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y se concentró. La purificación con gel de sílice proporcionó (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) acetonitrilo (30%). RMN ^1H (CDCl_3): δ 3,72 (s, 2H), 4,023 (s, 3H), 6,887 (d, 1H), 7,271-7,152 (m, 3H), 7,679 (s, 1H).

Etapa 2: Clorhidrato de 2-(7-metoxi-1-benzofuran-3-il)etanamina

20 A la suspensión de hidruro de aluminio y litio (580 mg, 0,01 mol) en éter seco, se añadió una disolución de (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) acetonitrilo (de la etapa 1) (750 mg, 0,004 mol) gota a gota a 0°C , y se agitó durante media hora. Tras añadir un mínimo de agua y un exceso de cloroformo, se agitó durante la noche. El cloroformo se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en éter seco y la sal de clorhidrato (92 %) se preparó por adición de acetato de etilo saturado con HCl.
 25 RMN ^1H (DMSO- d_6): 2,968 (t, 2H, $J = 7,35\text{ Hz}$), 3,087 (t, 2H, $J = 7,05\text{ Hz}$), 3,926 (s, 3H), 7,275-7,182 (m, 2H), 8,082 (s a, 2H, se intercambia con D_2O).

Etapa 3: 2-(7-Metoxi-1-benzofuran-3-il)etilcarbamato de etilo

30 A la suspensión de clorhidrato de 2-(7-metoxi-1-benzofuran-3-il)etanamina (de la etapa 2) (0,432 g, 1,9 mmol) en THF seco, se añadió trietilamina (0,769 g, 7,6 mmol) seguido por la adición de cloroformato de etilo (0,265 g, 2,4 mmol) y se agitó durante 18 h. Se añadió agua a lo anterior y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y purificó en una columna de gel de sílice para dar 2-(7-metoxi-1-benzofuran-3-il) etil carbamato de etilo (82 %).
 35 RMN ^1H (CDCl_3): 1,23 (t, 3H, $J = 6,9\text{ Hz}$), 2,890 (t, 2H, $J = 6,9\text{ Hz}$), 3,510 (q, 2H, $J = 6,5\text{ Hz}$), 4,014 (s, 3H), 4,118 (q, 2H, $J = 7,1\text{ Hz}$), 4,728 (s a, 1H; se intercambia con D_2O), 6,823 (d, 1H, $J = 5,85\text{ Hz}$), 7,165-7,238 (m, 2H), 7,476 (s, 1H).

Etapa 4: 8-Metoxi-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato de etilo

40 Una disolución de 2-(7-metoxi-1-benzofuran-3-il)etilcarbamato de etilo (de la etapa 3) (0,649 g, 2,5 mmol), paraformaldehído (0,150 g, 5,0 mmol) y ácido 4-toluenosulfónico (0,0475 g, 0,125 mmol) se sometió a un Dean-Stark durante 2-3 h. Tras enfriar a TA, se añadió agua y la capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. Tras su purificación sobre gel de sílice, se obtuvo 8-metoxi-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato de etilo (96%).
 45 RMN ^1H (CDCl_3): 1,29 (t, 3H, $J = 7,2\text{ Hz}$), 2,73 (s a, 2H), 3,80 (s a, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,19 (q, 2H, $J = 7,2\text{ Hz}$), 4,65 (s a, 2H), 6,79 (d, 1H, $J = 7,8\text{ Hz}$), 7,04 (d, 1H, $J = 7,5\text{ Hz}$), 7,162 (t, 1H, $J = 7,6\text{ Hz}$).

Etapa 5: 5-formil-8-metoxi-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato de etilo

50 A una disolución de 8-metoxi-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato de etilo (de la etapa 4) (0,264 g, 0,96 mmol), en cloruro de metileno, se añadió cloruro estánnico (0,424 g, 1,6 mmol) y 1,1-diclorometil metil éter

(0,1655 g, 1,4 mmol) a -10°C . La masa de reacción se diluyó con diclorometano, se añadió agua, y la capa orgánica se lavó completamente con agua tras la separación. Se concentró y purificó para dar 5-formil-8-metoxi-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato de etilo (97%).

- 5 RMN ^1H (CDCl_3): 1,34 (dd, 3H), 3,15 (t, 2H, $J = 5,7$ Hz), 3,78 (s a, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,21 (dd, 2H), 4,70 (s a, 2H), 6,89 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,72 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 10,04 (s,

Etapa 6: ácido 2-(etoxicarbonil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-5-carboxílico

- 10 El 5-formil-8-metoxi-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-2(1H)-carboxilato de etilo (de la etapa 5) (0,310 g, 1,02 mmol) se recogió en una mezcla de acetona y agua. A esta disolución se añadió ácido sulfámico (0,148 g, 1,53 mmol) y clorito de sodio (0,157 g, 1,73 mmol) y se agitó durante media hora. Tras eliminar la acetona a presión reducida y dilución con agua, proporcionó el ácido 2-(etoxicarbonil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-5-carboxílico (41 %) que se eliminó por filtración, se lavó con agua y se secó.

- 15 RMN ^1H (DMSO-d_6): 1,22 (t, 3H, $J = 7,05$ Hz), 2,94 (s a, 2H), 3,65 (t, 2H, $J = 5,4$ Hz), 3,984 (s, 3H), 4,31 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,62 (s, 2H), 7,00 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,81 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 12,7-12,8 (s a, 1H, se intercambia con D_2O),

- 20 **Etapa 7: 2-(etoxicarbonil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-5-carboxilato de 4-nitrofenilo**

- 25 Una disolución de ácido 2-(etoxicarbonil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-5-carboxílico (de la etapa 6) (0,352 g, 1,1 mmol), 4-nitrofenol (0,229 g, 1,65 mmol), EOCI (0,253 g, 1,32 mmol) y 4-(N,N-dimetil)aminopiridina (0,027 g, 0,22 mmol) en tetrahidrofurano se agitó durante la noche. Se añadió agua a RM, se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se concentró y se secó con sulfato de sodio anhidro. El sólido se sometió a cromatografía en gel de sílice para dar 4-nitrofenil 2-(etoxicarbonil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-5-carboxilato.

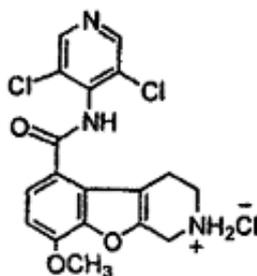
- 30 RMN ^1H (CDCl_3): 1,288 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 3,086 (s a, 2H), 3,729 (s a, 2H), 4,114 (s, 3H), 4,194 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,710 (s a, 2H), 6,896 (dd, 2H), 8,154 (dd, 2H).

Etapa 8: N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-(etoxicarbonil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-5-carboxamida

- 35 A una disolución de 4-amino-3,5-dicloro piridina (0,125 g, 0,765 mmol) en THF seco, se añadió hidruro de sodio (0,0162 g, 0,675 mmol) se añadió a 0°C seguido por 4-nitrofenil-2-(etoxicarbonil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-5-carboxilato (0,197 g, 0,45 mmol). Se añadió agua a RM, Los sólidos se eliminaron por filtración y se purificó en una columna de gel de sílice con CHCl_3 : EtOAc para dar N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-(etoxicarbonil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-5-carboxamida.

- 40 RMN ^1H (DMSO-d_6): 1,20 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz), 2,74 (s a, 2H), 3,64 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,095 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,63 (s a, 2H), 7,08 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,73 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,758 (s, 2H), 10,639 (s, 1H).
IR (KBr) (cm^{-1}): 3344, 3019, 2980, 1696, 1665, 1484, 1261, 1223.

45 **Ejemplo 20**



50 **Clorhidrato de N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-5-carboxamida**

Etapa 1: Ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-5-carboxílico

- 55 Ácido 2-(etoxicarbonil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-5-carboxílico (1,99 g, 0,0063 mol) (de la etapa nº 6 del ejemplo 19) se recogió en una disolución 3N de hidróxido de potasio (1,77 g, 0,0315 mol) y se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. Tras la extracción con acetato de etilo, se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,75 g, 0,0126 mol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con el

éter disolvente y se acidificó con persulfato de potasio. Se eliminó por filtración el ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-*c*]piridina-5-carboxílico (69 %), se lavó con agua y se secó a vacío.

5 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 1,4 (s, 9H), 2,926 (s a, 2H), 3,595 (t, 2H, *J* = 5,4 Hz), 3,985 (s, 3H), 4,576 (s, 2H), 6,998 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,815 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 12,7 (s a, 1H, se intercambia con D₂O),

Etapa 2: 2-(*tert*-butiloxicarbonil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-*c*]piridina-5-carboxilato de 4-nitrofenilo

10 Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-*c*]piridina-5-carboxílico (de la etapa 1) usando el método descrito en la etapa 7 del ejemplo 19.

Etapa 3: N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-(*tert*-butiloxicarbonil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro [2,3-*c*]piridina-5-carboxamida

15 Este compuesto se sintetizó a partir del 2-(*tert*-butiloxicarbonil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1] benzofuro[2,3-*c*]piridina-5-carboxilato de 4-nitrofenilo (de la etapa 2) usando el método descrito en la etapa 8 del ejemplo 19.

20 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 1,425 (s, 9H), 2,722 (s, 2H), 3,584 (t, 2H, *J* = 4,8 Hz), 4,01 (s, 3H), 4,588 (s, 2H), 7,082 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,734 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 8,759 (s, 2H), 10,639 (s, 1H, se intercambia con D₂O),

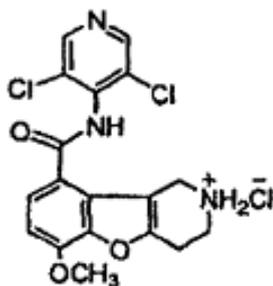
Etapa 4: Clorhidrato de N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1] benzofuro[2,3-*c*]piridina-5-carboxamida

25 La N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro [2,3-*c*]piridina- 5-carboxamida (de la etapa 3) (645 mg, 0,0013 mol) se recogió en acetato de etilo seco y se añadió al anterior acetato de etilo saturado con HCl a 0°C. A continuación se agitó durante una hora. El acetato de etilo se eliminó a presión reducida y se añadió al anterior el éter disolvente seco. Se filtró el clorhidrato de N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-*c*]piridina-5-carboxamida (XIU) sólido, se lavó con disolvente seco y se secó.

30 RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,040 (t, 2H, *J* = 5,4 Hz), 3,443 (t, 2H, *J* = 5,7 Hz), 3,984 (s, 3H), 4,393 (s, 2H), 7,005 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,77 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 8,569 (s, 2H). IR (KBr; cm⁻¹) 3422, 3233, 2722, 1674, 1493, 1289, 1272, 1009.

Ejemplo 21

35 **Clorhidrato de N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro [2,3-*c*]piridina-5-carboxamida**



40 **Etapa 1: Ácido 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-*c*]piridina-9-carboxílico**

45 El ácido 2-etoxicarbonil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-*c*]piridina-9-carboxílico (de la etapa 9 del ejemplo 9) (1,8 g, 6,10 mmol) se disolvió en metanol (10 ml). A esta disolución se añadió KOH (6,8 g, 122,03 mmol) disuelto en 10 ml de agua, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se diluyó con agua (25 ml) y se neutralizó con una disolución (15 ml) saturada de cloruro de amonio. El precipitado obtenido se filtró y se secó a vacío. Rendimiento = 1,6 g (sólido amarillo claro).

Etapa 2: Ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-*c*]piridina-9-carboxílico

50 El ácido 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-*c*]piridina-9-carboxílico (de la etapa 1) (1,6 g, 8,09 mmol) se disolvió en NaOH 1M (25 ml). A esta disolución se añadió carbonato de di *tert*-butilo (2,64 g, 12,14 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con éter, y la capa acuosa se acidificó con hidrogenosulfato de potasio. El precipitado obtenido se filtró y se secó a vacío. Rendimiento = 1,6 g (sólido amarillo claro).

55

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,42 (s, 9H), 2,81 (s a, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,74 (s a, 2H), 6,9 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

5 **Etapa 3: 2-(*terc*-butiloxicarbonil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina-5-carboxilato de 4-nitrofenilo**

Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 2-(*terc*-butiloxicarbonil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-c]piridina-9-carboxílico (de la etapa 2) usando el método descrito en la etapa 7 del ejemplo 19.

10 **Etapa 4: N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-(*terc*-butiloxicarbonil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro [2,3-c]piridina-9-carboxamida**

15 Este compuesto se sintetizó a partir del 2-(*terc*-butiloxicarbonil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1] benzofuro[3,2-c]piridina-9-carboxilato de 4-nitrofenilo (de la etapa 3) usando el método descrito en la etapa 8 del ejemplo 19.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,39 (s, 9H), 2,84 (s a, 2H), 3,71 (s a, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,52 (s a, 2H), 7,08 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,77 (s, 2H), 10,67 (s, 1H, se intercambia con D₂O),

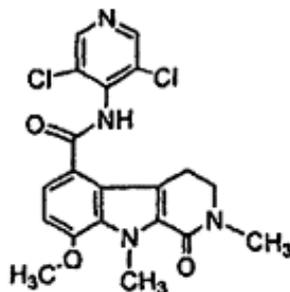
20 **Etapa 5: Clorhidrato de N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1] benzofuro[2,3-c]piridina-9-carboxamida**

25 A la suspensión de N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-(*terc*-butiloxicarbonil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1] benzofuro [3,2-c]piridina-9-carboxamida (de la etapa 4) (600 mg) en dietil éter seco (10 ml), se añadió acetato de etilo saturado con HCl (4 ml) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se agitó en dietil éter seco y se filtró. El sólido obtenido se purificó adicionalmente manteniéndolo a temperatura de reflujo durante toda la noche. Rendimiento = 400 mg

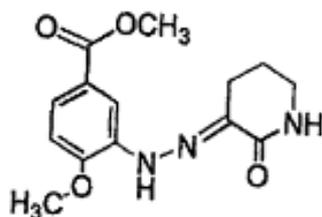
30 RMN ¹H (DMSO-d₆): 3,11 (s a, 2H), 3,5 (s a, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,29 (s a, 2H), 7,16 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,78 (s, 2H), 9,29 (s a, 2H, se intercambia con D₂O), 10,78 (s, 1H, se intercambia con D₂O),

Ejemplo 22

N-(3,5-dicloro piridin-4-il)-2,9-d imetil-8-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-beta-carbolina-5-carboxamida



35 **Etapa 1: Preparación de la hidrazona**



40 Una suspensión de 3-carboxi-2-piperidona (comercial) (4,275 g, 25 mmol) en NaOH ac (1,4 g, 25 mmol, 0,5 N) se almacenó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, se acidificó con HCl 6 N y se añadió con agitación a 0°C a una disolución recientemente preparada de cloruro de benzenodiazonio sustituido. (Este último se preparó de la manera habitual a partir de 4-metoxi-3-aminobenzoato de metilo (4,52 g 25 mmol) en HCl (125 mmol,

2,7 N) y NaNO₂ (1,76 g, 25,5 mmol) en agua). La mezcla de reacción se ajustó a pH 3,5 mediante la adición de NaOAc (disolución en agua) seguida por agitación a 0-10°C durante 5 h, para dar un precipitado. Este se filtró a continuación y se utilizó tal cual en la reacción posterior sin purificación.

5 **Etapas 2: 8-Metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-β-carbolina-5-carboxilato de metilo**

Una disolución de la hidrazona (de la etapa 1) (11,0 g bruto) en etanol acidificado se calentó a temperatura de reflujo durante 18 h. A continuación, el disolución se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar la tetrahydrocarbolina pura con un rendimiento del 30 al 40 %.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆): 3,15 (2H, t, J = 6,6 Hz). 3,43 (2H, m); δ 3,83 (3H, s); δ 3,96 (3H, s); δ 6,84 (1H, d, J = 8,4 Hz); δ 7,70 (1H, d, J = 8,1 Hz); δ 7,70 (1H, b); 11,90 (1H, b).

15 **Etapas 3: 8-metoxi-9-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-β-carbolina-5-carboxilato de metilo**

Una suspensión de 8-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-β-carbolina-5-carboxilato de metilo (de la etapa 2) (1,32 g, 4,81 mmol), yodometano (0,821 g 57,8 mmol) y K₂CO₃ (1,77 g, 12,83 mmol) en DMF se agitó a temperatura ambiente, durante 18 h. Se añadió la mínima cantidad de agua, y el compuesto se extrajo en acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto que, tras su purificación mediante cromatografía en columna dio el N-metil derivado deseado con un rendimiento del 77 %.

20 RMN ¹H (CDCl₃): 3,30 (2H, t, J = 6,9 Hz). 3,55 (2H, m); δ 3,91 (3H, s); δ 3,98 (3H, s); δ 4,44 (3H, s); δ 5,72 (1H, b); δ 6,67 (1H, d, J = 8,1 Hz); δ 7,74 (1H, d, J = 8,4 Hz).

25 **Etapas 4: 8-metoxi-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-β-carbolina-5-carboxilato de etilo**

A una disolución de 8-metoxi-9-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-β-carbolina-5-carboxilato de metilo (de la etapa 3) (0,1 g, 0,347 mmol) y yodometano (0,069 g, 0,486 mmol) en THF seco, se añadió NaH (0,01 g, 0,416 mmol) de una vez a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente, se añadió agua, y el compuesto se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar el derivado de dimetilo deseado con un rendimiento cuantitativo.

30 RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,14 (3H, s); 3,31 (2H, t, J = 6,9 Hz). 3,58 (2H, t, J = 6,9 Hz). δ 3,90 (3H, s); δ 3,98 (3H, s); δ 4,45 (3H, s); δ 6,66 (1H, d, J = 8,4 Hz); δ 7,74 (1H, d, J = 8,4 Hz).

35 **Etapas 5: Ácido 8-metoxi-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-β-carbolina-5-carboxílico**

Una suspensión del éster (de la etapa 4) en un alcohol como metanol se trató con KOH ac. (3 mmol) a temperatura ambiente durante 1 a 3 días. La disolución transparente obtenida se acidificó y se filtró para dar el ácido deseado con un rendimiento del 70 %.

40 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,00 (3H, s); 3,19 (2H, t, J = 6,9 Hz); 3,57 (2H, t, J = 6,9 Hz); δ 3,98 (3H, s); δ 4,47 (3H, s); δ 6,82 (1H, d, J = 8,4 Hz); δ 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz).

45 **Etapas 6: 8-metoxi-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-β-carbolina-5-carboxilato de p-nitrofenilo**

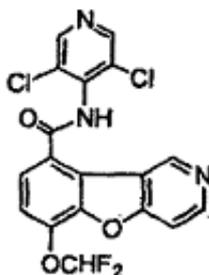
Una disolución del ácido 8-metoxi-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-β-carbolina-5-carboxílico (de la etapa 5) (1 mmol, p-nitrofenol (1,5 mmol), EDCI (1,5 mmol) y DMAP (0,1 mmol) en THF seco se agitaron a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió la mínima cantidad de agua, y el p-nitrofeniléster precipitado se filtró y se lavó con agua y se secó (50-60 %).

50 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,00 (3H, s); 3,17 (2H, t, J = 6,9 Hz); 3,55 (2H, t, J = 6,9 Hz); δ 4,03 (3H, s); δ 4,38 (3H, s); δ 6,92 (1H, d, J = 8,4 Hz); 7,64 (2H, d, J = 9,0 Hz); 8,10 (1H, d, J = 8,4 Hz); 8,36 (2H, d, J = 9,3 Hz).

55 **Etapas 7: N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2,9-dimetil-8-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-β-carbolina-5-carboxamida**

A una disolución de p-nitrofenil éster (de la etapa 6) (1 mmol) y 4-amino-3,5-dicloropiridina (1,2 mmol) se añadió NaH (1,2 mmol) de una vez y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. A continuación se acidificó con unas pocas gotas de HCl 6 N. La amida deseada se separó por precipitación, se filtró y se secó (80-90 %).

60 RMN ¹H (DMSO-d₆): 2,96 (2H, t, J = 6,9 Hz); δ 2,99 (3H, s); δ 3,98 (3H, s); δ 4,36 (3H, s); δ 6,92 (1H, d, J = 8,4 Hz); δ 7,53 (1H, d, J = 8,1 Hz); 8,75 (2H, s); δ 10,60 (1H, s), Fusión por encima de 250 °C.
IR (Puro) (cm⁻¹): 3020, 1642, 1215, 771.

Ejemplo 23 N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridazina-9-carboxamida**5 Etapa 1: 1-metoxi-2-(2-propiniloxi) benceno**

A una disolución bien agitada de guaiacol (100,0 g, 0,805 moles) y bromuro de propargilo (135 g, 0,966 mmol) en DMF (600 ml) se añadió K₂CO₃ anhidro (222,0 g, 1,61 moles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3-4 horas. A continuación, la mezcla se filtró para eliminar el material inorgánico. El filtrado se concentró a vacío y se diluyó con agua (2,5 l). A continuación, se extrajo con acetato de etilo (3x1,0 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x 1,0 l) y se secaron con sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente a vacío proporcionó el producto (118,0 g) como un aceite de color marrón.

IR (KBr): 2949, 1728, 1619, 1589, 1426, 1291, 1107, 1001, 957, 825, 758 cm⁻¹.
 15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 2,49 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,76 (s, 2H), 6,95 (m, 4H).

Etapa 2: 7-metoxi-2-metilbenzo[b]furano

A una disolución bien agitada de 1-metoxi-2-(2-propiniloxi) benceno (118,0 g, 0,728 moles) en N,N,-dietilanilina (1,0 l) se añadió fluoruro de cesio (134 g, 0,874 moles) y la mezcla se calentó a 215-220°C durante 4-5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una disolución acuosa de HCl al 10 % (3,0 l), seguido por la adición de acetato de etilo (2,0 l). La mezcla se filtró con un lecho de celite. La capa orgánica se separó y se lavó con agua (2x1,0 l) y se secó con sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente a vacío proporcionó el producto bruto (72,0 g) como un aceite de color marrón. A continuación, se purificó mediante columna de gel de sílice usando éter de petróleo:acetato de etilo (9:1) como eluyente para dar el producto como un aceite de color amarillo claro (4,6 g).

IR (KBr): 2952, 1725, 1627, 1599, 1421, 1285, 1118, 1005, 951, 818, 748 cm⁻¹
 30 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): 2,47 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,36 (s, 1H), 7,06 (m, 3H).

Etapa 3: 7-metoxi-2-metilbenzo[b]furan-4-carboxialdehído

A una disolución bien agitada de 7-metoxi-2-metilbenzo[b]furano (72 g, 0,443 moles) en DCM (1,5 l) se añadió cloruro estannoso (150,3 g, 0,577 moles) seguido por la adición lenta de 1,1-diclorometil metil éter (56,1 g, 0,488 moles) a -10-0°C y se agitó durante 1-2 h. Se añadió agua enfriada en hielo (1,0 l) con agitación fuerte, la capa orgánica se separó y se lavó con agua (2x550 ml) y se secó con sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente proporcionó el producto bruto (68,0 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con éter de petróleo:acetato de etilo (9: 1) como eluyente para dar el producto como un aceite de color amarillo claro (52 g). p.f.: 167-170 °C.

IR (KBr): 3017, 1741, 1677, 1595, 1512, 1399, 1242, 1175, 1098, 937, 755 cm⁻¹
 40 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ 2,50 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 7,09 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,12 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 10,00 (s, 1H).

45 Etapa 4: 7-Hidroxi-2-metilbenzo[b]furan-4-carboxialdehído

A una disolución recientemente preparada de sodio-4-metil benceno timorato (preparada a partir de 42 g de 4-metil bencenotiol y 14 g de hidróxido de sodio) en tolueno (700 ml) se añadió 7-metoxi-2-metilbenzo[b]furan-4-carboxialdehído (50,0 g) a temperatura de reflujo. A continuación se añadió HMPA (62,0 g) lentamente, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4-5 h. A continuación, la mezcla de reacción se llevó a 50-60 °C. Se añadió agua (500 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se acidificó (pH 4-5). El sólido separado se filtró, se lavó con agua (3x200 ml) y se secó para dar un producto sólido amarillo claro).

55 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 2,50 (s, 3H), 7,11 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,13 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 9,99 (s, 1H), 10,98 (s a, 1H).

Etapa 5: 7-ciclopentiloxi-2-metilbenzo[b]furan-4-carboxialdehído

5 A una disolución bien agitada de 7-Hidroxi-2-metilbenzo[b]furan-4-carbaldehído (39,0 g, 0,221 moles) en DMF (200 ml) se añadió carbonato de potasio en polvo (76,0 g, 0,555 moles) y bromuro de ciclopentilo (43,0 g, 0,287 moles) y se agitó a 70-75 °C durante 4-5 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (1,5 l) a la anterior. El material orgánico separado se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x500 ml) y se secaron con sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente a vacío proporcionó el producto (55,0 g) como un aceite viscoso de color marrón claro. IR (KBr): 3432, 1710, 1639, 1501, 1429, 1278, 1122, 1093, 943, 770 cm⁻¹.

10 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 1,6-2,02 (s, 8H), 2,50 (s, 3H), 5,13 (m, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,11 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 9,99 (s, 1H).

15 Etapa 6: Ácido 7-ciclopentiloxi-2-metilbenzo[b]furan-4-carboxílico

A una disolución bien agitada de 7-ciclopentiloxi-2-metilbenzo[b]furan-4-carboxialdehído (55,0 g, 0,225 moles), ácido sulfámico (76,0 g, 0,787 moles) en acetona (600 ml) se añadió una disolución de clorito de sodio (51,0 g, 0,562 moles) en agua (150 ml) a 0-5°C y se agitó durante 5-6 horas. Se añadió agua enfriada en hielo (1,0 l) a la mezcla de reacción; el sólido separado se filtró y se purificó mediante una técnica ácido-base para dar 40,0 g de producto puro.

20 IR (KBr): 3300, 1642, 1511, 1423, 1267, 1131, 1009, 958, 770 cm⁻¹.

25 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 1,6-2,1 (s, 8H), 2,47 (s, 3H), 5,07 (m, 1H), 6,89 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,95 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 12,6 (s, 1H).

Etapa 7: Metil-7-ciclopentiloxi-2-metilbenzo[b]furan-4-carboxilato

30 A una suspensión del ácido 7-ciclopentiloxi-2-metilbenzo[b]furan-4-carboxílico (40,0 g, 0,153 moles) y carbonato de potasio (42,0 g, 0,184) en acetona (400 ml) se añadió sulfato de dimetilo (24,0 g, 0,307 moles) y se calentó a temperatura de reflujo durante 4-5 h. La acetona (305 ml) se eliminó por destilación y la mezcla de reacción se enfrió a 5°C. Se añadió agua enfriada en hielo (500 ml) y el sólido separado se filtró, se lavó con salmuera (2x100 ml) y se secó para obtener un sólido de color crema (43,0 g).

35 IR (KBr): 3434, 1715, 1632, 1409, 1445, 1267, 1102, 1001, 938, 770 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 1,6-2,1 (s, 8H), 2,43 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 5,14 (m, 1H), 7,32 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,24 (s, 1H).

Etapa 8: Metil-7-ciclopentiloxi-2-bromometilbenzo[b]furan-4-carboxilato

40 A una disolución bien agitada a temperatura de reflujo de AIBN (500 mg) y N-bromosuccinimida (30,5 g, 0,171 moles) en tetracloruro de carbono (500 ml) se añadió un Metil-7-ciclopentiloxi-2-metilbenzo[b]furan-4-carboxilato (43,0 g, 0,151 moles) y se calentó a temperatura de reflujo durante 2-3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró a vacío para dar el producto (3,1 g) como un aceite marrón. El producto obtenido (50,0 g) se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 9: Metil-2-formil-7-ciclopentiloxibenzo[b]furan-4-carboxilato

50 A una disolución bien agitada de Metil-7-ciclopentiloxi-2-bromometilbenzo[b]furan-4-carboxilato (50,0 g, 0,140 moles) en dimetil sulfóxido (250,0 ml) se añadió carbonato de potasio en polvo (22,0 g, 0,21 mmoles) a 105-0°C y se agitó durante 2-3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (2,0 l) y se extrajo con acetato de etilo (3x500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x500 ml) y se secaron con sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente proporcionó el producto (51 g) como un aceite viscoso de color marrón. La purificación mediante una columna de gel de sílice usando cloroformo:acetato de etilo (95:5) como eluyente dio como resultado 21 g del producto puro.

55 IR (KBr): 3429, 1711, 1688, 1593, 1432, 1307, 1280, 1123, 1020, 973, 831, 737 cm⁻¹.

60 RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 1,6-2,1 (s, 8H), 3,92 (s, 3H), 5,14 (m, 1H), 7,32 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,24 (s, 1H), 9,94 (s, 1H).

Etapa 10: Ácido (Z)-3-(7-ciclopentiloxi-4-metiloxycarbonilbenzo[b]furan-2-il)-2-propenoico

65 A una disolución bien agitada de Metil-2-formil-7-ciclopentiloxibenzo[b]furan-4-carboxilato (21,0 g, 0,0868 moles) en tolueno (250,0 ml) se añadió ácido malónico (13,5 g, 0,1302 moles) y piperidina (5,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 3-4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con una disolución acuosa de HCl al 10 % y se extrajo con acetato de etilo (2x250 ml). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con agua (2x100 ml) y se secaron con sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente a vacío proporcionó el producto (19 g) como un sólido amarillo claro. IR (KBr): 3435, 1716, 1630, 1509, 1404, 1335, 1289, 1215, 1145, 1031, 951, 757 cm^{-1} .

- 5 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,6-2,1 (m, 8H), 3,88 (s, 3H), 5,13 (m, 1H), 6,46 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 7,10 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,60 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 7,70 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz).

Etapa 11: Metil-2-[(Z)-2-azidocarbonil]-1-etenil]-7-ciclopentiloxibenzo[b]furan-4-carboxilato

- 10 A una suspensión del ácido (Z)-3-(7-ciclopentiloxi-4-metiloxycarbonilbenzo[b]furan-2-il)-2-propenoico (19,0 g, 0,0575 moles) y trietilamina (1,0 ml) en diclorometano (200 ml) se añadió una disolución de cloroformiato de etilo (6,9 g, 0,0633 moles) en acetona (15,0 ml) a -10°C y se agitó durante 1-2 horas. Se añadió una disolución de azida de sodio (11,0 g, 0,172 moles) en agua (30,0 ml) a -10°C y se agitó durante 1-2 horas. Se añadió agua enfriada en hielo (1,0 l), el sólido separado se filtró, se disolvió en DCM (200 ml). La capa de DCM se secó con sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente a vacío proporcionó 21,0 g de producto como un sólido amarillo claro.
- 15 IR (KBr): 3315, 1718, 1638, 1512, 1414, 1333, 1282, 1208, 1134, 1029, 956, 758 cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,6-2,1 (m, 8H), 3,88 (s, 3H), 5,14 (m, 1H), 6,51 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 7,12 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,87 (m, 3H).

20

Etapa 12: Metil-1-hidroxi-6-ciclopentiloxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridina-9-carboxilato

- 25 A una disolución bien agitada a temperatura de reflujo de tri-n-butylamina (5,0 ml, 25% en peso) en difenil éter (50,0 ml) se añadió una disolución de Metil-2-[(Z)-2-azidocarbonil]-1-etenil]-7-ciclopentiloxibenzo[b]furan-4-carboxilato (21,0, 0,0642 moles) en difenil éter (350,0 ml) y se calentó a temperatura de reflujo durante 3-3 horas. El exceso de difenil éter se eliminó a vacío, y el residuo obtenido se trituró con éter de petróleo (3x100 ml) para dar el compuesto intermedio 12 como un sólido de color amarillo (16,5 g).
- IR (KBr): 3434, 1715, 1661, 1516, 1433, 1287, 1215, 1117, 1014, 755 cm^{-1} .

- 30 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,6-2,1 (m, 8H), 3,87 (s, 3H), 5,16 (m, 1H), 7,22 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,87 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 8,42 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 1,27 (s a, 1H).

Etapa 13: Metil-1-cloro-6-hidroxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridina-9-carboxilato

- 35 Una disolución de Metil-1-hidroxi-6-ciclopentiloxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridina-9-carboxilato (16,0 g) y oxiclورو de fósforo (320 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 15-15 horas. El oxiclورو de fósforo (300 ml) se eliminó a vacío. Se añadió agua (20,0 ml) a $60-70^\circ\text{C}$. Después tras añadir agua (200 ml), el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua (2x100 ml) y se secó para dar 8,8 g de producto como un sólido amarillo.
- p.f.: $195-197^\circ\text{C}$
- 40 IR (KBr): 1718, 1668, 1507, 1421, 1271, 1223, 1109, 1001, 756 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3,92 (s, 3H), 7,62 (t, 1H, $J = 72,0$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 7,92 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 11,27 (s a, 1H).

Etapa 14: Metil-1-cloro-6-difluorometiloxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridina-9-carboxilato

- 45 Una suspensión de Metil-1-cloro-6-hidroxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridina-9-carboxilato (8,8 g) y carbonato de potasio anhidro en dimetilformamida se purgó con gas mafron durante 2-3 h a $70-80^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se filtró con un lecho de celite; el filtrado obtenido se concentró con alto vacío hasta un cuarto de su volumen. El residuo obtenido se diluyó con agua (100 ml) para dar 8,0 g de producto como un sólido color amarillo.
- 50 p.f.: $210-213^\circ\text{C}$.
- IR (KBr): 1718, 1672, 1518, 1431, 1272, 1218, 1113, 1011, 755 cm^{-1} .

- 55 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3,86 (s, 3H), 7,62 (t, 1H, $J = 72,0$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 7,92 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz).

Etapa 15: Metil-6-difluorometiloxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridina-9-carboxilato

- 60 Una mezcla de metil-1-cloro-6-difluorometiloxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridina-9-carboxilato (8,0 g), hidróxido de amonio (2,0 ml) y Pd/C al 10 % (4,0 g) en una mezcla de metanol (100 ml) y dimetilformamida (5,0 ml) se hidrogenó en un equipo Parr a 40-55 psi (274,4-308,7 kPa) de hidrógeno gaseoso durante 5-6 h. El catalizador se eliminó por filtración y el residuo obtenido se diluyó con agua. El producto sólido obtenido se filtró y se secó. Rendimiento = 6,5 g
- IR (KBr): 3433, 2075, 1720, 1634, 1288, 1219, 1115, 1017, 771 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): 04,04 (s, 3H), 7,62 (t, 1H, $J = 72,0$ Hz), 7,61 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,97 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 8,13 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,78 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 9,93 (s, 1H).

Etapa 16: Ácido 6-Difluorometiloxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridina-9-carboxílico

Una disolución de Metil-6-difluorometiloxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridina-9-carboxilato (6,5 g, 0,0221 moles), hidróxido de sodio (4,0 g, 0,110 moles) y agua (10,0 ml) en metanol (60,0 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 1-1,5 horas. El metanol se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua (50,0 ml) y se acidificó con ácido acético. El sólido separado se filtró, se lavó con agua (2x100 ml) y se secó para dar 5,5 g de producto como un sólido amarillo. IR (KBr): 3433, 2075, 1559, 1634, 1289, 1215, 1145, 1031, 757 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,58 (t, 1H, $J = 72,0$ Hz), 7,60 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,94 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 8,11 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,76 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 10,02 (s, 1H).

Etapa 17: 6-Difluorometiloxibenzo[4,5]furo[3,2-d]piridina-9-carboxilato de 4-nitrofenilo

Una mezcla de ácido 6-Difluorometiloxibenzo[4,5]furo[3,2-d]piridina-9-carboxílico (5,5 g, 0,0197 moles), p-nitrofenol (4,1 g, 0,0295 moles), EDCI (5,7 g, 0,295 moles), 4, 4-dimetilaminopiridina (250 mg, 0,00197 moles) en DMF (603,0 ml) se calentó a 70-75 $^{\circ}\text{C}$ durante 4-5 horas. El residuo obtenido tras eliminar el disolvente a vacío se trituró con agua (50,0 ml) para dar el compuesto intermedio 18 (6,0 mg) como un sólido amarillo. p.f.: > 250 $^{\circ}\text{C}$. IR (cm^{-1}): 3430, 2082, 1640, 1534, 1351, 1276, 1223, 1109, 1009, 778 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,51 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,76 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,80 (t, 1H, $J = 72,0$ Hz), 7,92 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 8,41 (m, 3H), 8,73 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 9,87 (s, 1H).

Etapa 18: N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[3,2-d]piridina-9-carboxamida

A una disolución bien agitada de 6-difluorometiloxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridina-9-carboxilato de 4-nitrofenilo (6,0 mg, 0,015 moles) y 4-amino-3,5-dicloropiridina (4,9 mg, 0,030 moles) en DMF (50,0 ml) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) (900 mg, 0,0225 moles) a -5 $^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 30-40 minutos. El exceso de DMF se eliminó a presión reducida, el residuo obtenido se diluyó con agua (5 ml) y se acidificó a pH 500-6 con ácido acético. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el producto bruto (5,6 g). La purificación mediante una columna de gel de sílice utilizando 25metanol en cloroformo como eluyente proporcionó 2,7 g de producto como un sólido de color crema.

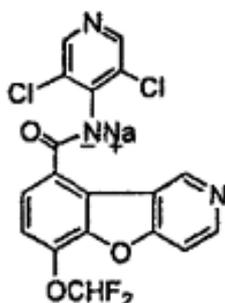
p.f.: > 250 $^{\circ}\text{C}$.

IR (Puro): 3199, 1662, 1556, 1496, 1387, 1281, 1198, 1159, 1049, 999, 813, 778 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO): 87,61 (t, 1H), 7,73 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,95 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 8,08 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,75 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 8,84 (s, 2H), 9,63 (s, 1H), 11,17 (s, 1H).

Ejemplo 24

N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridina-9-carboxamida de sodio



A una disolución bien agitada de N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxibenzo [4,5]furo[3,2-c]piridina-9-carboxamida (500 mg, 1,178 moles) en THF seco (10,0 ml) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) (45 mg, 1,119 moles) a 5-10 $^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 30 minutos. El THF se eliminó a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con n-pentano y se secó a presión reducida (520 mg). p.f.: > 250 $^{\circ}\text{C}$.

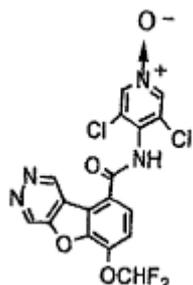
IR (Puro): 3394, 1638, 1572, 1535, 1445, 1389, 1270, 1132, 992, 789 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 87,45 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,47 (t, 1H), 7,82 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,13 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,64 (d, 1H $J = 5,4$ Hz), 10,27 (s, 1H).

Ejemplo 25

5

3,5-dicloro-4-(6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-ilcarboxamido)-1-piridiniumolate



10 **Etapla 1: 4-amino-3,5-dicloro piridina-N-óxido:** a una disolución de 4-amino-3,5-dicloro piridina (5 g, 0,0306 moles) en cloroformo (100,0 ml) se añadió una disolución de ácido peracético al 20 % (200 ml, 0,597 moles) (el ácido peracético al 20 % se preparó según Vogel's Practical Organic Chemistry, Vol. V, página nº 458) A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, se enfrió a 5-10°C y se inactivó con sulfito de sodio hasta que la prueba del yoduro dio negativa. Tanto el cloroformo como el ácido acético se eliminaron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una columna de gel de sílice usando metanol al 5 % en cloroformo como eluyente para dar el producto como un sólido de color amarillo claro.

15

Rendimiento: 1,7 g

20 Etapla 2:

3,5-dicloro-4-(6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-ilcarboxamido)-1-piridiniumolato: A una suspensión bien agitada de 6-difluorometiloxibenzo[4,5]uro[2,3-c]piridazina-9-carboxilato de 4-nitrofenilo (100 mg, 0,2481 mmoles), 4-amino-3,5-dicloro piridina-N-óxido (39 mg, 0,2233 mmoles) en DMF (5,0 ml) se añadió NaH (60 %) (4 x 5 mg, 0,4962 mmoles) at 5-10°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2,0 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se acidificó con ácido acético. El sólido separado se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron con sulfato de sodio El residuo obtenido tras la eliminación del disolvente se purificó mediante una columna de gel de sílice usando metanol al 8 % en cloroformo como eluyente para dar el producto como un sólido de color crema. Rendimiento: 40 mg

25

30

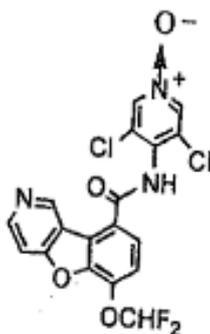
p.f.: > 250 °C.

IR (KBr): 3233, 3065, 1659, 1633, 1602, 1484, 1428, 1343, 1241, 1194, 982, 855, 810 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,41 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,90 (d, 1H, $J = 8,4$), 8,23 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 8,82 (s, 2H), 10,08 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 11,09 (s, 1H).

35

Ejemplo 26



40 3,5-dicloro-4-(6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[3,2-d]piridin-9-ilcarboxamido)-1-piridiniumolate:

A una suspensión bien agitada de 6-difluorometiloxibenzo[4,5]uro[3,2-c]piridina-9-carboxilato de 4-nitrofenilo (330 mg, 0,8243 mmoles), 4-amino-3,5-dicloro piridina-N-óxido (140 mg, 0,7831 mmoles, de la etapa 1, ejemplo 25) en

DMF (5,0 ml) se añadió NaH (64%) (6x11 mg, 1,65 mmoles) at 5-10°C. A continuación, se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante 2,0 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se acidificó con ácido acético.

El sólido separado se extrajo con acetato de etilo (4x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron con sulfato de sodio. El residuo obtenido tras la eliminación del disolvente se purificó mediante una columna de gel de sílice usando metanol al 8 % en cloroformo como eluyente para dar el producto como un sólido de color crema. Rendimiento: 180 mg

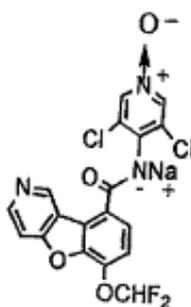
p.f.: > 250 °C.

IR (KBr): 3436, 3233, 3034, 2923, 2358, 1660, 1599, 1555, 1495, 1289, 1129, 1082, 982, 855, 810 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60 (t, 1H, J = 72 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 8,4), 8,06 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,76 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 8,80 (s, 2H), 9,63 (s, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ejemplo 27

3,5-dicloro-4-(6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[3,2-d]piridin-9-ilcarboxamido)-1-piridiniumolato de sodio:



A una suspensión bien agitada de 3,5-dicloro-4-(6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[3,2-c]piridin-9-ilcarboxamido)-1-piridiniumolate (150 mg, 0,3409 mmoles) en THF (5,0 ml) se añadió hidruro de sodio al 60 % (14,5 mg, 0,3579 mmoles) at 5-10°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó agitar a continuación durante 2,0 horas a temperatura ambiente para obtener una disolución transparente. El sólido de color amarillo obtenido después de la eliminación del disolvente se trituró con dietil éter, el éter se eliminó por decantación. El sólido de color amarillo obtenido se secó a vacío.

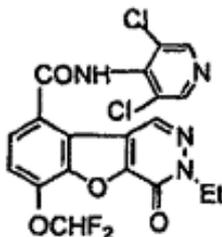
Rendimiento: 150 mg. p.f.: > 250 °C.

IR (KBr): 3101, 2928, 1633, 1581, 1551, 1533, 1446, 1388, 1284, 1203, 1117, 1092, 1043, 994, 855, 810 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,42 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 72 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,25 (s, 2H), 8,64 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 10,30 (s, 1H).

Ejemplo 28

N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxi-3-etil-4-oxo-3,4-dihidrobenczo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxamida



Etapa I: 6-difluorometoxi-4-oxo-3,4-dihidrobenczo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato de etilo

A una disolución de 6-difluorometoxi-4-oxo-3,4-dihidrobenczo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato de etilo (de la etapa 6 del ejemplo 4) (261 mg, 0,803 mmol) en n,n-dimetilformamida, se añadió hidruro de sodio (33 mg, 0,803 mmol) a 20-30 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió bromuro de etilo (95,4 mg, 0,88 mmol) a la mezcla de reacción. La evolución de la reacción se siguió mediante TLC. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió a 0-10°C y se añadió agua (100 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a 0-10 °C y se acidificó con ácido clorhídrico diluido. El

precipitado obtenido se filtró y se secó en el horno. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo al 10% en cloroformo. Se obtuvo un sólido de color blanco (130 mg). p.f.: 162-164°C. IR (KBr): 3081, 2962, 2852, 1741, 1615, 1562, 1454, 1386, 1283, 1162, 1140, 1090, 960, 885, 846, 764 cm⁻¹.

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,38 (m, 6H), 4,30 (q, 2H), 4,47 (q, 2H), 7,63 (t, 1H, J = 72,3 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 9,07 (s, 1H).

Etapa II: Ácido 6-difluorometoxi-3-etil-4-oxo-3,4-dihidrobenczo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxílico

10 Una mezcla de 6-difluorometoxi-3-etil-4-oxo-3,4-dihidrobenczo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato de etilo (de la etapa 1) (120 mg, 0,34 mmol) e hidróxido de sodio (20 mg, 0,51 mmol) en etanol (20 ml) se calentó a temperatura de reflujo. La evolución de la reacción se siguió mediante TLC. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró a vacío. A continuación, se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción, y se acidificó con HCl diluido. El precipitado obtenido se filtró y se secó en el horno. Se obtuvieron 98 mg de sólido de color blanco.

15 p.f.: superior a 235-237°C. IR (KBr): 2982, 2360, 1721, 1652, 1592, 1559, 1388, 1267, 1237, 1195, 1118, 1065, 964, 741, 705 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35 (t, 3H), 4,30 (q, 2H), 7,63 (t, 1H, J = 72,3 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 9,18 (s, 1H).

20 **Etapa III: 6-difluorometoxi-3-etil-4-oxo-3,4-dihidrobenczo[4,5] furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato de 4-nitrofenilo**

25 Una mezcla de ácido 6-difluorometoxi-3-etil-4-oxo-3,4-dihidrobenczo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxílico (de la etapa II) (90 mg, 0,276 mmol), trietilamina (41 mg, 0,415 mmol), p-nitrofenol (43 mg, 0,304 mmol) y EDCI (79 mg, 0,415 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16-17 h. La evolución de la reacción se siguió mediante TLC. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró a vacío. A continuación, se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción, y se acidificó con HCl diluido. El precipitado obtenido se filtró y se secó en el horno. Se obtuvieron 87 mg de sólido de color beige. p.f.: 140-142°C. IR (KBr): 3115, 3081, 2962, 1741, 1668 1589, 1518, 1499, 1346, 1333, 1266, 1205, 1108, 1051, 960, 858, 804, 745 cm⁻¹.

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,32 (t, 3H), 4,30 (q, 2H), 7,78 (m, 4H), 8,42 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 8,49 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 9,00 (s, 1H).

35 **Etapa IV: N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxi-3-etil-4-oxo-3,4-dihidro benzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxamida**

40 Una suspensión de 6-difluorometoxi-3-etil-4-oxo-3,4-dihidrobenczo[4,5] furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato de 4-nitrofenilo (de la etapa III) (81 mg, 0,18 mmol) y 4-amino-3,5-dicloropiridina (32 mg, 0,19 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se enfrió a -30-40°C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió hidruro de sodio (15 mg, 0,36 mmol) de una vez a la misma temperatura bajo atmósfera de nitrógeno. La evolución de la reacción se siguió mediante TLC. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió a 0-10°C.

45 Se añadió agua (100 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a 0-10 °C, y se acidificó con HCl diluido. El precipitado obtenido se filtró y se secó en el horno. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna con acetona al 20 % en cloroformo. Se obtuvieron 178 mg de producto puro como un sólido de color crema.

p.f.: superior a 270°C. IR (KBr): 3117, 2930, 1678, 1600, 1494, 1407, 1262, 1125, 1080, 823 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,37 (t, 3H), 4,28 (q, 2H), 7,63 (t, 1H, J = 72,6 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,83 (s, 3H), 11,20 (s, 1H).

50 **Ejemplo 29**

N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-3-(4-clorofenil)-6-difluorometoxi-4-oxo-3,4-dihidrobenczo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxamida

55 **Etapa I: 3-(4-clorofenil)-6-difluorometoxi-4-oxo-3,4-dihidrobenczo [4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato de etilo**

60 A una disolución de 6-difluorometoxi-4-oxo-3,4-dihidrobenczo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato de etilo (de la etapa 6 del ejemplo 4) (168 mg, 0,4 mmol) en etanol (20 ml), clorhidrato de p-clorofenilhidrazina (72 mg, 0,4 mol) y carbonato de sodio (43 mg, 0,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó el etanol por destilación a vacío. La masa concentrada se calentó a temperatura de reflujo en ácido acético. La evolución de la reacción se siguió mediante TLC. Al finalizar, se añadió agua, el sólido obtenido se filtró y se secó por succión. El sólido se secó en un horno. Se obtuvo un sólido de color blanco (160 mg).

65 p.f.:182-184°C. IR (KBr): 3064, 2989, 1718, 1688, 1592, 1282, 1149, 1093, 1046, 823 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,42 (t, 3H), 4,50 (q, 2H), 7,72 (m, 6H), 8,23 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 9,23 (s, 1H).

Etapa II: Ácido 3-(4-clorofenil)-6-difluorometoxi-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxílico.

Una mezcla de 3-(4-clorofenil)-6-difluorometoxi-4-oxo-3,4-dihidrobenzo [4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato de etilo (de la etapa 1) (160 mg, 0,36 mmol) e hidróxido de sodio (24 mg, 0,51 mmol) en metanol (10 ml) se calentó a temperatura de reflujo. La evolución de la reacción se siguió mediante TLC. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró a vacío.

A continuación, se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción, y se acidificó con HCl diluido. El precipitado obtenido se filtró y se secó en el horno. Se obtuvieron 140 mg de sólido de color marrón.

p.f.: por encima de 250 °C.
IR (KBr): 3095, 2641, 1686, 1591, 1492, 1283, 1149, 1094, 969, 825 cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,72 (t, 6H), 8,21 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 9,23 (s, 1H).

Etapa III: 3-(4-clorofenil)-6-difluorometoxi-4-oxo-3,4-dihidro benzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato de 4-nitrofenilo

Una mezcla de ácido 3-(4-clorofenil)-6-difluorometoxi-4-oxo-3,4-dihidrobenzo [4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxílico (de la etapa II) (140 mg, 0,34 mmol), trietilamina (38 mg, 0,3774 mmol), p-nitrofenol (52 mg, 0,3774 mmol) y EDCI (97 mg, 0,51 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16-17 h. La evolución de la reacción se siguió mediante TLC. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró a vacío. A continuación, se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción, y se acidificó con HCl diluido. El precipitado obtenido se filtró y se secó en el horno. Se obtuvieron 130 mg de sólido de color beige.

p.f.: 149-151 °C.

IR (KBr): 3115, 2963, 1740, 1687, 1592, 1527, 1490, 1347, 1273, 1212, 1086, 961, 924, 826 cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,75 (t, 1H, J = 72 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,44 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 8,54 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 10,14 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).

Etapa IV: N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-3-(4-clorofenil)-6-difluorometoxi-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxamida

Una suspensión de 3-(4-clorofenil)-5-difluorometoxi-4-oxo-3,4-dihidro benzo[4,5]furo[2,3-d] piridazina-9-carboxilato de 4-nitrofenilo (de la etapa III) (130 mg, 0,245 mmol) y 4-amino-3,5-dicloropiridina (44 mg, 0,27 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se enfrió a -30-40°C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió hidruro de sodio (10 mg, 0,49 mmol) de una vez a la misma temperatura bajo atmósfera de nitrógeno. La evolución de la reacción se siguió mediante TLC. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió a 0-10°C y se añadió agua (100 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a 0-10 °C y se acidificó con HCl diluido. El precipitado obtenido se filtró y se secó en el horno. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna con acetona al 20 % en cloroformo. Se obtuvieron 23 mg de producto puro como un sólido de color crema.

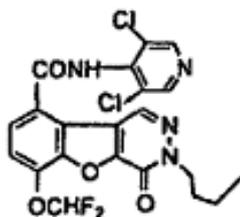
p.f.: superior a 270°C.

IR (KBr): 3204, 3111, 3032, 2972, 1699, 1657, 1599, 1554, 1491, 1282, 1213, 1084, 1057, 921, 835 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,65 (t, 5H), 7,83 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,83 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 11,25 (s, 1H).

Ejemplo 30

N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxi-3-butil-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato



Etapa 1-6-Difluorometoxi-3-butil-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato de etilo

Este compuesto se sintetizó con el mismo método que el descrito en la etapa I del ejemplo 25, excepto en que el bromuro de etilo se sustituyó por bromuro de n-butilo.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,92 (t, 3H), 1,38 (m, 5H), 1,77 (p, 2H), 4,27 (t, 2H), 4,48 (q, 2H), 7,64 (t, 1H, J = 72,3 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 9,10 (s, 1H).

Etapa II - Ácido 6-difluorometoxi-3-butil-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-d] piridazina-9-carboxílico.

Este compuesto se sintetizó mediante el mismo método descrito en la etapa II del ejemplo 28.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,92 (t, 3H), 1,33 (m, 2H), 1,77 (p, 2H), 4,27 (t, 2H), 7,62 (t, 1H, J = 72,3 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 9,16 (s, 1H).

Etapa III -6-Difluorometoxi-3-butil-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]-furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato de 4-nitrofenilo

Este compuesto se sintetizó mediante el mismo método descrito en la etapa III del ejemplo 28.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,90 (t, 3H), 1,33 (m, 2H), 1,75 (p, 2H), 4,26 (t, 2H), 7,77 (m, 4H), 8,42 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 8,47 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,98 (s, 1H).

Etapa IV - N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxi-3-butil-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato

Este compuesto se sintetizó mediante el mismo método descrito en la etapa IV del ejemplo 28. 210-212 °C.
IR (KBr): 3434, 2929, 1694, 1660, 1494, 1282, 1209, 1124, 1094, 1060, 637, 615 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,90 (t, 3H), 1,33 (m, 2H), 1,75 (p, 2H), 4,25 (t, 2H), 7,63 (t, 1H, J = 72,3 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,83 (s, 3H), 11,21 (s, 1H).

Ejemplo 31**N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxi-3-ciclopentil-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato****Etapa I-6-difluorometoxi-3-ciclopentil-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo [2,3-d]piridazina-9-carboxilato de etilo**

Este compuesto se sintetizó con el mismo método que el descrito en la etapa I del ejemplo 25, excepto en que el bromuro de etilo se sustituyó por bromuro de ciclopentilo.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,40 (t, 3H), 1,68 (bm, 2H), 1,86 (bm, 4H), 2,05 (bm, 2H), 4,47 (q, 2H), 5,49 (bm, 1H), 7,63 (t, 1H, J = 72,3 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 9,12 (s, 1H).

Etapa II - Ácido 6-difluorometoxi-3-ciclopentil-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxílico.

Este compuesto se sintetizó mediante el mismo método descrito en la etapa II del ejemplo 28.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,68 (t, 2H), 1,91 (bm, 4H), 2,15 (bm, 2H), 5,15 (bm, 1H), 7,65 (m, 2H), 8,18 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 9,59 (s, 1H).

Etapa III -6-difluorometoxi-3-ciclopentil-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato de 4-nitrofenilo

Este compuesto se sintetizó mediante el mismo método descrito en la etapa III del ejemplo 28.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,66 (t, 2H), 1,84 (bm, 4H), 2,04 (bm, 2H), 5,49 (bm, 1H), 7,75 (m, 4H), 8,41 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 9,01 (s, 1H).

Etapa IV - N9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxi-3-ciclopentil-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato

Este compuesto se sintetizó mediante el mismo método descrito en la etapa IV del ejemplo 28.
p.f.: superior a 250 °C.

IR (KBr): 3433, 2926, 2363, 2170, 1672, 1490, 1399, 1280, 1200, 1089, 892, 816, 771 cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,65 (t, 2H), 1,84 (bm, 4H), 2,05 (bm, 2H), 5,49 (bm, 1H), 7,62 (t, 1H, $J = 72,9$ Hz), 7,77 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 8,16 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 8,82 (s, 2H), 8,85 (s, 1H), 11,21 (s, 1H).

5

Estudios *in vitro*

Inhibición de las enzimas fosfodiesterasas (PDE4)

10 En este ensayo, la enzima PDE4 convierte el [^3H] AMPc en el correspondiente [^3H]5'-AMP de forma proporcional a la cantidad de PDE4 presente. A continuación, el [^3H]5'-AMP se convirtió cuantitativamente en la [^3H] adenosina y fosfato libres mediante la acción de la 5'-nucleotidasa de veneno de serpiente. Por tanto, la cantidad de [^3H] adenosina liberada es proporcional a la actividad de PDE4.

15 El ensayo fue llevado a cabo con una modificación del método de Thompson y Appleman (Biochemistry; 1971; 10; 311-316) y de Schwartz y Passoneau (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1974; 71; 3844-3848), a 34°C. En una mezcla de reacción con un total de 200 μl , la mezcla de reacción contenía Tris 12,5 mM, MgCl 5 mM, AMPc 1 μM (frío) y [^3H] AMPc (0,1 μCi), (Amersham). Se prepararon disoluciones madre de los compuestos a investigar en DMSO en concentraciones tales que el contenido en DMSO en las muestras de ensayo no superó el 0,05% en volumen para evitar afectar a la actividad de PDE4. A continuación, las muestras de fármaco se añadieron a la mezcla de reacción (25 μl /tubo). El ensayo se inició por adición de la mezcla enzimática (75 μl) y la mezcla se incubó durante 20 minutos a 34°C. La reacción se detuvo hirviendo los tubos durante 2 min a 100°C en un baño de agua. Tras enfriar sobre hielo durante 5 minutos y añadir 50 μg /reacción de la 5'-nucleotidasa de veneno de serpiente procedente de Crotalus atrox (Sigma), la incubación se llevó a cabo de nuevo durante 20 min a 34°C. El sustrato sin reaccionar se separó de la [^3H] adenosina mediante la adición de Dowex AG 1-X8 (Biorad Lab), (400 μl) que se había equilibrado previamente (1:1:1) en agua y etanol. A continuación, la mezcla de reacción se mezcló completamente, se puso en hielo durante 15 minutos, se sometió a vortización y se centrifugó a 14.000 r.p.m. durante 2 min. Después de la centrifugación, se tomó una muestra del sobrenadante y se añadió a optiplacas de 24 pocillos que contenían Scintillant (1 ml) y se mezclaron bien. Se determinó a continuación la radiactividad de las muestras en las placas mediante un contador de sobremesa, y se estimó la actividad de PDE4. La enzima PDE4 estaba presente en cantidades que ocasionaron <30% de la hidrólisis total del sustrato (condiciones de ensayo lineal).

30

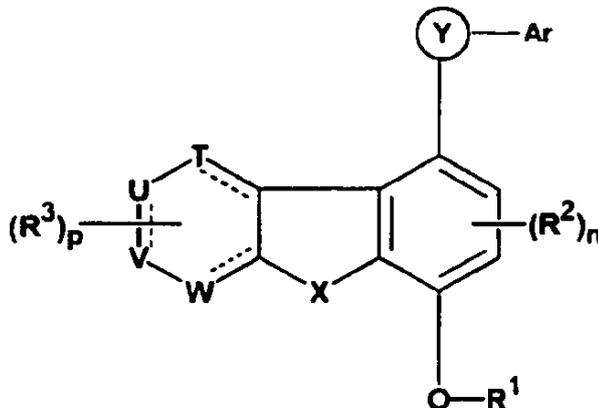
Los resultados se expresaron como inhibición porcentual (CI_{50}) en concentraciones nM. Los valores de CI_{50} se determinaron a partir de las curvas de concentración mediante análisis de regresión no lineal.

35

Ejemplo nº	CI_{50} (nM)	Ejemplo nº	CI_{50} (nM)
01	1,375	15	12,90 % a 1 μM
02	493,8	16	2275
03	0,73	17	33,67 % a 1 μM
04	3,41	18	4,08
05	4,15	19	7,53
06	34,27 % a 1 μM	20	17,45
07	416,2	21	20,45
08	31,75 % a 1 μM	22	34,54 % a 1 μM
09	1,75	23	0,25
10	27,74 % a 1 μM	24	0,02
11	177,3	25	3,99
12	48,79 % a 1 μM	26	2,69
13	20,99 % a 1 μM	27	2,42
14	3526		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (1)



5 donde

cada ocurrencia de R^1 , R^2 y R^3 puede ser igual o diferente y es de forma independiente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, $-NR^5R^6$, $-C(=L)-R^5$, $-C(O)-R^5$, $-C(O)O-R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_m-R^5R^6$, nitro, $-OH$, ciano, oxo, formilo, acetilo, halógeno, $-OR^5$, $-SR^5$, o un grupo protector, o cuando dos sustituyentes R^2 o dos sustituyentes R^3 son orto entre sí, los dos sustituyentes se pueden unir para formar un anillo cíclico de 3-7 miembros saturado o insaturado opcionalmente sustituido, que puede incluir opcionalmente hasta dos heteroátomos seleccionados entre O, NR^5 o S;

cada ocurrencia de R^5 y R^6 puede ser igual o diferente y es, de forma independiente, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, nitro, halo, $-OH$, ciano, $-C(O)-R^a$, $C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_m-R^a$, $-S(O)_m-NR^aR^b$, $-C(=NR^a)-R^b$, $-C(=NR^a)-R^b$, $-C(=NR^a)-NR^aR^b$, $-C(=S)-NR^aR^b$, $-C(=S)-R^a$, $-N=C(R^b)R^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, o un grupo protector de R^5 y R^6 se pueden unirse junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo cíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido, que puede incluir opcionalmente hasta dos heteroátomos seleccionados entre O, NR^a o S;

cada ocurrencia de R^a y R^b puede ser igual o diferente y es, de forma independiente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, nitro, $-OH$, ciano, formilo, acetilo, halógeno, un grupo protector, $-C(O)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_m-R^a$, $-S(O)_m-NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, o $-SR^a$;

Ar es arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, anillo de heteroarilo sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

L es O, S o NR^a , donde R^a es como se ha definido anteriormente;

n es un entero entre 0 y 2;

p es un entero entre 0 y 8;

T, U, V y W son cada uno de forma independiente C, $C=O$, N, NR^a , O, o S, con la condición de que al menos uno de T, U, V y W sea N, NR^a , O, o S, donde R^a es tal como se ha definido anteriormente;

cada línea punteada [---] en el anillo representa un enlace opcional;

X es O, $S(O)_m$ o NR^b , donde R^b es tal como se ha definido anteriormente;

Y es $-C(O)NR^4$, $-NR^4SO_2$, $-SO_2NR^4$ o $-NR^4C(O)$;

R^4 es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, OR^a (donde R^a es como se ha definido anteriormente), cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo

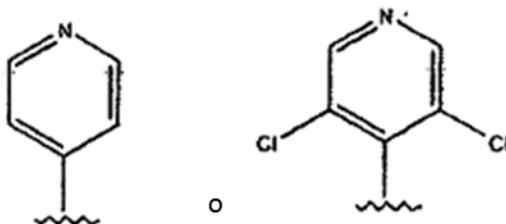
sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, anillo de heteroarilo sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido,

5 donde los sustituyentes en el alquilo sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido, arilalquilo sustituido, arilo sustituido, anillo de heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, anillo de heterociclilalquilo sustituido, anillo cíclico sustituido, y alquilcarbonilo sustituido se seleccionan de forma independiente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, amino, heteroarilo, anillo heterocíclico, anillo de heterociclilalquilo, heteroarilalquilo, guanidina, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)NR^xR^y, -C(O)ONR^xR^y, -NR^xCONR^yR^z, -N(R^x)SOR^y, -N(R^x)SO₂R^y, -(=N-N(R^x)R^y), -NR^xC(O)OR^y, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(S)R^y, -NR^xC(S)NR^yR^z, -SONR^xR^y, -SO₂NR^xR^y, -OR^x, -OR^xC(O)NR^yR^z, -OR^xC(O)OR^y, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, -R^xR^yC(O)R^z, -R^xOR^y, -R^xC(O)OR^y, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xC(O)R^y, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, o -ONO₂,
10 donde R^x, R^y y R^z en cada uno de los anteriores grupos es, de forma independiente hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, amino, heteroarilo, anillo de heterociclilalquilo, heteroarilalquilo, o anillo heterocíclico.

20 o un tautómero, regioisómero, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde Ar es un fenilo opcionalmente sustituido, un piridilo opcionalmente sustituido o un N-óxido de piridilo opcionalmente sustituido, donde el uno o más sustituyentes opcionales son de forma independiente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, carboxilo, trifluoroalquilo, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, amino o alquilamino.

25 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 donde Ar es



30 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-2 o 3 donde U y V son N y T y W son ambos C.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-2 o 3 donde T y V son ambos N y U y W son ambos C.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-2 o 3 donde T, V y W son C y U es N.

35 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-2 o 3 donde T, V y W son C y U es NR^a.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-2 o 3 donde T, U y W son C y V es NR^a.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-2 o 3 donde T y U son C, V es NR^a y W es -C=O.

40 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7-8 o 9 donde R^a es hidrógeno.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7-8 o 9 donde R^a es metilo.

45 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7-8 o 9 donde R^a es -COO-t-butil(*tert*-butiloxycarbonilo).

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7-8 o 9 donde R^a es -COOEt (COOCH₂CH₃)

50 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-12 o 13 donde X es O.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-12 o 13 donde X es S(O)_m donde m es 0.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-12 o 13 donde X es NR^b.

55 17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, donde R^b es metilo.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, donde R^b es ciclopropilmetilo.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 donde R^b es bencilo.
20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-18 o 19 donde R¹ es alquilo sustituido o no sustituido.
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, donde R¹ es -CH₃.
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, donde R¹ -CHF₂.
23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-21 o 22 donde n es 0.
24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-22 o 23 donde Y es -C(O)NH-.
25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre
- N*9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-metoxibenzo[4,5]furo[2,3-*d*]piridazina-9-carboxamida
 2-etil-5-(4-nitrofenil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-*c*] piridina-2,5-dicarboxilato
 5-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-*S*-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo [4,5]tieno[2,3-*c*]piridina-2-carboxilato
 Clorhidrato de *N*5-(3,5-dicloro-4-piridil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-*c*]piridina-5-carboxamida
 9-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]furo[3,2-*c*] piridina-2-carboxilato de etilo
 9-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-6-metoxi-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2-carboxilato de *terc*-
 butilo
 9-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-6-metoxi-5-benzyl-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indole-2-carboxilato de
terc-butilo
terc-butil-9-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-6-metoxi-5-ciclopropilo metil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido [4,3-
b]indol-2-carboxilato
 Clorhidrato de *N*9-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-6-metoxi-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol
 Clorhidrato de *N*9-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-6-metoxi-5-bencil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol
*N*9-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-6-metoxi-2,5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol
*N*9-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-6-metoxi-2-metil-5-bencil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol
 9-(4-piridinilcarbamoil)-6-metoxi-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-*b*] indol-2-carboxilato de *terc*-butilo
N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2-(etoxicarbonil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-*c*]piridina-5-
 carboxamida
N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-*c*]piridina-5-carboxamida
 Clorhidrato de *N*-(3,5-dicloropiridin-4-il)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-*c*]piridina-5-carboxamida
 Clorhidrato de *N*-(3,5-dicloropiridin-4-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-*c*]piridina-9-carboxamida
N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-2,9-dimetil-8-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-β.carbolina-5-carboxamida
 3,5-dicloro-4-(6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[2,3-*d*]piridazina-9-ilcarboxamido)-1-piridinimolato
 3,5-dicloro-4-(6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[3,2-*c*]piridin-9-ilcarboxamido)-1-piridinimolato
 3,5-dicloro-4-(6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[3,2-*c*] piridin-9-ilcarboxamido)-1-piridinimolato de sodio
*N*9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxi-3-etil-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-*d*]piridazina-9-carboxamida
*N*9-(3,5-dicloro-4-piridil)-3-(4-clorofenil)-6-difluorometoxi-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-*d*]piridazina-9-
 carboxamida
*N*9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxi-3-butil-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,3]furo[2,3-*d*]piridazina-9-carboxilato,
 y
*N*9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxi-3-ciclopentil-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-*d*]piridazina-9-
 carboxilato,
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables
26. Un compuesto seleccionado entre
- N*9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-metoxibenzo[4,5]furo[2,3-*d*]piridazina-9-carboxamida,
*N*9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[2,3-*d*]piridazina-9-carboxamida, o una de sus sales
 farmacéuticamente aceptables.
27. El compuesto de la reivindicación 26, donde el compuesto es *N*9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-
 metoxibenzo[4,5]furo[2,3-*d*]piridazina-9-carboxamida de sodio o *N*9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluorometoxibenzo[4,5]
 furo[2,3-*d*]piridazina-9-carboxamida de sodio
28. Un compuesto seleccionado entre *N*9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-9-carboxamida,
*N*9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-difluoro-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-9-carboxamida, o una de sus sales
 farmacéuticamente aceptables.
29. El compuesto de la reivindicación 28, donde el compuesto es *N*9-(3,5-dicloro-4-piridil)-6-
 difluorometoxibenzo[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-9-carboxamida de sodio.

30. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-28 o 29 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 31. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 o 29 para uso en un método de tratar una enfermedad, trastorno o dolencia inflamatoria caracterizada por o asociada con una respuesta inmune inflamatoria indeseable inducida por o asociada con una secreción excesiva de TNF- α y PDE-4.
- 10 32. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 o 29 para uso en un método de tratamiento de una dolencia inflamatoria o trastorno inmune.
- 15 33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, donde la dolencia inflamatoria o el trastorno inmune es asma, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, granuloma eosinófilo, nefritis, artritis reumatoide, fibrosis quística, bronquitis crónica, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, psoriasis, urticaria, conjuntivitis primaveral en adulto, síndrome de estrés respiratorio, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, uveítis, conjuntivitis alérgica, dolencias inflamatorias del intestino, colitis ulcerosa, eczema, dermatitis atópica e inflamación crónica.
- 20 34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, donde la dolencia inflamatoria o el trastorno inmune es una dolencia inflamatoria o un trastorno inmune de los pulmones, articulaciones, ojos, intestinos, piel y corazón.
35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, donde la dolencia inflamatoria o el trastorno inmune es una dolencia inflamatoria o un trastorno inmune de los pulmones, articulaciones, ojos, intestinos, piel y corazón.
- 25 36. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 o 29 para uso en un método para detener la inflamación en un órgano o tejido afectado.
- 30 37. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 o 29 para uso en un método para tratar una enfermedad del sistema nervioso central.
38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, donde la enfermedad del sistema nervioso central es depresión, amnesia, demencia, enfermedad de Alzheimer, insuficiencia cardíaca, choque o enfermedad cerebrovascular.
- 35 39. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 o 29 para uso en un método para tratar la diabetes resistente a la insulina.
40. Un compuesto que es:
- 40 4-Formil-7-metoxi-3-metilbenzo[*b*]furano-2-carboxilato de etilo;
 Ácido 2-etoxicarbonil-7 -metoxi-3-metilbenzo [furan-4-carboxílico
 2-Etil-4-metil-7-metoxi-3-metilbenzo[*b*]furan-2,4-dicarboxilato;
 2-Etil-4-metil-3-bromometil-7-metoxibenzo[*b*]furan-2,4-dicarboxilato;
 2-Etil-4-metil-3-formil-7-metilbenzo[*b*]furan-2,4-dicarboxilato;
- 45 Metil-7-metoxi-2-metilbenzo[*b*]furan-4-carboxilato;
 Metil-2-bromometil-7-metoxibenzo[*b*]furan-4-carboxilato;
 Metil-2-formil-7-metoxibenzo[*b*]furan-4-carboxilato;
 Ácido (Z)-3-(7-metoxi-4-metiloxicarbonilbenzob[*b*]furan-2-il)-2-propenoico;
 Metil-2-[(Z)-2-azidocarbonil]-1-etenil]-7-metoxibenzo[*b*]furan-4-carboxilato;
- 50 Ácido 2-etoxicarbonil-7-hidroxi-3-metilbenzo[*b*]furan-4-carboxílico;
 2,4-Dietil-7-hidroxi-3-metilbenzo[*b*]furan-2,4-dicarboxilato;
 2,4-Dietil-7-difluorometoxi-3-metilbenzo[*b*]furan-2,4-dicarboxilato;
 3-Bromometil-7-difluorometoxibenzo[*b*]furan-2,4-dicarboxilato de dietilo;
 7-Difluorometoxi-3-formilbenzo[*b*]furan-2,4-dicarboxilato de dietilo;
- 55 2-(7-Metoxi-1-benzofuran-2-il)etanamina;
 2-(7-Metoxi-1-benzofuran-2-il)etilcarbamato de etilo;
 7-Hidroxi-2-metilbenzo[*b*]furan-4-carboxaldehído;
 7-Ciclopentiloxi-2-metilbenzo[*b*]furan-4-carboxaldehído;
 Ácido 7-ciclopentiloxi-2-metilbenzo[*b*]furan-4-carboxilato;
- 60 Metil-7-ciclopentiloxi-2-metilbenzo[*b*]furan-4-carboxilato;
 Metil-7-ciclopentiloxi-2-bromometilbenzo[*b*]furan-4-carboxilato;
 Metil-2-formil-7-ciclopentiloxibenzo[*b*]furan-4-carboxilato;
 Ácido (Z)-3-(7-ciclopentiloxi-4-metiloxicarbonilbenzo[*b*]furan-2-il)-2-propenoico;
 Metil-2-[(Z)-2-azidocarbonil]-1-etenil]-7-metoxibenzo[*b*]furan-4-carboxilato;
- 65 2-(7-Metoxibenceno[*b*]tiofen-3-il)acetamida;
 2-(7-Metoxibenceno[*b*]tiofen-3-il)etilamina;

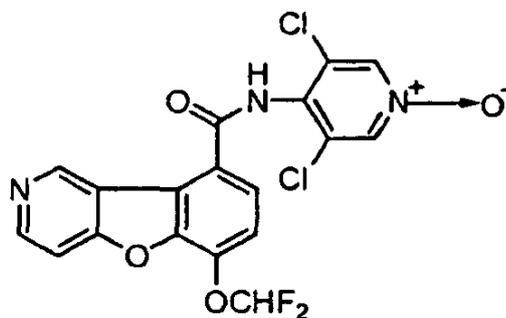
2-(7-Metoxibenceno[*b*]tiofen-8-il)etilcarbamato de etilo;
 2-(7-Metoxi-1-benzofuran-3-il)etilcarbamato de etilo; o
 1-Metil-S{ 2-metoxi-5-carboretoxi-fenil-hidrazono)-piperidin-2-ona.

5 41. Un compuesto que es:

(6-Metoxi-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-*d*]piridazina)-9-carboxilato de metilo;
 (4-Cloro-6-metoxibenzo[4,5]furo[2, 3-*d*]piridazina)-9-carboxilato de metilo;
 Metil (6-metoxibenzo[4,5]furo[2,3-*d*]piridazina)-9-carboxilato de metilo;
 10 Ácido 6-metoxibenzo[4,5]furo[2,3-*d*]piridazina-9-carboxílico;
 4-Nitrofenil-6-metoxibenzo[4,5]furo[2,3-*d*]piridazina-9-carboxilato;
 6-Metoxi-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona;
 4-Cloro-6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-*d*]pirimidina;
 6-Metoxibenzo[4,5]furo[3,2-*d*]pirimidina;
 15 9-Bromo-6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-*d*]pirimidina;
 Cianuro de 6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-*d*]pirimidin-9-ilo;
 Ácido 6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-*d*]pirimidina-9-carboxílico;
 6-Metoxibenzo[4,5]furo[3,2-*d*]pirimidina-9-carboxilato de *tert*-butilo;
 8-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-*c*]piridina-2-carboxilato de etilo;
 20 Etil-5-formil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-*c*]piridina-2-carboxilato;
 Ácido 2-etoxicarbonil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-*c*]piridina-5-carboxílico;
 2-Etil-5-(4-nitrofenil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-*c*]piridina-2,5-dicarboxilato;
 2-Etil-5-(4-nitrofenil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-*c*]piridina-2,5-dicarboxilato;
 Etil-6-difluorometoxi-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-*d*]piridazina-9-carboxilato;
 25 Etil-4-cloro-6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[2,3-*d*]piridazina-9-carboxilato;
 Etil-6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[2,3-*d*]piridazina-9-carboxilato;
 Ácido 6-difluorometoxibenzo[4,5]furo[2,3-*d*]piridazina-9-carboxílico;
 6-Difluorometoxibenzo[4,5]furo[2,3-*d*]piridazina-9-carboxilato de nitrofenilo;
 Ácido 2-*tert*-butiloxicarbonil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-*c*]piridina-5-carboxílico;
 30 2-(*tert*-Butil)-5-(4-nitrofenil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]tieno-[2,3-*c*]piridina-2,5-
 dicarboxilato;
tert-Butil-5-(3,5-dicloro-4-piridilcarbamoil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-*c*] piridina-
 2-carboxilato;
 2-Etoxicarbonil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-*c*]piridina;
 35 2-Etoxicarbonil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-*c*]piridina-9-carboxaldehído;
 Ácido 2-etoxicarbonil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-*c*]piridina-9-carboxílico;
 4-Nitrofenil-(2-etoxicarbonil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-*c*]piridina)-9-carboxilato;
 Metil-1-hidroxi-6-metoxibenzo[4, 5]furo[3,2-*c*]piridina-9-carboxilato;
 Metil-1-cloro-6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-9-carboxilato;
 40 Metil-6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-9-carboxilato;
 Ácido 6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-9-carboxílico;
 4-Nitrofenil-6-metoxibenzo[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-9-carboxilato;
 8-Metoxi-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-*c*]piridina-2(1H)-carboxilato de etilo;
 Etil-5-formil-8-metoxi-3,4-dihidro[1]benzofuro[2,3-*c*]piridina-2(1H)-carboxilato;
 45 Ácido 2-(etoxicarbonil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-*c*]piridina-5-carboxílico;
 4-Nitrofenil-2-(etoxicarbonil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-*c*]pyridine-5-carboxilato;
 Ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-*c*]piridina-5-carboxílico;
 4-Nitrofenil-2-(*tert*-butiloxicarbonil)-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-*c*]piridina-5-
 carboxilato;
 50 Ácido 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-*c*]piridina-9-carboxílico;
 Ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[3,2-*c*]piridina-9-carboxílico;
 4-Nitrofenil-2-(*tert*-butoxicarbonil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro [1]-benzofuro[3,2-*c*] piridin-9-
 carboxilato;
 Metil-1-hidroxi-6-ciclopentiloxibenzo[4,5]furo[3,2-*c*] piridina-9-carboxilato;
 55 Metil-1-cloro-6-hidroxibenzo[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-9-carboxilato;
 Metil-1-cloro-6-difluorometiloxibenzo[4, 5]furo[3,2-*c*]piridina-9-carboxilato;
 Metil-6-difluorometiloxibenzo[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-9-carboxilato;
 Ácido 6-difluorometiloxibenzo[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-9-carboxílico;
 4-Nitrofenil-6-difluorometiloxibenzo[4,5]furo[3,2-*c*]piridina-9-carboxilato;
 60 2-*tert*-Butil-9-metil-6- metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido [4,3-*b*]indol-2, 9-dicarboxilato;
 2-*tert*-Butil-9- rmetil-6- rmetoxi-5- rmetil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido[4, 3-*b*]indol- 2,9-dicarboxilato;
 Ácido 2-*tert*-butiloxicarbonil-6-metoxi-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido[4,3-*b*]indol-9-carboxílico;
 2-*tert*-Butil-9-(4-nitrofenil)-6-metoxi-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido[4,3-*b*]indol-9-dicarboxilato;
tert-Butil-9-(3,5-dicloro-4-piridinilcarbamoil)-6-metoxi-5-rmetil-1,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-*b*] indol-
 2-carboxilato;
 65 8-Metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-β-carbolina-5-carboxilato de metilo;

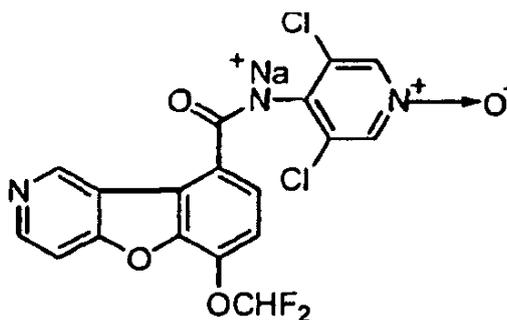
8-Metoxi-9-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-β-carbolina-5-carboxilato de metilo;
 8-Metoxi-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-β-carbolina-5-carboxilato de metilo;
 Ácido 8-metoxi-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-β-carbolina-5-carboxílico;
 p-Nitrofenil-8-metoxi-2,9-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-β-carbolina-5-carboxilato;
 5 Etil-6-difluorometoxi-3-etil-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato;
 Ácido 6-difluorometoxi-3-etil-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxílico;
 4-Nitrofenil-6-difluorometoxi-3-ethyl-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato;
 3-(4-Clorofenil)-6-difluorometoxi-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato de etilo;
 10 Ácido 3-(4-clorofenil)-6-difluorometoxi-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxílico;
 4-Nitrofenil-(4-clorofenil)-6-difluorometoxi-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato;
 6-Difluorometoxi-3-butil-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato;
 Ácido 6-difluorometoxi-3-butil-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxílico;
 15 4-Nitrofenil-6-difluorometoxi-3-butyl-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato;
 6-Difluorometoxi-3-ciclopentil-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato de etilo;
 Ácido 6-difluorometoxi-3-ciclopentil-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxílico; o
 4-Nitrofenil-6-difluorometoxi-3-ciclopentil-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]piridazina-9-carboxilato

42. Un compuesto de fórmula.



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

43. Un compuesto de fórmula,



44. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 42 o 43 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable

45. Compuesto de la reivindicación 42 o 43 para uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o dolencia inflamatoria caracterizada por, o asociada con una respuesta inmune inflamatoria indeseable inducida por o asociada con una excesiva secreción de TNF-α y PDE-4

46. Compuesto de la reivindicación 42 o 43 para uso en el tratamiento de la artritis reumatoide.

47. Compuesto de la reivindicación 42 o 43 para uso en el tratamiento del asma.