CSA220019

Organización y Digitalización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE Nº 08-82053

54. TÍTULO "DERIVADO DE CUMARINA NOVEDOSO QUE TIENE ACTIVIDAD ANTITUMOR"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 311/18; A61P 35/00

71. SOLICITANTE CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA Y SAKAI TOSHIYUKI

DOMICILIO TOKYO, JAPON Y KYOTO, JAPON

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

22. BOGOTÁ D.C. 5 JUN 2008

(FORMA P 10)

1/2

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-082053- -00000-0000

Fecha: 2008-08-06 16:41:12 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 415

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA Y SAKAI TOSHIYUKI** Dirección: 5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokyo 115-8543, Japón y 28-11, Kowaki-cho, Matsugasaki, Sakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 606-0957, Japón. Nacionalidad o Domicilio: Tokyo, Japón y Kyoto, Japón. Lugar de Constitución: Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: IIKURA, Hitoshi; HYOUDOH, Ikumi; AOKI, Toshihiro; FURUICHI, Noriyuki; MATSUSHITA, Masayuki; WATANABE, Fumio; OZAWA, Sawako; SAKAITANI, Masahiro; HO, Pil-Su; TOMII, Yasushi; TAKANASHI, Kenji y HARADA, Naoki. Dirección: 200, Kajiwara, Kamakura-shi, Kanagawa 247-8530 y 146-141, Annyung-ri, Taean-up, Hwasung, Kyunggi-do 445-976 Korea (South). Nacionalidad o Domicilio: Japón y República de Korea.	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2007/052800 Fecha: 09/02/07

Publicación Internacional No. WO 2007/091736 A1 Fecha: 16/08/07

⑥ Título (54) **"DERIVADO DE CUMARINA NOVEDOSO QUE TIENE ACTIVIDAD ANTITUMOR"**

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 311/18; A61P 35/00

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐

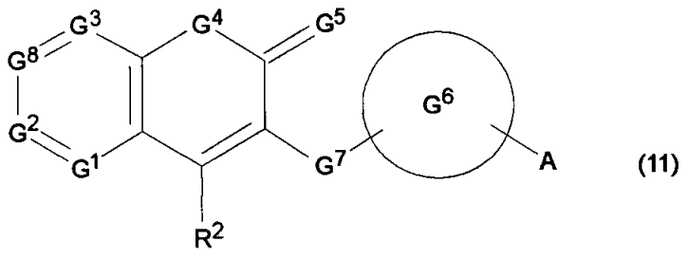
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
JP	09/02/06	2006-032903

⑨ Comprobante de Pago No. 08-58,364 **Fecha:** 22 de Julio de 2008

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación y documento de notificación de registro de cambio del solicitante SAKAI, TOSHIYUKI.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(11)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-082053- -00000-0000

Fecha: 2008-08-06 16:41:12 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 415

ERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

FICIAL DE CAJA : 08 - 58,364
: JULIO 22 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

NTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1859830	22/07/2008	5,371,000.00

***** C O N C E P T O *****

ENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
0005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN		501,000.00
	TOTAL :	$	501,000.00

UINIENTOS UN MIL PESOS

BLE : _____

E CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

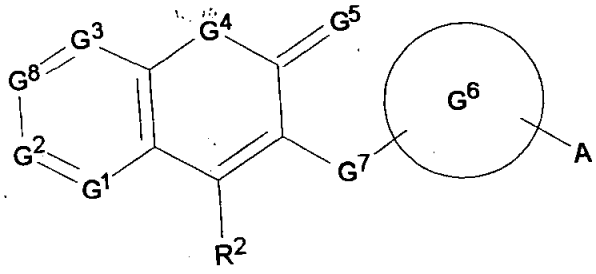
2

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO. S.A.
ABOGADOS
CALLE 72 No. 5-83 5o. PISO
APARTADO AEREO 12304
TELEFAX: 606 9701 - 6069702 - 606 9703 - 606 9704
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA Y SAKAI TOSHIYUKI

SOLICITUD DE PATENTE PCT
SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/JP2007/052800

ARTE FINAL (1)



(11)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 06-08-08

(51) Clasificación Internacional: C07D 311/18; A61P 35/00

(71) Solicitante(s): **CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA Y SAKAI TOSHIYUKI**

(72) Inventor(es): IIKURA, Hitoshi; HYOUDOH, Ikumi; AOKI, Toshihiro; FURUICHI, Noriyuki; MATSUSHITA, Masayuki; WATANABE, Fumio; OZAWA, Sawako; SAKAITANI, Masahiro; HO, Pil-Su; TOMII, Yasushi; TAKANASHI, Kenji y HARADA, Naoki.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	2006-032903	09-02-06	JP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 09-09-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 09-02-07
No. de solicitud: ***PCT/JP2007/052800***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***16-08-07***
N° publicación: ***WO 2007/091736 A1***

(54) Titulo: **DERIVADO DE CUMARINA NOVEDOSO QUE TIENE ACTIVIDAD ANTITUMOR**

R^2 es un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C_{1-6}, $-NR^{48}R^{49}$ o un grupo alquilo C_{1-6} (donde el grupo alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C_{1-6}, un grupo formilo, $-CO_2R^{50}$ y $-CO_2NR^{51}R^{52}$);

R^3, R^4, R^6, R^7, R^9, R^{10}, R^{31}, R^{46} y R^{47} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_{1-6}, un grupo cicloalquilo C3-8 o un grupo alquilo C_{1-6} (donde el grupo alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C_{1-6}, $-NR^{13}R^{14}$, $-CONR^{28}R^{29}$ y un grupo arilo);

R^{33} y R^{34} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo arilo;

la combinación de R^3 y R^4, combinación de R^6 y R^7, combinación de R^9 y R^{10}, combinación de R^{33} y R^{34}, y combinación de R^{46} y R^{47} puede formar, junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados, un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno (donde el grupo heterocíclico puede opcionalmente estar fusionado con un anillo benceno);

un grupo R^{35} y un grupo R^{36} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6};

R^{45} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o $-S(=O)_mNR^{54}R^{55}$ (donde m representa un entero de 0 a 2);

R^{13}, R^{14}, R^{56} y R^{57} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, $-COR^{32}$ o $-CO_2R^{32}$; y

R^5, R^8, R^{28}, R^{29}, R^{32}, R^{37}, R^{38}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{48}, R^{49}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{54} y R^{55} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 06-08-08
(51) Clasificación Internacional: C07D 311/18; A61P 35/00

(71) Solicitante(s): **CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA Y SAKAI TOSHIYUKI**

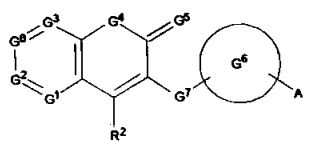
(72) Inventor(es): IIKURA, Hitoshi; HYOUDOH, Ikumi; AOKI, Toshihiro; FURUICHI, Noriyuki; MATSUSHITA, Masayuki; WATANABE, Fumio; OZAWA, Sawako; SAKAITANI, Masahiro; HO, Pil-Su; TOMII, Yasushi; TAKANASHI, Kenji y HARADA, Naoki.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País***
2006-032903 09-02-06 JP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 09-09-08
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 09-02-07
No. de solicitud: ***PCT/JP2007/052800***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***16-08-07***
No. Publicación : ***WO 2007/091736 A1***


(11)

(54) Titulo:

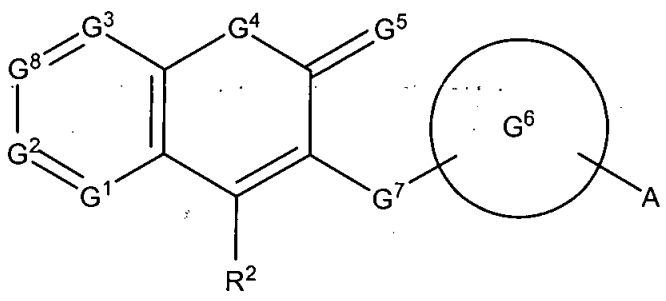
DERIVADO DE CUMARINA NOVEDOSO QUE TIENE ACTIVIDAD ANTITUMOR

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto representado por la formula general (11) siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Formula Química 1]


(11)

en donde:

G^1, G^2, G^3 y G^8 son cada uno independientemente $-N=$, $-CR^1=$ o $-C(-G^9-X)=$;

Uno entre G^1, G^2, G^3 y G^8 es $-C(-G^9-X)=$;

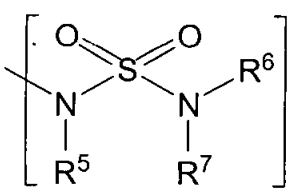
X es un grupo alquilo C_{1-6} (donde el grupo alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano y $-NR^{56}R^{57}$), un grupo arilo, un grupo heterocíclico, $R^{31}CS-$, $R^{31}CO-$, $R^{33}R^{34}NCS-$, $R^{33}R^{34}NC=NH-$, R^3R^4NCO- o $R^{33}R^{34}NCO_2-$;

G^9 es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, $-(CR^{35}R^{36})_l-$ (donde l representa un entero de 1 a 3) o $-NR^{37}-$;

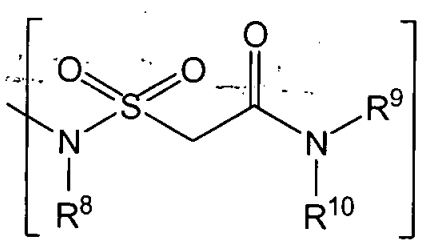
El anillo G^6 es un grupo arilo divalente o un grupo heterocíclico divalente,

A es un grupo representado por la formula general (2) siguiente o un grupo representado por la formula general (3) siguiente:

[Formula Química 2]


(2)

[Formula Química 3]


(3)

G^4 es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, $-NR^{38}-$ o $-CR^{40}R^{41}-$;

G^5 son dos átomos de hidrógeno, o un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o $=CH_2$;

G^7 es un átomo de oxígeno, $-CR^{42}R^{43}-$, $-CR^{42}R^{43}-O-$, $-O-CR^{42}R^{43}-$, $-CONR^{44}-$, $-NR^{44}CO-$, $-NR^{45}-$, $-NR^{45}CR^{42}R^{43}-$, $-CR^{42}R^{43}NR^{45}-$, $-S(=O)_n-$, $-NR^{44}S(=O)_n-$, $-S(=O)_nNR^{44}-$ (donde n representa un entero de 0 a 2), $-N=CR^{42}-$, $-CR^{42}=N-$, $-CR^{42}=CR^{43}-$, $-C\equiv C-$, $-NR^{44}-O-$, $-O-NR^{44}-$, $-C(=O)-O-$ u $-O-C(=O)-$;

R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C_{1-6} (donde el grupo alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi y $-NR^{46}R^{47}$), un grupo alquenilo C_{2-7}, un grupo carbamoilo o un grupo alquinilo C_{2-7} (donde el grupo alquinilo C_{2-7} puede opcionalmente estar sustituido con un grupo acilo C_{1-4});

cuando G^2 o G^3 es $-CR^1=$, G^8 es $-C(-G^9-X)=$, y X es R^3R^4NCO-, $R^{33}R^{34}NC=NH-$ o $R^{33}R^{34}NCS-$; cuando G^8 es $-CR^1=$, G^3 es $-C(-G^9-X)=$, y X es R^3R^4NCO-, $R^{33}R^{34}NC=NH-$ o $R^{33}R^{34}NCS-$; cuando G^1 o G^8 es $-CR^1=$, G^2 es $-C(-G^9-X)=$, y X es R^3R^4NCO-, $R^{33}R^{34}NC=NH-$ o $R^{33}R^{34}NCS-$; o cuando G^2 es $-CR^1=$, G^1 es $-C(-G^9-X)=$, y X es R^3R^4NCO-, $R^{33}R^{34}NC=NH-$ o $R^{33}R^{34}NCS-$, R^1 puede formar un enlace sencillo o $-CH_2-$ junto con R^4 o R^{34};

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/052800

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D311/18(2006.01)i, *A61K31/352*(2006.01)i, *A61K31/427*(2006.01)i, *A61K31/443*(2006.01)i, *A61K31/506*(2006.01)i, *A61P35/00*(2006.01)i, *C07D401/06*(2006.01)i, *C07D405/12*(2006.01)i, *C07D405/14*(2006.01)i,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D311/18, A61K31/352, A61K31/427, A61K31/443, A61K31/506, A61P35/00, C07D401/06, C07D405/12, C07D405/14, C07D417/12, C07D491/052

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus(STN), REGISTRY(STN), BIOSIS(STN), MEDLINE(STN), EMBASE(STN), WPIDS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Jie-Fei CHENG et al., Discovery and structure-activityrelationship of coumarin derivatives as TNF-α inhibitors, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2004, Vol.14, p.2411-2415	1-13
A	JP 2004-509855 A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 April, 2004 (02.04.04), Full text & US 2005/0014705 A1 & US 2006/0020138 A1 & WO 2002/008217 A2	1-13

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 April, 2007 (11.04.07)	24 April, 2007 (24.04.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/052800

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2003/024950 A1 (Institute of Medicinal Molecular Design Inc.), 27 March, 2003 (27.03.03), Full text & US 2005/0054717 A1	1-13
A	JP 2005-002133 A (Pharmacia & Upjohn Co.), 06 January, 2005 (06.01.05), Full text & US 5686486 A & WO 1994/018188 A1	1-13
A	JP 2002-533456 A (Signal Pharmaceuticals, Inc.), 08 October, 2002 (08.10.02), Full text & US 6331562 B1 & WO 2000/039120 A2	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/052800

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D417/12(2006.01)i, *C07D491/052*(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2007 年8 月16 日 (16.08.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/091736 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 311/18 (2006.01) *C07D 401/06* (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01) *C07D 405/12* (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *C07D 491/052* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/052800

(22) 国際出願日: 2007 年2 月9 日 (09.02.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2006-032903 2006 年2 月9 日 (09.02.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間五丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 飯倉仁 (IIKURA, Hitoshi) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 兵藤都美 (HYOUDOH, Ikumi) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 青木紀裕 (AOKI, Toshihiro) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 古市紀之 (FURUICHI, Noriyuki) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 松下正行 (MATSUSHITA, Masayuki) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 渡辺史郎 (WATANABE, Fumio) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 小澤佐和子 (OZAWA, Sawako) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 堺谷政弘 (SAKAITANI, Masahiro) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). ホピル ス (HO, Pil-Su) [KR/KR]; 445976 キョンギド, ファソングン, テアンウプ, アンニョンリ 146－141シー・アンド・シー・リサーチ・ラボラトリーズ内 Kyunggi-do (KR). 富井靖志 (TOMII, Yasushi) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 高梨賢二 (TAKANASHI, Kenji) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 原田直樹 (HARADA, Naoki) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP).

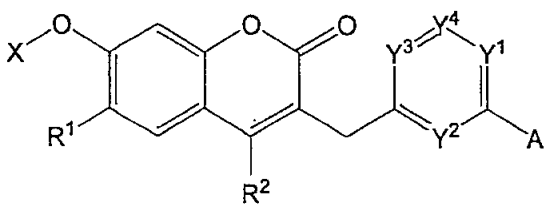
(74) 代理人: 長谷川芳樹, 外 (HASEGAWA, Yoshiki et al.); 〒1040061 東京都中央区銀座一丁目10番6号銀座ファーストビル 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,

[続葉有]

(54) Title: NOVEL COUMARIN DERIVATIVE HAVING ANTITUMOR ACTIVITY

(54) 発明の名称: 抗腫瘍活性を有する新規クマリン誘導体



(1)

(57) Abstract: It is intended to provide a compound represented by the following general formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Because of having a sufficiently high antitumor activity, this compound or its salt is useful as a remedy for cell proliferative diseases, in particular, cancer. It is also intended to provide a medicinal composition which contains the above-described compound or its salt as the active ingredient. [Chemical formula 1] (1) wherein X is selected from heteroaryl, etc.; Y^1 and Y^2 are selected from -N=, etc.; Y^3 and Y^4 are selected from -CH=, etc.; A is selected from sulfamide, etc.; R^1 is selected from hydrogen, etc.; and R^2 is selected from C_{1-6} alkyl, etc.

(57) 要約: 本発明は、下記一般式（１）で表される化合物又はその薬学上許容しうる塩を提供する。本発明の化合物又は塩は、充分に高い抗腫瘍活性を有し、細胞増殖性疾患、特に癌の治療薬として有用である。本発明はまた、上記化合物又は塩を有効成分とする医薬組成物を提供する。 【化１】〔式中、Ｘはヘテロアリール基等から選択され、Y^1及びY^2は−Ｎ＝等から選択され、Y^3及びY^4は−ＣＨ＝等から選択され、Ａはスルファミド基等から選択され、R^1は水素原子等から選択され、R^2はC_{1-6}アルキル基等から選択される。〕

WO 2007/091736 A1

OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HASEGAWA, Yoshiki
SOEI PATENT AND LAW FIRM
Ginza First Bldg.
10-6, Ginza 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 1040061
JAPON

RECEIVED '08. 5. 13

Date of mailing *(day/month/year)*
02 May 2008 (02.05.2008)

Applicant's or agent's file reference
FP06-0506-00

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/JP2007/052800

International filing date *(day/month/year)*
09 February 2007 (09.02.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality	State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
SAKAI, Toshiyuki
28-11, Kowaki-cho, Matsugasaki, Sakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto
6060957
Japan

State of Nationality	State of Residence
JP	JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for all designated States except the United States of America.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 90 90

Authorized officer
Kunz Akiko

20.5.13

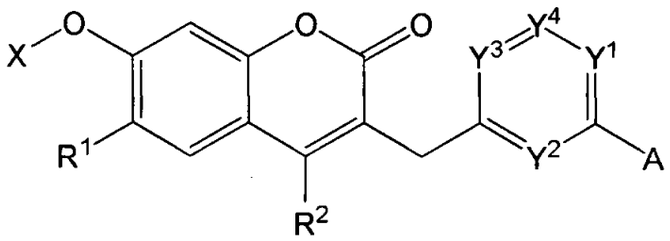
e-mail pt07.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 07

12

DERIVADO DE CUMARINA NOVEDOSO QUE TIENE ACTIVIDAD ANTITUMOR

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee un compuesto representado por la formula general (1) siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(1)

en donde: X se selecciona de heteroarilo etc., Y^1 y Y^2 se seleccionan de −N= etc., Y^3 y Y^4 se seleccionan de −CH= etc., A se selecciona de sulfamida etc., R^1 se selecciona de hidrógeno etc., y R^2 se selecciona de alquilo C_{1-6} etc. El compuesto o sal tiene actividad antitumor suficientemente alta, y es útil en el tratamiento de trastornos proliferativos celulares, particularmente cánceres. La presente invención también provee una composición farmacéutica que contiene el compuesto o sal como un ingrediente activo.

DESCRIPCIÓN

DERIVADO DE CUMARINA NOVEDOSO QUE TIENE ACTIVIDAD ANTITUMOR

Campo técnico

[0001] La presente invención se relaciona con un derivado de cumarina novesodo que tiene actividad antitumor, y con una composición farmacéutica que contiene al mismo como un ingrediente activo, particularmanete con un agente terapéutico para un trastorno proliferativo celular.

Técnica Previa

[0002] Ya se ha revelado que los derivados de cumarina, p.e., compuestos que tienen un esqueleto de cumarina como una estructura de núcleo, y en los cuales el esqueleto se derivativa en varias posiciones, tienen efectos farmacológicos diferentes que dependen de la posición en la cual ocurre una modificación química (documento diferente de patente 31). Por ejemplo, la warfarina, que tiene actividad antitrombogénica, es bien conocida como un fármaco que tiene un esqueleto de cumerina (Documento diferente de patente 1). Adicionalmente, los derivados de cumarina que ejercen actividad antitumor mediante la ación sobre varias proteínas objeto diferentes, o los derivados de cumarina que inhiben proteínas asociadas con la actividad antitumor han sido obtenidos mediante modificación química en diferentes posiciones de la estructura de núcleo.

[0003] Se ha reportado un derivado de cumarina que ejerce actividad antitumor inhibiendo la sulfatasa esteroide (Documentos diferentes de patente 2 a 6). Esto está actualmente en evaluación clínica. Este compuesto forma una grupo

cicloalquilo en las posiciones 3 y 4 del esqueleto de cumarina, y tiene un grupo sulfamato en la posición 7. Su aplicación para el cáncer de seno está siendo considerada desde el punto de vista de la acción farmacológica.

[0004] Adicionalmente, en cuanto a los derivados de cumarina que ejercen actividad antitumor a través de la unión al receptor de estrógeno, se ha reportado un grupo de compuestos que tienen un sustituyente característico en la posición 4. Específicamente, se ha reportado un grupo de compuestos que tienen un grupo arilalquilo en la posición 4 y que tienen sustituyentes en las posiciones 3 y 7 (Documento de Patente 1), y un grupo de compuestos en los cuales un grupo fenilo está directamente enlazado al esqueleto en la posición 4, y en que tienen un grupo fenoxi en la posición 3 (Documento de Patente 2).

Además, en cuanto a un derivado de cumarina que exhibe actividad inhibidora de Raf y que exhibe actividad antitumor en células, se ha reportado un compuesto que tiene un grupo 6-piraziniloxi en la posición 7 (documento de Patente 5).

[0005] Adicionalmente, se conocen varios derivados de cumarina cuyas proteínas objetivo son desconocidas, y que se reporta que exhiben actividad antitumor. Estos incluyen un grupo de compuestos derivados de fuentes naturales (Documentos diferente de patente 7 a 12), y un grupo de nuevos compuestos obtenidos por síntesis química (Documentos diferente de patente 13 a 23, 32 a 34). En cuanto a los nuevos compuestos obtenidos por síntesis química, se han reportado, por ejemplo: un compuesto que tiene grupos alcoxi en las posiciones 5, 6 y 7 del esqueleto de cumarina (Documento diferente de patente 13); un compuesto que tiene un grupo alcoxi solamente en la posición 7 del esqueleto de cumarina (Documento diferente de patente 14); un compuesto que tiene un grupo functional enona en la posición 6 o 7 del esqueleto de cumarina (Documento diferente de patente 15); un compuesto

que tiene un grupo metilo en la posición 4 del esqueleto de cumarina, y sustituyentes en las posiciones 7 y 8 (Documento diferente de patente 16); un compuesto que tiene sustituyentes en todas las posiciones 4, 5, 6, 7 y 8 del esqueleto de cumarina (Documento diferente de patente 17); un compuesto en el cual un grupo amida, grupo éster o grupo sulfonamida está directamente enlazado al esqueleto de cumarina en la posición 3, y que tiene un sustituyente en la posición 6 u 8 (Documentos diferentes de patente 18 y 19); un compuesto en el cual un grupo amida está enlazado directamente al esqueleto de cumarina en la posición 3, y el cual tiene un sustituyente en la posición 7 (Documento de Patente 3 y Documento diferente de patente 20); un compuesto que tiene sustituyentes en las posiciones 6 y 7 del esqueleto de cumarina (Documento diferente de patente 21); un compuesto que tiene un grupo hidroxi en la posición 7 del esqueleto de cumarina, y un grupo nitro en una posición adecuada de las posiciones 3, 6 y 8 (Documentos diferentes de patente 22 y 23); y un compuesto que tiene un grupo metoxi o hidroxi en la posición 7 del esqueleto de cumarina, un grupo fenilo en la posición 3, y un sustituyente en la posición 4.

También se ha reportado: un compuesto que tiene un sustituyente con un átomo de nitrógeno (grupo dietilamino, etc.) en la posición 7, un grupo ciano en la posición 4, y un grupo heteroarilo en la posición 3 (opcionalmente sin sustituyente en la posición 4) (Documento diferente de patente 32); y un compuesto que tiene un grupo heteroarilo en la posición 3, y un grupo metilo, átomo de halógeno, grupo nitro, etc. en la posición 6, 7 u 8 (Documento diferente de patente 33). También se han reportado ejemplos de uso de un compuesto con una estructura de cumarina como un ligando para un compuesto de Pd que tiene actividad antitumor en células (Documento diferente de patente 34).

[0006] En cuanto a los compuestos que exhiben actividad inhibidora de proteína objetivo, y que problablemente tienen actividad antitumor a pesar se la ausencia de un reporte que trate de su actividad antitumor, se ha reportado derivados de cumarina que muestran actividad inhibidora de TNFα (Documento de Patente 4 y Documentos diferentes de patente 24 a 28), actividad inhibidora de aromatasa (Documento diferente de patente 29), actividad inhibidora de MEK (Documento diferente de patente 30), o similares. En los compuestos mencionados en estos reportes, los sustituyentes están localizados en la posición 3, 4, 6 o 7 del esqueleto de cumarina.

[0007] Como se describió anteriormente, aunque se conocen varios derivados de cumarina que tienen actividad antitumor, pocos de estos compuestos exhiben una actividad antitumor suficientemente alta para ponerlos en uso práctico como un fármaco anticancer. Por lo tanto, aún se necesitan de manera importante más compuestos prácticos que tengan actividad antitumor suficientemente alta.

Documento de Patente 1: Publicación Internacional WO 2000/039120

Documento de Patente 2: Publicación Internacional WO 2004/069820

Documento de Patente 3: Publicación Internacional WO 2003/024950

Documento de Patente 4: Publicación Internacional WO 2002/008217

Documento de Patente 5: Publicación Internacional WO 2006/067466

Documento diferente de patente 1: Ansell, J.; Bergqvist, D; Drugs 2004, 64, 1-5

Documento diferente de patente 2: Purohit, A.; Woo, L. W. L.; Chander, S. K.; Newman, S. P.; Ireson, C.; Ho, Y.; Grasso, A.; Leese, M. P.; Potter, B. V. L.; Reed, M. J.; J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2003, 86, 423-432

Documento diferente de patente 3: Lloyd, M. D.; Pederick, R. L.; Natesh, R.; Woo, L. W. L.; Purohit, A.; Reed, M. J.; Acharya, K. R.; Potter, B. V. L.; Biochem. J. 2005, 385, 715-720

Documento diferente de patente 4: Purohit, A.; Woo, L. W. L.; Potter, B. V. L.; Reed, M. J.; Cancer Research 2000, 60, 3394-3396

Documento diferente de patente 5: Woo, L. W. L.; Howarth, N. M.; Purohit, A.; Hejaz, A. M.; Reed, M. J.; Potter, B. V. L.; J. Med. Chem. 1998, 41, 1068-1083

Documento diferente de patente 6: Woo, L. W. L.; Purohit, A.; Reed, M. J.; Potter, B. V. L.; J. Med. Chem. 1996, 39, 1349-1351

Documento diferente de patente 7: Lopez-Perez, J. L.; Olmedo, D. A.; Olmo, E. D.; Vasquez, Y.; Solis, P. N.; Gupta, M. P.; Feliciano, A. S.; J. Nat. Prod. 2005, 68, 369-373

Documento diferente de patente 8: Ito, C.; Itoigawa, M.; Mishina, Y.; Filho, V. C.; Enjo, F.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Furukawa, H.; J. Nat. Prod. 2003, 66, 368-371

Documento diferente de patente 9: Chen, Y-C.; Cheng, M-J.; Lee, S-J.; Dixit, A-K.; Ishikawa, T.; Tsai, I-L.; Chen, I-S.; Helv. Chim. Acta 2004, 87, 2805-2811

Documento diferente de patente 10: Lee, K-H.; Chai, H-B.; Tamez, P. A.; Pezzuto, J. M.; Cordell, G. A.; Win, K. K.; Tin-Wa, M.; Phytochemistry 2003, 64, 535-541

Documento diferente de patente 11: Chaturvedula, V. S. P.; Schilling, J. K.; Kingston, D. G. I.; J. Nat. Prod. 2002, 65, 965-972

Documento diferente de patente 12: Madari, H.; Panda, D.; Wilson, L.; Jacobs, R. S.; Cancer Research 2003, 63, 1214-1220

Documento diferente de patente 13: Riveiro, M. E.; Shayo, C.; Monczor, F.; Fernandez, N.; Baldi, A.; De Kimpe, N.; Rossi, J.; Debenedetti, S.; Davio, C.; Cancer Letters 2004, 210, 179-188

Documento diferente de patente 14: Baba, M.; Jin, Y.; Mizuno, A.; Suzuki, H.; Okada, Y.; Takasuka, N.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Okuyama, T.; Biol. Pharm. Bull. 2002, 25, 244-246

Documento diferente de patente 15: Chen, Y-L.; Wang, T-C.; Tzeng, C-C.; Helv. Chim. Acta 1999, 82, 191-197

Documento diferente de patente 16: Mazzei, M.; Miele, M.; Nieddu, E.; Barbieri, F.; Bruzzo, C.; Alama, A.; Eur. J. Med. Chem. 2001, 36, 915-923

Documento diferente de patente 17: Kimura, S.; Ito, C.; Jyoko, N.; Segawa, H.; Kuroda, J.; Okada, M.; Adachi, S.; Nakahata, T.; Yuasa, T.; Filho, V. C.; Furukawa, H.; Maekawa, T.; Int. J. Cancer 2005, 113, 158-165

Documento diferente de patente 18: Reddy, N. S.; Mallireddigari, M. R.; Cosenza, S. C.; Gumireddy, K.; Bell, S. C.; Reddy, E. P.; Reddy, M. V. R.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 4093-4097

Documento diferente de patente 19: Reddy, N. S.; Gumireddy, K.; Mallireddigari, M. R.; Cosenza, S. C.; Venkatapuram, P.; Bell, S. C.; Reddy, E. P.; Reddy, M. V. R.; Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 3141-3147

Documento diferente de patente 20: Kempen, I.; Papapostolou, D.; Thierry, N.; Pochet, L; Counerotte, S.; Masereel, B.; Foidart, J. M.; Ravaux, M. R.; Noeul, A.; Pirotte, B.; Br. J. Cancer 2003, 88, 1111-1118

Documento diferente de patente 21: Kim, H. H.; Bang, S. S.; Ghoi, J. S.; Han, H.; Kim, I-H.; Cancer Letters 2005, 223, 191-201

Documento diferente de patente 22: Finn, G. J.; Creaven, B. S.; Egan, D. A.; Cancer Letters 2004, 214, 43-54

Documento diferente de patente 23: Finn, G. J.; Creaven, B. S.; Egan, D. A.; Euro. J. Pharmacol. 2003, 481, 159-167

Documento diferente de patente 24: Cheng, J. F.; Chen, M.; Wallace, D.; Tith, S.; Arrhenius, T.; Kashiwagi, H.; Ono, Y.; Ishikawa, A.; Sato, H.; Kozono, T.; Sato, H.; Nadzan, A. M.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 2411-2415

Documento diferente de patente 25: Fries, W.; Mazzon, E.; Sturiale, S.; Giofre, M. R.; Lo Presti, M. A.; Cuzzocrea, S.; Campo, G. M.; Caputi, A. P.; Longo, G.; Sturniolo, G. C.; Life Sci. 2004, 74, 2749-2756

Documento diferente de patente 26: Corsini, E.; Lucchi, L.; Binaglia, M.; Viviani, B.; Bevilacqua, C.; Monastra, G.; Marinovich, M.; Galli, C. L.; Eur. J. Pharmacol. 2001, 418, 231-237

Documento diferente de patente 27: Cuzzocrea, S.; Mazzon, E.; Bevilaqua, C.; Costanitino, G.; Britti, D.; Mazzullo, G.; De Sarro, A.; Caputi, A. P.; Br. J. Pharmacol. 2000, 131, 1399-1407

Documento diferente de patente 28: Tada, Y.; Shikishima, Y.; Takaishi, Y.; Shibata, H.; Higuti, T.; Honda, G.; Ito, M.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O. K.; Ashurmetov, O.; Ohmoto, Y.; Phytochemistry 2002, 59, 649-654

Documento diferente de patente 29: Chen, S.; Cho, M.; Karlsberg, K.; Zhou, D.; Yuan, Y. C.; J. Biol. Chem. 2004, 279, 48071-48078

Documento diferente de patente 30: Han, S.; Zhou, V.; Pan, S.; Liu, Y.; Hornsby, M.; McMullan, D.; Klock, H. E.; Haugen, J.; Lesley, S. A.; Gray, N.; Caldwell, J.; Gu, X-J.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 5467-5473

Documento diferente de patente 31: Kulkarni, M. V.; Kulkarni, G. M.; Lin, C-H.; Sun, C-M; Current Medicinal Chemistry 2006, 13, 2795-2818

Documento diferente de patente 32: Lee, S.; Sivakumar, K.; Shin, W-S.; Xie, F.; Wang, Q.; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2006, 16, 4596-4599

Documento diferente de patente 33: Vijaya, K. P.; Rajeswar, R. V.; Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry 2005, 44B, 2120-2125

Documento diferente de patente 34: Budzisz, E.; Malecka, M.; Lorenz, I-P.; Mayer, P.; Kwiecien, R. A.; Paneth, P.; Krajewska, U.; Rozalski, M.; Inorganic Chemistry 2006, 45, 9688-9695

Revelación de la Invención

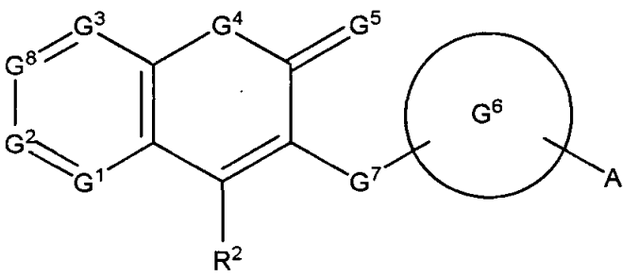
[0008] El objeto de la presente invención es proveer un compuesto que tenga actividad antitumor suficientemente alta y que sea útil como un agente

terapéutico para un trastorno proliferativo celular, particularmente cáncer, y una composición farmacéutica que contiene el compuesto como un ingrediente activo.

[0009] Los inventores de la presente invención condujeron una investigación intensive con el fin de proveer un compuesto novedoso efectivo para el tratamiento de un trastorno proliferativo celular, particularmente cáncer, y encontraron que un derivado de cumarina que tiene sustituyentes en las posiciones 3, 4 y 7 del esqueleto de cumarina, que pueden tener un sustituyente en la posición 6, y que tienen un grupo sulfamida o grupo α-amidometilen sulfonamida, es un compuesto que tiene actividad antitumor, o que tiene alta actividad antitumor y exhibe alta exposición sistémica. La presente invención se complete con base en este hallazgo.

[0010] La presente invención provee un compuesto representado por la formula general (11) siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Formula Química 1]



(11)

en donde:

G^1, G^2, G^3 y G^8 son cada uno independientemente $-N=$, $-CR^1=$ o $-C(-G^9-X)=$;

uno entre G^1, G^2, G^3 y G^8 es $-C(-G^9-X)=$;

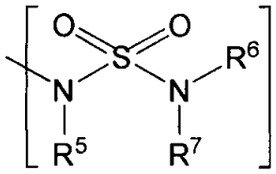
X es un grupo alquilo C_{1-6} (en donde el grupo alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano y $-NR^{56}R^{57}$), un grupo arilo, un grupo heterocíclico, $R^{31}CS-$, $R^{31}CO-$, $R^{33}R^{34}NCS-$, $R^{33}R^{34}NC=NH-$, R^3R^4NCO- o $R^{33}R^{34}NCO_2-$;

G^9 es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, $-(CR^{35}R^{36})_l-$ (donde l representa un entero de 1 a 3) o $-NR^{37}-$;

El anillo G^6 es un grupo arilo divalente o un grupo heterocíclico divalente,

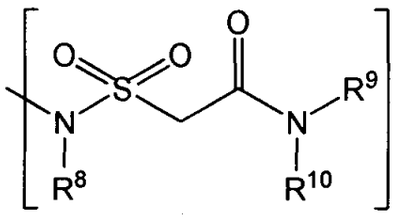
A es un grupo representado por la formula general (2) siguiente o un grupo representado por la formula general (3) siguiente:

[Formula Química 2]



(2)

[Formula Química 3]



(3)

G^4 es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, $-NR^{38}-$ o $-CR^{40}R^{41}-$;

G^5 es dos átomos de hidrógeno, o un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o $=CH_2$;

G^7 es un átomo de oxígeno, $-CR^{42}R^{43}-$, $-CR^{42}R^{43}-O-$, $-O-CR^{42}R^{43}-$, $-CONR^{44}-$, $-NR^{44}CO-$, $-NR^{45}-$, $-NR^{45}CR^{42}R^{43}-$, $-CR^{42}R^{43}NR^{45}-$, $-S(=O)_n-$, $-NR^{44}S(=O)_n-$, $-S(=O)_nNR^{44}-$ (donde n representa un entero de 0 a 2), $-N=CR^{42}-$, $-CR^{42}=N-$, $-CR^{42}=CR^{43}-$, $-C\equiv C-$, $-NR^{44}-O-$, $-O-NR^{44}-$, $-C(=O)-O-$ u $-O-C(=O)-$;

R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C_{1-6} (donde el grupo alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi y $-NR^{46}R^{47}$), un grupo alquenilo C_{2-7}, un grupo carbamoilo o un grupo alquinilo C_{2-7} (donde el grupo alquinilo C_{2-7} puede opcionalmente estar sustituido con un grupo acilo C_{1-4});

cuando G^2 o G^3 es $-CR^1=$, G^8 es $-C(-G^9-X)=$, y X es R^3R^4NCO-, $R^{33}R^{34}NC=NH-$ o $R^{33}R^{34}NCS-$; cuando G^8 es $-CR^1=$, G^3 es $-C(-G^9-X)=$, y X es R^3R^4NCO-, $R^{33}R^{34}NC=NH-$ o $R^{33}R^{34}NCS-$; cuando G^1 o G^8 es $-CR^1=$, G^2 es $-C(-G^9-X)=$, y X es R^3R^4NCO-, $R^{33}R^{34}NC=NH-$ o $R^{33}R^{34}NCS-$; o cuando G^2 es $-CR^1=$, G^1 es $-C(-G^9-X)=$, y X es R^3R^4NCO-, $R^{33}R^{34}NC=NH-$ o $R^{33}R^{34}NCS-$, R^1 puede formar un enlace sencillo o $-CH^2-$ junto con R^4 o R^{34};

R^2 es un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C_{1-6}, $-NR^{48}R^{49}$ o un grupo alquilo C_{1-6} (donde el grupo alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C_{1-6}, un grupo formilo, $-CO_2R^{50}$ y $-CO_2NR^{51}R^{52}$);

R^3, R^4, R^6, R^7, R^9, R^{10}, R^{31}, R^{46} y R^{47} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_{1-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-8} o un grupo alquilo C_{1-6} (donde el grupo alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo ciano, un átomo de

halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C_{1-6}, $-NR^{13}R^{14}$, $-CONR^{28}R^{29}$ y un grupo arilo);

R^{33} y R^{34} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo arilo;

la combinación de R^3 y R^4, combinación de R^6 y R^7, combinación de R^9 y R^{10}, combinación de R^{33} y R^{34}, y combinación de R^{46} y R^{47} puede formar, junto con el átomo de nitrógenbo al cual están enlazados, un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno (en donde el grupo heterocíclico puede estar opcionalmente fusionado con un anillo benceno);

un grupo R^{35} y un grupo R^{36} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6};

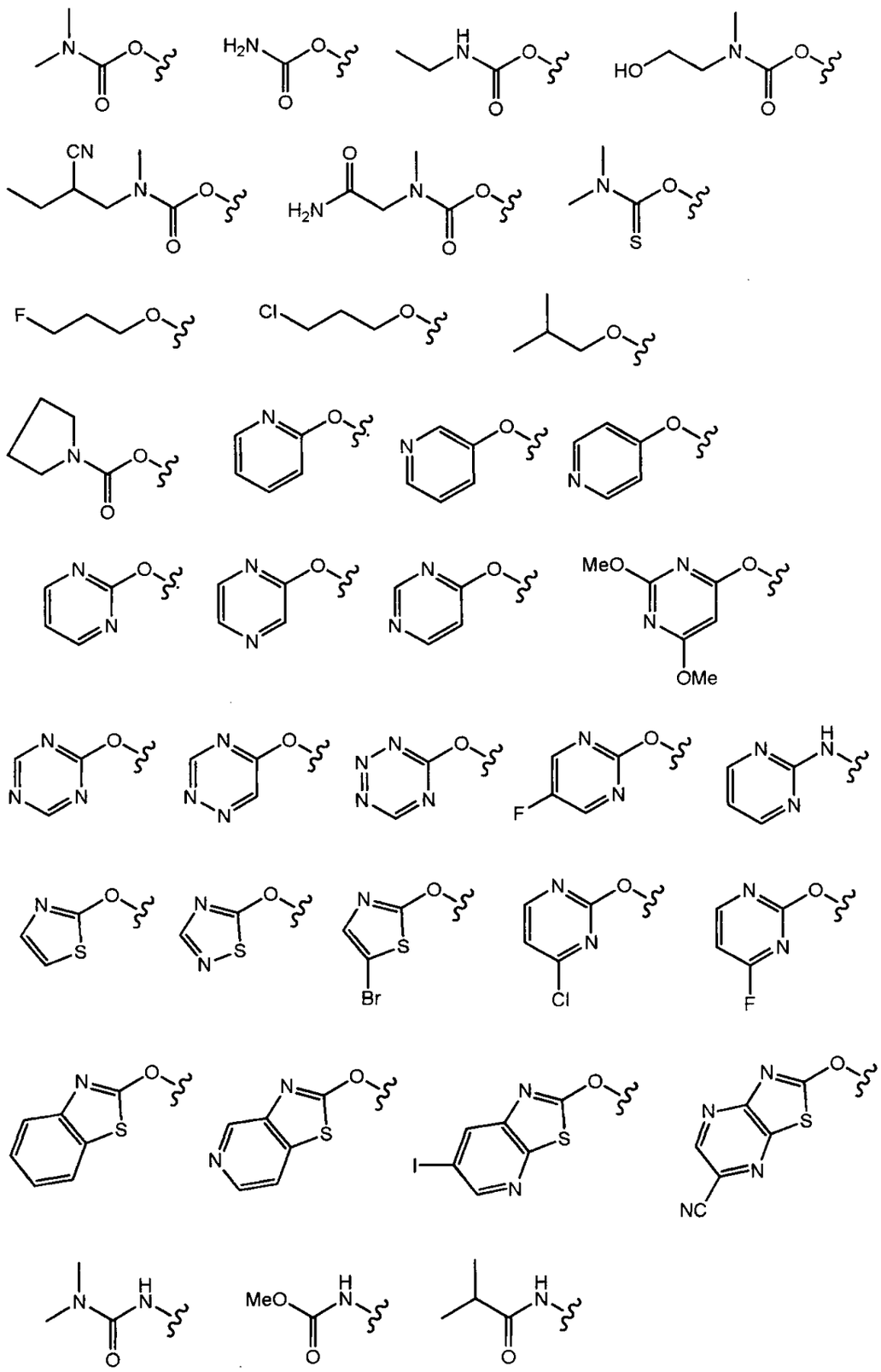
R^{45} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o $-S(=O)_mNR^{54}R^{55}$ (donde m representa un entero de 0 a 2);

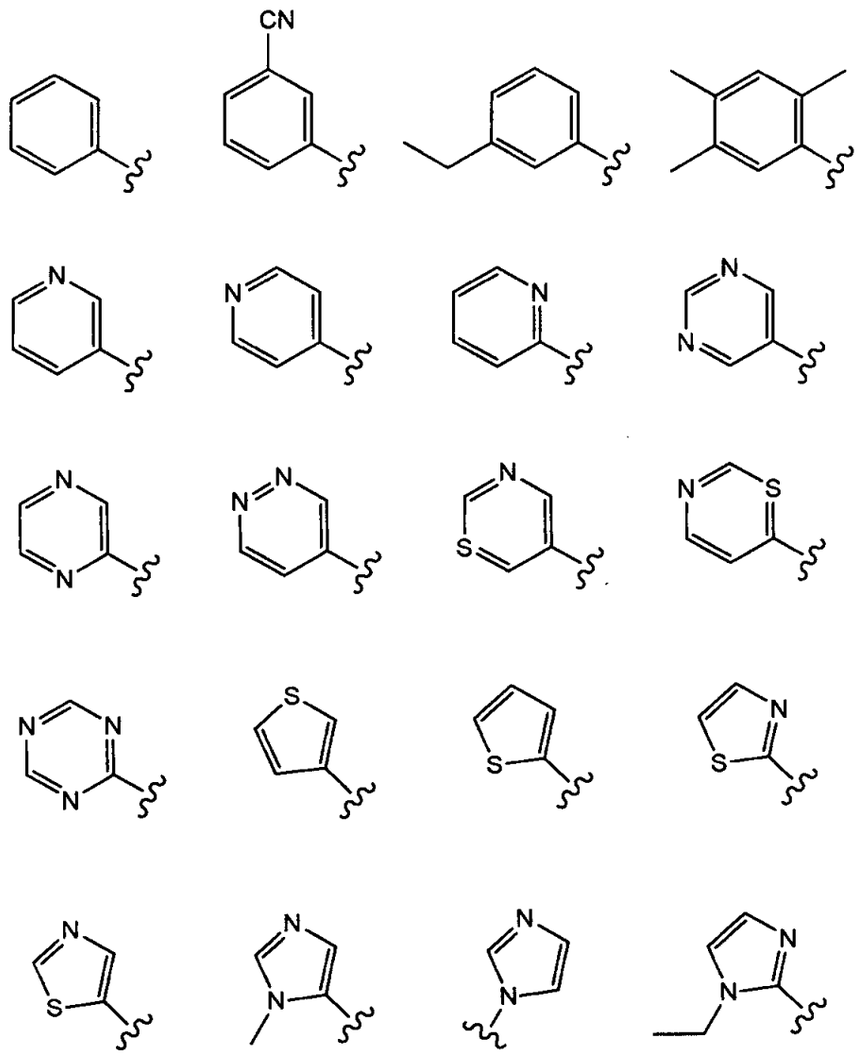
R^{13}, R^{14}, R^{56} y R^{57} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, $-COR^{32}$ o $-CO_2R^{32}$; y

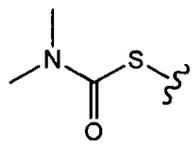
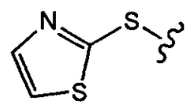
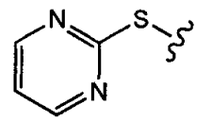
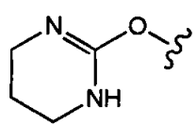
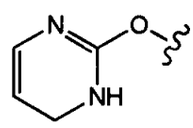
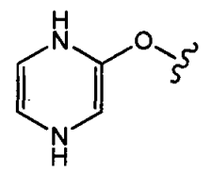
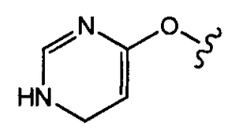
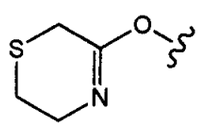
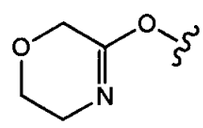
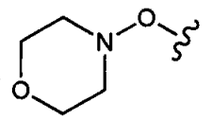
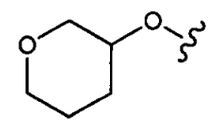
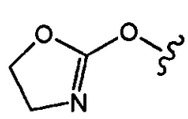
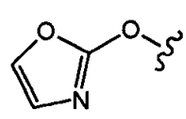
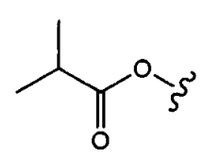
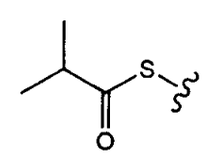
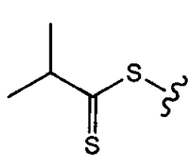
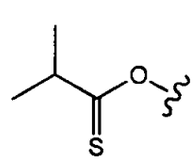
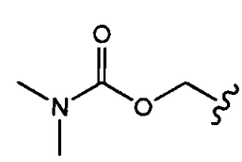
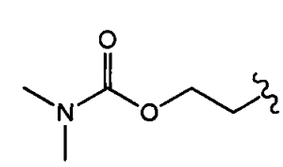
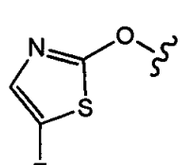
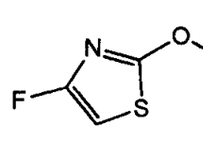
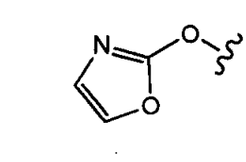
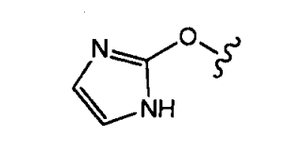
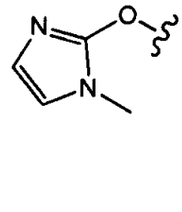
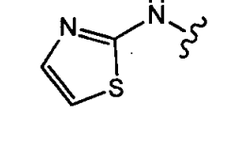
R^5, R^8, R^{28}, R^{29}, R^{32}, R^{37}, R^{38}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{48}, R^{49}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{54} y R^{55} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}.

G^1, G^2 y G^3 son cada uno independientemente preferiblemente $-CR^1=$, y G^1 y G^3 son más preferiblemente $-CH=$.

G^8 es preferiblemente $-C(-G^9-X)=$. Los siguientes grupos pueden ser mencionados como ejemplos de $X-G^9-$:

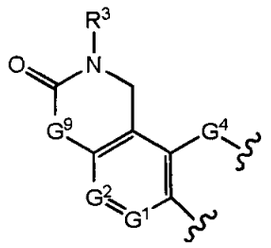
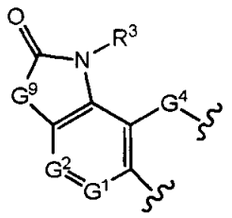
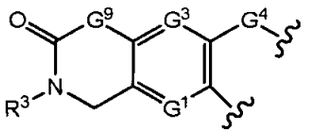
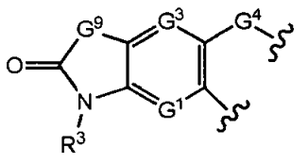
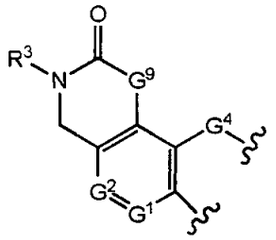
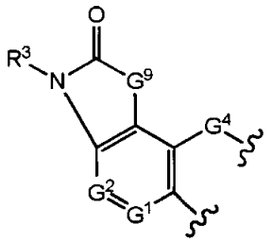
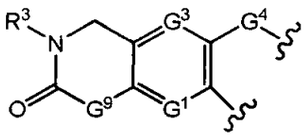
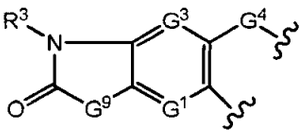
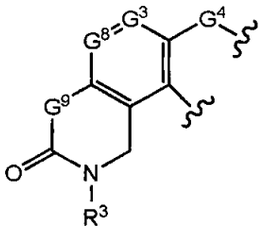
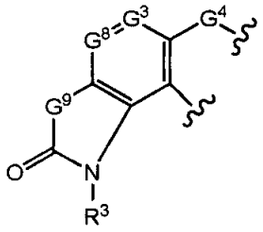
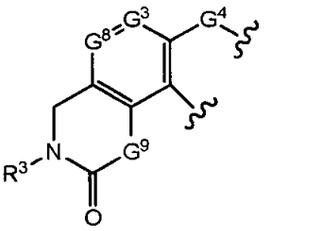

CN
HO
F
Cl
MeO
OMe
Br
Cl
F
I
NC
MeO


CN
N
N
N
N
N
N
N
N
N
N
N
S
S
N
S
N
N
N
S
S
N
S
N
N
N
N
N
N

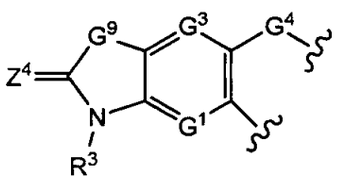


























Cuando G^2 o G^3 es $-CR^1=$, G^8 es $-C(-G^9-X)=$, y X es R^3R^4NCO-, $R^{33}R^{34}NC=NH-$ o $R^{33}R^{34}NCS-$; cuando G^8 es $-CR^1=$, G^3 es $-C(-G^9-X)=$, y X es R^3R^4NCO-, $R^{33}R^{34}NC=NH-$ o $R^{33}R^{34}NCS-$; cuando G^1 o G^8 es $-CR^1=$, G^2 es $-C(-G^9-X)=$, y X es R^3R^4NCO-, $R^{33}R^{34}NC=NH-$ o $R^{33}R^{34}NCS-$; o cuando G^2 es $-CR^1=$, G^1 es $-C(-G^9-X)=$, y X es R^3R^4NCO-, $R^{33}R^{34}NC=NH-$ o $R^{33}R^{34}NCS-$, R^1 puede formar un enlace sencillo o $-CH_2-$ junto con R^4 o R^{34}.

Las siguientes estructuras parciales se pueden mencionar como ejemplos de estructuras parciales formadas cuando R^1 y R^4 están enlazados:

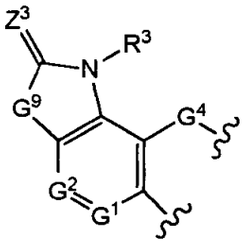












Más específicamente, se pueden mencionar las siguientes estructuras parciales:



[cuando las combinaciones de G^9, Z^4, R^3, G^1 y G^3 son como se listan en la siguiente tabla].

G^9	Z^4	R^3	G^1	G^3
O	O	CH_3	CH	CH
O	O	H	CH	CH
S	O	CH_3	CH	CH
O	S	CH_3	CH	CH
NH	O	CH_3	CH	CH
O	O	CH_3	N	CH



[cuando las combinaciones de G^9, Z^3, R^3, G^1 y G^2 son como se listan en la siguiente tabla]

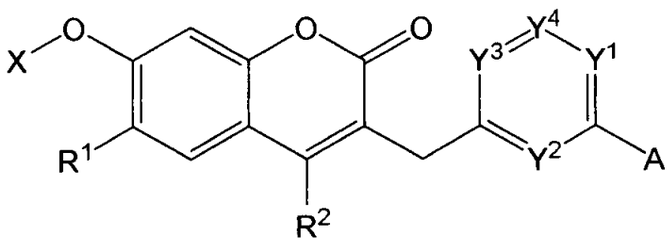
G^9	Z^3	R^3	G^1	G^2
O	O	CH_3	CH	CH
O	O	H	CH	CH
S	O	CH_3	CH	CCH_3
O	S	CH_3	CH	CH
NH	O	CH_3	CH	CF
O	O	CH_3	N	CH
O	O	CH_3	CH	N

Cuando G^9 es $-(CR^{35}R^{36})_l-$ (cuando l representa un entero de 1 a 3), X es preferiblemente $R^{33}R^{34}NCO_2-$.

Cuando X es un grupo alquilo C_{1-6} (donde el grupo alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano y $-NR^{56}R^{57}$) y G^9 es un enlace sencillo, R^1 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquenilo C_{2-7}, un grupo carbamoilo o un grupo alquinilo C_{2-7} (donde el grupo alquinilo C_{2-7} puede opcionalmente estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-4}).

[0011] El compuesto representado por la formula general (11) es preferiblemente un compuesto representado por la formula general (1) siguiente:

[Formula Química 1]



(1)

en donde:

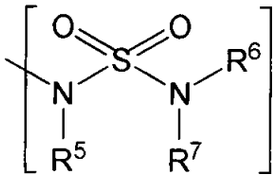
X es un grupo heteroarilo o R^3R^4NCO-;

Y^1 y Y^2 son cada uno independientemente $-N=$ o $-CR^{11}=$;

Y^3 y Y^4 pueden ser iguales o diferentes, y son cada uno $-CR^{12}=$;

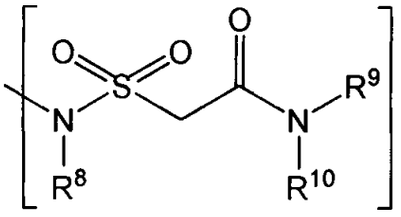
A es un grupo representado por la formula general (2) siguiente o un grupo representado por la formula general (3) siguiente:

[Formula Química 2]



(2)

[Formula Química 3]



(3)

R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-7}, un grupo carbamoilo o un grupo alquinilo C_{2-7} (donde el grupo alquinilo C_{2-7} puede opcionalmente estar sustituido con un grupo acilo C_{1-4});

R^2 es un grupo alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno;

R^3, R^4, R^6, R^7, R^9 y R^{10} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_{1-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-8} o un grupo alquilo C_{1-6} (donde el grupo alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C_{1-6} y $-NR^{13}R^{14}$);

la combinación de R^3 y R^4, combinación de R^6 y R^7, y combinación de R^9 y R^{10} puede formar, junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados, un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno;

R^5, R^8, R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6};

R^{11} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo acilo C_{1-4}, un grupo aciloxi C_{1-4} o $-NR^{15}R^{16}$;

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; y

R^{15} y R^{16} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo acilo C_{1-4}.

[0012] El compuesto descrito anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene propiedades excelentes como un fármaco antica anticáncer mejores que los compuestos de cumarina convencionales, porque tiene actividad antitumor marcadamente alta comparada con los compuestos convencionales, o porque tiene actividad antitumos suficientemente alta que es equivalente a aquellas de los compuestos convencionales, y muestra mayor exposición sistémica que los compuestos convencionales.

[0013] El compuesto descrito anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene tales propiedades se puede usar como un ingrediente activo de una composición farmacéutica. Por lo tanto, la presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la formula general (11), preferiblemente formula general (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

[0014] Adicionalmente, el compuesto descrito anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar como un ingrediente

activo de un agente terapéutico para un trastorno proliferativo celular, particularmente cáncer. Por lo tanto, la presente invención también provee un agente terapéutico para un trastorno proliferativo celular, particularmente cáncer, que comprende un compuesto representado por la formula general (11), preferiblemente formula general (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

[0015] De acuerdo con la presente invención, se provee un compuesto que tiene actividad anticumoral suficientemente alta, y es útil en el tratamiento de trastornos proliferativos celulares, particularmente cánceres, y una composición farmacéutica que comprende el compuesto como un ingrediente activo.

Mejores Modos para Realizar la Invención

[0016] Ahora se describirán a continuación las realizaciones preferidas de la presente invención.

[0017] El compuesto de la presente invención está representado por la formula general (11) anterior, preferiblemente la formula general (1) anterior.

[0018] En las formulas generales (11) y (1), el grupo heteroarilo significa un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionado de átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre. Como ejemplos específicos, se pueden mencionar furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolizinilo e imidazopiridilo,

entre los cuales se prefieren tiazolilo, pirimidinilo, piridilo y similares, y se prefieren adicionalmente tiazol-2-ilo, pirimidin-2-ilo, 2-piridilo y similares.

El grupo heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, ciano, amino, carbamoilo, nitro, carboxi, alquenilo C_{2-7}, alquinilo C_{2-7} o similares sobre un átomo del anillo, pero está preferiblemente no sustituido.

El grupo arilo significa un grupo hudrocarburo atomático que tiene 6 a 10 átomos de carbono. Como ejemplos específicos, se pueden mencionar fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo. El grupo arilo puede estar sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, ciano, amino, carbamoilo, nitro, carboxi, alquenilo C_{2-7}, alquinilo C_{2-7} o similares sobre un átomo de carbono.

El grupo arilo divalente significa un grupo obtenido por remoción del uno cualquiera de los átomos de hidrógeno en los átomos del grupo arilo mencionado anteriormente. El grupo arilodivalente puede estar sustituido con G^7 y A de cualquier manera, y cuando el grupo arilo divalente es un grupo fenileno, por ejemplo, pueden estar 1,2-sustituidos, 1,3-sustituidos o 1,4-sustituidos.

[0019] El átomo de halógeno significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

[0020] El grupo alquilo C_{1-6} significa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos específicos, se pueden mencionar metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, 1-metilpropilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-

dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo y 2-etilbutilo.

[0021] El grupo alquenilo C_{2-7} significa un grupo alquenilo de cadena recta o ramificada que tiene 2 a 7 átomos de carbono. Como ejemplos específicos, se pueden mencionar vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, pentenilo, pentadienilo, hexenilo, hexadienilo, heptenilo, heptadienilo y heptatrienilo.

[0022] El grupo alquinilo C_{2-7} significa un grupo alquinilo de cadena recta o ramificada que tiene 2 a 7 átomos de carbono. Como ejemplos específicos, se pueden mencionar etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, pentinilo, pentadiinilo, hexinilo, hexadiinilo, heptinilo, heptadiinilo y heptatriinilo.

[0023] El grupo acilo C_{1-4} significa un grupo acilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos específicos, se pueden mencionar formilo, acetilo, n-propionilo, i-propionilo, butirilo y sec-butirilo (isobutirilo).

[0024] El grupo alcoxi C_{1-6} significa un grupo alquiloxi que tiene, como una mitad alquilo, un grupo alquilo recto o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos específicos, se pueden mencionar metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, pentoxi y hexoxi.

El grupo cicloalquilo C_{3-8} significa un grupo alquilo cíclico de 3 a 8 miembros el cual tiene 3 a 8 átomos de carbono totales (donde el grupo alquilo cíclico puede opcionalmente estar sustituido con un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono). Como ejemplos específicos, se pueden mencionar: grupos cicloalquilo no sustituidos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo; y grupos cicloalquilo sustituidos tales como metilciclopropilo, etilciclopropilo,

dimetilciclopropilo, trimetilciclopropilo, dietilciclopropilo, etilmetilciclopropilo, dimetiletilciclopropilo, dietilmetilciclopropilo, metilciclobutilo, etilciclobutilo, dimetilciclobutilo, trimetilciclobutilo, tetrametilciclobutilo, dietilciclobutilo, etilmetilciclobutilo, dimetiletilciclobutilo, metilciclopentilo, etilciclopentilo, dimetilciclopentilo, trimetilciclopentilo, etilmetilciclopentilo, metilciclohexilo, etilciclohexilo, dimetilciclohexilo y metilheptilo, entre los cuales se prefieren los grupos cicloalquilo no sustituidos, y se prefiere adicionalmente ciclopropilo.

[0025] El grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno significa un grupo heterocíclico saturado o insaturado que tiene 4 a 6 átomos de anillo y que puede tener, además de uno o más átomos de nitrógeno, uno o más heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno y azufre (donde el grupo heterocíclico puede estar opcionalmente fusionado con un anillo benceno). Como ejemplos específicos, se pueden mencionar azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, piridazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piridinilo, dihidropiridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y piridazinilo.

El grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno puede estar sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, ciano, amino, carbamoilo, nitro, carboxi, alquenilo C_{2-7}, alquinilo C_{2-7} o similares sobre un átomo del anillo.

El grupo heterocíclico significa un grupo cíclico de 4 a 12 miembros, preferiblemente 5 a 7 miembros, saturado o insaturado que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo puede ser un monociclo o anillo fusionado, y ejemplos se los mismos incluyen los grupos heteroarilo mencionados anteriormente así como

los grupos heterocíclicos de 4 a 6 miembros mencionados anteriormente, que tienen uno o más átomos de nitrógeno.

Como ejemplos específicos del grupo heterocíclico, se pueden mencionar: furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolizinilo, imidazopiridilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, piridazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piridinilo, dihidropiridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, dioxolanilo, oxatiolanilo, dioxanilo, isobenzofuranilo, cromenilo, indolizinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, purilo, quinolidinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, ftalazinilo, naftilidinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, isocromanilo, cromanilo, quinuclidinilo, oxacicloheptilo, dioxacicloheptilo, tiacicloheptilo y diazacicloheptilo.

El grupo heterocíclico puede estar sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, ciano, amino, carbamoilo, nitro, carboxi, alquenilo C_{2-7}, alquinilo C_{2-7} o similares sobre un átomo del anillo.

El grupo heterocíclico divalente significa un grupo obtenido al remover uno cualquiera de los átomos de hidrógeno sobre los átomos del grupo heterocíclico mencionados anteriormente. El grupo heterocíclico divalente puede estar sustituido con G^7 y A de cualquier manera, y cuando el grupo heterocíclico divalente es piridindiilo, por ejemplo, estos pueden ser 2,3-sustituidos, 2,4-sustituidos, 2,5-sustituidos, 2,6-sustituidos, 3,4-sustituidos, 3,5-sustituidos, 3,6-sustituidos, 4,5-sustituidos, 4,6-sustituidos o 5,6-sustituidos.

[0026] El grupo aciloxi C_{1-4} significa un grupo aciloxi que tiene, como una mitad acilo, un grupo acilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos específicos, se pueden mencionar formiloxi, acetiloxi, n-propioniloxi, i-propioniloxi, butiriloxi y sec-butiriloxi (isobutiriloxi).

[0027] Como ejemplos específicos del grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un átomo de halógeno, se pueden mencionar fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, pentafluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo, trifluoropropilo, heptafluoropropilo, fluorobutilo, difluorobutilo, trifluorobutilo, fluoropentilo, difluoropentilo, trifluoropentilo, tetrafluoropentilo, fluoroheptilo, difluoroheptilo, trifluoroheptilo, tetrafluoroheptilo, pentafluoroheptilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, cloroetilo, dicloroetilo, tricloroetilo, pentacloroetilo, cloropropilo, dicloropropilo, tricloropropilo, heptacloropropilo, clorobutilo, diclorobutilo, triclorobutilo, cloropentilo, dicloropentilo, tricloropentilo, tetracloropentilo, cloroheptilo, diclorohептilo, triclorohептilo, tetraclorohептilo, pentaclorohептilo, bromometilo, dibromometilo, tribromometilo, bromoetilo, dibromoetilo, tribromoetilo, pentabromoetilo, bromopropilo, dibromopropilo, tribromopropilo, heptabromopropilo, bromobutilo, dibromobutilo, tribromobutilo, bromopentilo, dibromopentilo, tribromopentilo, tetrabromopentilo, bromoheptilo, dibromoheptilo, tribromoheptilo, tetrabromoheptilo, pentabromoheptilo, yodometilo, diyodometilo, triyodometilo, yodoetilo, diyodoetilo, triyodoetilo, pentayodoetilo, yodopropilo, diyodopropilo, triyodopropilo, heptayodopropilo, yodobutilo, diyodobutilo, triyodobutilo, yodopentilo, diyodopentilo, triyodopentilo, tetrayodopentilo, yodoheptilo, diyodoheptilo, triyodoheptilo, tetrayodoheptilo y pentayodoheptilo.

[0028] En cuanto a R^1, se prefiere hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo

C_{1-6}, carbamoilo, y alquinilo C_{2-7} (donde el alquinilo C_{2-7} puede opcionalmente estar sustituido con acilo C_{1-4}); se prefieren particularmente hidrógeno, halógeno, ciano, metilo, etenilo y acetiletenilo; se prefieren adicionalmente hidrógeno, halógeno y metilo; y se prefieren aún adicionalmente hidrógeno, fluor, cloro y metilo.

[0029] En cuanto a R^2, se prefiere alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con flúor; son particularmente preferidos metilo, etilo, n-propilo, fluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1-fluoro-n-propilo, 2-fluoro-n-propilo y 2,2-difluoro-n-propilo; y se prefieren adicionalmente $-CH_3$, $-CH_2F$ y $-CH_2CH_3$.

[0030] R^3, R^4, R^6, R^7, R^9 y R^{10} son cada uno preferiblemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}. En cuanto al alquilo C_{1-6}, se prefieren metilo, etilo, n-propilo e i-propilo, se prefieren particularmente metilo, etilo e i-propilo.

[0031] R^3 y R^4 son cada uno preferiblemente un grupo alquilo C_{1-6}. Se prefiere además que R^3 y R^4 sean al mismo grupo alquilo C_{1-6}, particularmente un grupo metilo.

[0032] R^6 y R^7 son cada uno preferiblemente hidrógeno, alxoci C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, o alquilo C_{1-6} (donde el alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con un grupo seleccionado de ciano, halógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-6} y $-NR^{13}R^{14}$). En cuanto al alcoxi C_{1-6} representado por R^6 o R^7, se prefieren metoxi y etoxi, y se prefiere particularmente metoxi. En cuando al cicloalquilo C_{3-8} representado por R^6 o R^7, se prefiere cicloalquilo no sustituido, y se prefiere particularmente ciclopropilo. En cuanto al cicloalquilo C_{1-6} representado por R^6 o R^7, se prefieren metilo, etilo y n-propilo, mientras que se prefiere particularmente etilo cuando el alquilo C_{1-6} está sustituido, y se prefiere particularmente metilo cuando el alquilo C_{1-6} no está sustituido. El átomo de halógeno a ser seleccionado como un sustituyendo del alquilo C_{1-6} es preferiblemente flúor. El

alcoxi C_{1-6} a ser seleccionado como un sustituyente del alquilo C_{1-6} es preferiblemente metoxi.

[0033] En cuanto a R^6 y R^7, cada uno es mas preferiblemente hidrógeno, cicloalquilo no sustituido o alquilo C_{1-6} no sustituido. En cuanto a la combinación de R^6 y R^7, se prefieren las combinaciones de: átomos de hidrógeno; hidrógeno y metilo; hidrógeno y ciclopropilo; grupos metilo; hidrógeno y cianoetilo; hidrógeno y metoxietilo; hidrógeno y aminoetilo; hidrógeno y trifluoroetilo; hidrógeno y metoxi; hidrógeno e hidroxietilo; e hidrógeno y metilaminoetilo, y se prefieren particularmente combinaciones de: átomos de hidrógeno; hidrógeno y ciclopropilo; e hidrógeno y metilo.

[0034] R^9 y R^{10} son cada uno preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}. En cuanto al alquilo C_{1-6}, se prefieren metilo, etilo, n-propilo e i-propilo, y se prefieren particularmente metilo, etilo e i-propilo. En cuanto al alcoxi C_{1-6}, se prefieren metoxi, etoxi, n-propoxi e i-propoxi, y se prefiere particularmente metoxi.

[0035] En cuanto a la combinación de R^9 y R^{10}, se prefieren las combinaciones de: átomos de hidrógeno; hidrógeno y metilo; grupos metilo; hidrógeno y etilo; grupos etilo; hidrógeno e i-propilo; metilo e i-propilo; etilo e i-propilo; grupos i-propilo; hidrógeno y metoxi; metilo y metoxi; etilo y metoxi; e i-propilo y metoxi, y se prefieren particularmente combinaciones de: átomos de hidrógeno; hidrógeno y metilo; grupos metilo; hidrógeno y etilo; hidrógeno e i-propilo; e hidrógeno y metoxi.

[0036] R^5 y R^8 son preferiblemente un átomo de hidrógeno.

[0037] En cuanto al acilo C_{1-4} representado por R^{15} o R^{16}, se prefieren formilo, acetilo y propionilo, y se prefiere particularmente acetilo. En cuanto a la

combinación de R^{15} y R^{16}, se prefieren las combinaciones de: átomos de hidrógeno; e hidrógeno y acetilo, y se prefiere particularmente una combinación de hidrógeno y acetilo.

[0038] En cuanto al alquilo C_{1-6} representado por R^{11}, se prefieren metilo, etilo y n-propilo, y se prefiere particularmente metilo. En cuanto al acilo C_{1-4} representado por R^{11}, se prefieren formilo, acetilo y n-propionilo, y se prefiere particularmente acetilo. En cuanto al aciloxi C_{1-4} representados por R^{11}, se prefieren formiloxi, acetiloxi y n-propioniloxi, y se prefiere particularmente acetiloxi. En cuanto a R^{11}, se prefieren hidrógeno y halógeno, y se prefieren particularmente hidrógeno y flúor.

[0039] En cuanto a Y^1, se prefieren $-N=$, $-CH=$, $-CF=$ y $-CCl=$; se prefieren particularmente $-N=$, $-CH=$ y $-CF=$; y se prefieren adicionalmente $-N=$ y $-CH=$.

[0040] En cuanto a R^{11} del $-CR^{11}=$ representado por Y^2, se prefieren hidrógeno, halógeno, acilo C_{1-4} y $-NR_{15}R_{16}$, y se prefieren particularmente hidrógeno, flúor y cloro, y $-NHCOCH_3$. En cuanto a Y_2, se prefieren $-N=$, $-CH=$ y $-CF=$, y se prefieren particularmente $-CH=$ y $-CF=$.

[0041] En cuanto a R^{12}, se prefieren hidrógeno, flúor y metilo; son particularmente preferidos hidrógeno y flúor; y se prefiere adicionalmente hidrógeno.

[0042] R^{13} y R^{14} son cada uno preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo, y más preferiblemente hidrógeno o metilo. En cuanto a la combinación de R^{13} y R^{14}, se prefieren las combinaciones de: átomos de hidrógeno; e hidrógeno y metilo.

[0043] En cuanto a X, se prefieren tiazol-2-ilo, pirimidin-2-ilo, 2-piridilo y R^3R^4NCO- (donce R^3 y R^4 tienen las mismas definiciones anteriores). Se prefiere particularmente que ambos R^3 y R^4 sean un grupo metilo.

A es preferiblemente un grupo representado por la formula general formula (2).

Cuando X es un grupo tiazol-2-ilo, se prefiere que: Y^1 es $-N=$ o $-CH=$; Y^2 es $-CH=$, $-CF=$ o $-CCl=$; R^1 es hidrógeno, cloro o metilo; y R^2 es metilo, etilo o fluorometilo. Entonces, Si A es un grupo representado por la formula general (2), la combinación de R^6 y R^7 es preferiblemente una combinación de: átomos de hidrógeno; o hidrógeno y metilo, y si A es un grupo representado por la formula general (3), la combinación de R^9 y R^{10} es preferiblemente una combinación de: hidrógeno y metilo; o hidrógeno y ciclopropilo.

Cuando X es un grupo pirimidin-2-ilo, se prefiere que: Y^1 es $-N=$ o $-CH=$; Y^2 es $-N=$, $-CH=$ o $-CF=$; R^1 es hidrógeno, flúor, cloro o metilo; R^2 es metilo, etilo o fluorometilo; A es un grupo representado por la formula general (2); y la combinación de R^6 y R^7 es una combinación de átomos de hidrógeno, una combinación de grupos metilo, una combinación de hidrógeno y metilo, o una combinación de hidrógeno y ciclopropilo.

Cuando X es $(H_3C)_2NCO-$, se prefiere que: Y^1 es $-N=$ o $-CH=$; Y^2 es $-CH=$, $-CF=$ o $-CCl=$; R^1 es hidrógeno, flúor, cloro, yodo, ciano o metilo; y R^2 es metilo o fluorometilo. Entonces, si A es un grupo representado por la formula general (2), la combinación de R^6 y R^7 es preferiblemente una combinación de: átomos de hidrógeno; hidrógeno y metilo; o grupos metilo, y si A es un grupo representado por la formula general (3), la combinación de R^9 y R^{10} es preferiblemente una combinación de: hidrógeno y metilo; hidrógeno y metoxietilo; o hidrógeno y cianoetilo.

Cuando Y^1 es -N=, se prefiere que: X es tiazol-2-ilo, pirimidin-2-ilo o $(H_3C)_2NCO-$; Y^2 es -CH=, -CF= o -CCl=; R^1 es hidrógeno, flúor, cloro o metilo; R^2 es metilo o etilo; A es un grupo representado por la formula general (2); y la combinación de R^6 y R^7 es una combinación de átomos de hidrógeno, una combinación de grupos metilo, una combinación de hidrógeno y metilo, o una combinación de hidrógeno y ciclopropilo.

Cuando Y^1 es -CH=, se prefiere que: X es tiazol-2-ilo, pirimidin-2-ilo o $(H_3C)_2NCO-$; Y^2 es -N=, -CH= o -CF=; R^1 es hidrógeno, flúor, cloro, yodo, metilo o ciano; y R^2 es metilo o fluorometilo. Entonces, si A es un grupo representado por la formula general (2), la combinación de R^6 y R^7 es preferiblemente una combinación de: átomos de hidrógeno; grupos metilo; o hidrógeno y metilo, y si A es un grupo representado por la formula general (3), la combinación de R^9 y R^{10} es preferiblemente una combinación de: hidrógeno y metilo; hidrógeno y metoxietilo; o hidrógeno y cianoetilo.

Cuando Y^2 es -CH=, se prefiere que: X es tiazol-2-ilo, pirimidin-2-ilo o $(H_3C)_2NCO-$; Y^1 es -N= o -CH=; R^1 es hidrógeno, flúor, cloro, yodo, metilo o ciano; y R^2 es metilo, etilo o fluorometilo. Entonces, si A es un grupo representado por la formula general (2), la combinación de R^6 y R^7 es preferiblemente una combinación de: átomos de hidrógeno; grupos metilo; o hidrógeno y metilo, y si A es un grupo representado por la formula general (3), la combinación de R^9 y R^{10} es preferiblemente una combinación de: hidrógeno y metilo; hidrógeno y metoxietilo; o hidrógeno y cianoetilo.

Cuando Y^2 es -CF=, se prefiere que: X es tiazol-2-ilo, pirimidin-2-ilo o $(H_3C)_2NCO-$; Y^1 es -N= o -CH=; R^1 es hidrógeno, flúor, cloro o metilo; R^2 es metilo, etilo o fluorometilo; A es un grupo representado por la formula general (2); y la combinación de R^6 y R^7 es una combinación de átomos de hidrógeno,

una combinación de hidrógeno y metilo, o una combinación de hidrógeno y ciclopropilo.

Cuando R^1 es un átomo de hidrógeno, se prefiere que: X es tiazol-2-ilo, pirimidin-2-ilo o $(H_3C)_2NCO-$; Y^1 es -N= o -CH=; Y^2 es -N=, -CH= o -CF=; y R^2 es metilo o fluorometilo. Entonces, si A es un grupo representado por la formula general (2), la combinación de R^6 y R^7 es preferiblemente una combinación de: átomos de hidrógeno; o hidrógeno y metilo, y si A es un grupo representado por la formula general (3), la combinación de R^9 y R^{10} es preferiblemente una combinación de hidrógeno y metilo.

Cuando R^1 es un átomo de flúor, se prefiere que: X es tiazol-2-ilo, pirimidin-2-ilo o $(H_3C)_2NCO-$; Y^1 es -N= o -CH=; Y^2 es -N=, -CH= o -CF=; R^2 es metilo; A es un grupo representado por la formula general (2); y la combinación de R^6 y R^7 es una combinación de átomos de hidrógeno, una combinación de grupos metilo, una combinación de hidrógeno y metilo, una combinación de hidrógeno y ciclopropilo, una combinación de hidrógeno y metoxietilo, o una combinación de hidrógeno y cianoetilo.

Cuando R^1 es un átomo de cloro, se prefiere que: X es tiazol-2-ilo, pirimidin-2-ilo o $(H_3C)_2NCO-$; Y^1 es -N= o -CH=; Y^2 es -CH= o -CF=; y R^2 es metilo o trifluorometilo. Entonces, si A es un grupo representado por la formula general (2), la combinación de R^6 y R^7 es preferiblemente una combinación de: grupos metilo; o hidrógeno y metilo, y si A es un grupo representado por la formula general (3), la combinación de R^9 y R^{10} es preferiblemente una combinación de: hidrógeno y metilo; hidrógeno y metoxietilo; o hidrógeno y cianoetilo.

Cuando R^1 es un grupo metilo, se prefiere que: X es tiazol-2-ilo, pirimidin-2-ilo o $(H_3C)_2NCO-$; Y^1 es -N= o -CH=; Y^2 es -CH=, -CF= o -CCl=;

R^2 es metilo, etilo o trifluorometilo; A es un grupo representado por la formula general (2); y la combinación de R^6 y R^7 es una combinación de hidrógeno y metilo.

Cuando R^2 es un grupo metilo, se prefiere que: X es tiazol-2-ilo, pirimidin-2-ilo o $(H_3C)_2NCO-$; Y^1 es -N= o -CH=; Y^2 es -N=, -CH=, -CF= o -CCl=; y R^1 es hidrógeno, flúor, cloro, yodo, metilo o ciano. Entonces, si A es un grupo representado por la formula general (2), la combinación de R^6 y R^7 es preferiblemente una combinación de: átomos de hidrógeno; grupos metilo; hidrógeno y metilo; o hidrógeno y ciclopropilo, y si A es un grupo representado por la formula general (3), la combinación de R^9 y R^{10} es preferiblemente una combinación de: hidrógeno y metilo; hidrógeno y metoxietilo; o hidrógeno y cianoetilo.

Cuando R^2 es un grupo etilo, se prefiere que: X es tiazol-2-ilo o pirimidin-2-ilo; Y^1 es -N=; Y^2 es -CF=; R^1 es metilo; A es un grupo representado por la formula general (2); y la combinación de R^6 y R^7 es una combinación de hidrógeno y metilo.

Cuando R^2 es un grupo fluorometilo, se prefiere que: X es tiazol-2-ilo, pirimidin-2-ilo o $(H_3C)_2NCO-$; Y^1 es -N= o -CH=; Y^2 es -N=, -CH= o -CF=; R^1 es hidrógeno, flúor, cloro o metilo; A es un grupo representado por la formula general (2); y la combinación de R^6 y R^7 es una combinación de hidrógeno y metilo.

Cuando la combinación de R^6 y R^7 es una combinación de átomos de hidrógeno, se prefiere que: X es tiazol-2-ilo, pirimidin-2-ilo o $(H_3C)_2NCO-$; Y^1 es -N= o -CH=; Y^2 es -N=, -CH= o -CF=; R^1 es hidrógeno, flúor, cloro o yodo; y R^2 es metilo, fluorometilo, o etilo.

Cuando la combinación de R^6 y R^7 es una combinación de grupos metilo, se prefiere que: X es tiazol-2-ilo, pirimidin-2-ilo o $(H_3C)_2NCO-$; Y^1 es -N= o -CH=; Y^2 es -N=, -CH=, -CF= o -CCl=; R^1 es hidrógeno, flúor, cloro o metilo; y R^2 es metilo, fluorometilo o etilo.

Cuando la combinación de R^6 y R^7 es una combinación de hidrógeno y metilo, se prefiere que: X es tiazol-2-ilo, pirimidin-2-ilo o $(H_3C)_2NCO-$; Y^1 es -N= o -CH=; Y^2 es -N=, -CH=, -CF= o -CCl=; R^1 es hidrógeno, flúor, cloro, yodo, metilo o ciano; y R^2 es metilo, etilo o fluorometilo.

Cuando la combinación de R^9 y R^{10} es una combinación de hidrógeno y metilo, se prefiere que: X es tiazol-2-ilo, pirimidin-2-ilo o $(H_3C)_2NCO-$; Y^1 es -N= o -CH=; Y2 es -CH= o -CF=; R^1 es hidrógeno o cloro; y R2 es metilo.

[0044] Como ejemplos preferidos del compuesto represented por la formula general (11), preferiblemente la formula general (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden mencionar, por ejemplo:

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-fluoro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-aminosulfonilamino-2-fluoro-bencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{2-fluoro-3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-fluoro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-yodo-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

47

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-metil-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-ciano-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-fluoro-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-cloro-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-aminosulfonilamino-2-fluoro-bencil)-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{2-fluoro-3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopiran,

3-{2-fluoro-3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-6-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-cloro-3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

6-fluoro-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-(N-metilsulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-metilaminosulfonilamino-2-fluoro-bencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

6-fluoro-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

6-yodo-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

6-metil-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

6-ciano-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

4-metil-3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

4-metil-3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-6-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

4-metil-3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

4-metil-3-{6-(metilaminosulfonil)aminopiridin-2-ilmetil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

4-metil-3-{6-(metilaminosulfonil)aminopiridin-2-ilmetil}-6-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

4-metil-3-{6-(metilaminosulfonil)aminopiridin-2-ilmetil}-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-metilaminosulfonilamino-2-fluoro-bencil)-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-metilaminosulfonilaminobencil)-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-metilaminosulfonilaminobencil)-6-fluoro-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

6-cloro-4-fluorometil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-metilaminosulfonilamino-2-fluoro-bencil)-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-6-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-fluorometil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-6-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano,

6-cloro-4-metil-3-{3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{2-fluoro-3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-(3-(N-(2-cianoetil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-(N-(2-hidroxietil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-(N-(2-metoxietil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

Clorhidrato del 3-(3-(N-(2-aminoetil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

Clorhidrato del 3-(3-(N-(N'-metil-2-aminoetil)metilsulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-(N-2,2,2-trifluoroetil-sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-(N-metoxisulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-carbamoilmetanosulfonilamino-bencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-metilcarbamoilmetanosulfonilamino-bencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

2-{2-fluoro-3-[4-metil-2-oxo-7-(pirimidin-2-iloxi)-2H-1-benzopiran-3-ilmetil]fenilsulfamoil}-N-metil-acetamida,

3-(3-dimetilcarbamoilmetanosulfonilamino-bencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

2-{2-fluoro-3-[4-metil-2-oxo-7-(tiazol-2-iloxi)-2H-1-benzopiran-3-ilmetil]fenilsulfamoil}-N-metil-acetamida,

3-{2-metil-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(etilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(isopropilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-fluoro-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(ciclopropilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-fluoro-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-cloro-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-etil-6-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(ciclopropilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(ciclopropilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-cloropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-cloro-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(ciclopropilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-cloropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(4-cloropirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(2,4-dimetoxipirimidin-6-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(benzotiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(5-bromotiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(4-cloropirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(2,4-dimetoxipirimidin-6-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(benzotiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(5-bromotiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirazin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano, y

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(piridin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano.

[0045] Son preferidos desde el punto de vista de actividad antitumor los compuestos de formula general (1) en donde: X es un grupo tiazol-2-ilo, un grupo pirimidin-2-ilo o $(H_3C)_2NCO-$; Y^1 es $-CH=$ o $-N=$; Y^2 es $-CH=$, $-CF=$ o $-CCl=$; Y^3 y Y^4 son $-CH=$; A es $-NHSO_2NR^{60}R^{70}$ o $-NHSO_2CH_2CONCH_3R^{90}$ (donde R^{60} y R^{90} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y R^{70} es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo etilo (donde el grupo etilo puede opcionalmente estar sustituido con un sustituyente seleccionado de metoxi y ciano)); R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de yodo, un grupo metilo o un grupo ciano; y R^2 es $-CH_3$, $-CH_2F$ o $-CH_2CH_3$.

[0046] Como ejemplos preferidos desde el punto de vista de actividad antitumor, se pueden mencionar, por ejemplo:

3-(3-aminosulfonilamino-2-fluoro-bencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{2-fluoro-3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-fluoro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-yodo-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{2-fluoro-3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

6-fluoro-4-metil-3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-(N-metilsulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-metilaminosulfonilamino-2-fluoro-bencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

6-yodo-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

6-metil-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

6-ciano-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

4-metil-3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

4-metil-3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-6-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

4-metil-3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-metilaminosulfonilamino-2-fluoro-bencil)-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

6-cloro-4-fluorometil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-fluoro-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-cloro-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-etil-6-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-cloro-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-cloropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

6-cloro-4-metil-3-{3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-(**N**-(2-cianoetil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-(**N**-(2-metoxietil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-metilcarbamoilmetanosulfonilamino-bencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico, y

3-(3-dimetilcarbamoilometanosulfoniloamino-bencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico.

[0047] Son preferidos desde el punto de vista de exposición sistémica compuestos de formula general (1) en donde: X es un grupo tiazol-2-ilo o un grupo pirimidin-2-ilo; Y^1 es -CH= o -N=; Y^2 es -CH= o -CF=; Y^3 y Y^4 son -CH=; A es $-NHSO_2NHR^{60}$ o $-NHSO_2CH_2CONHCH_3$ (donce R^{60} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo); R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo; y R^2 es $-CH_3$ o $-CH_2F$.

[0048] Como ejemplos preferidos desde el punto de vista de exposición sistémica, se pueden mencionar, por ejemplo:

3-{2-fluoro-3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

4-metil-3-{6-(metilaminosulfonil)aminopiridin-2-ilmetil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-6-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-fluorometil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

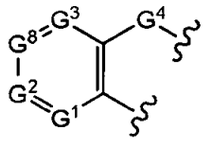
3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-6-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano, y

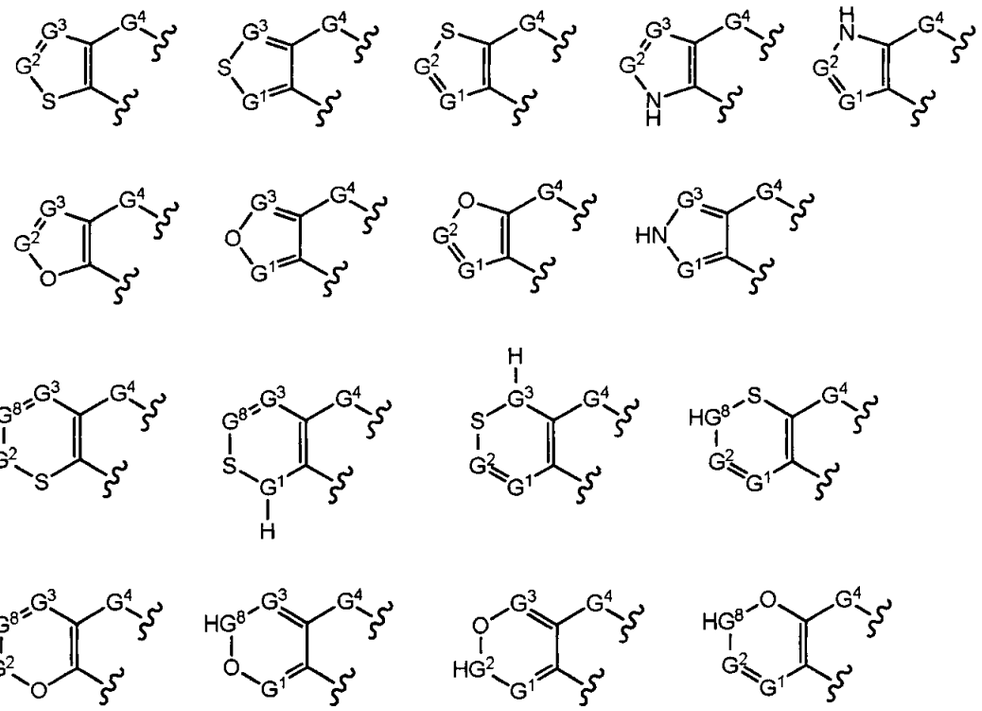
2-{2-fluoro-3-[4-metil-2-oxo-7-(tiazol-2-iloxi)-2H-1-benzopirano-3-ilmetil]fenilsulfamoil}-N-metil-acetamida.

También existen compuestos, diferentes al compuesto representado por la formula general (11), los cuales, como el compuesto representado por la formula general (11), tienen actividad antitumor suficientemente alta, y son útiles como agentes terapéuticos para trastornos proliferativos celulares, particularmente cánceres.

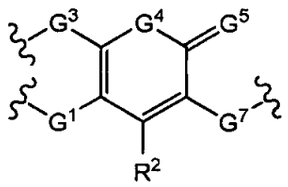
Como ejemplos de tales compuestos, se pueden mencionar compuestos que tienen una estructura similar a la del compuesto de formula general (11), excepto que en lugar de la estructura parcial:



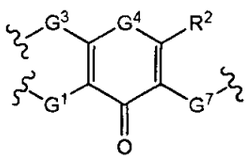
Tienen una estructura como sigue:

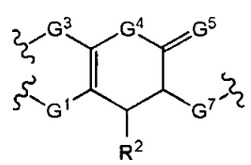


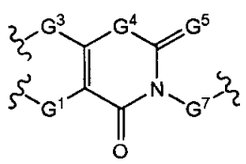
También se pueden mencionar compuestos que tienen una estructura similar al compuesto de formula general (11), excepto que en lugar de la estructura parcial:

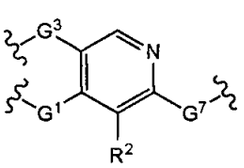


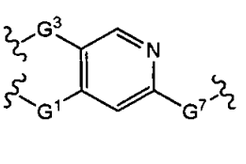
Tienen una estructura como sigue:

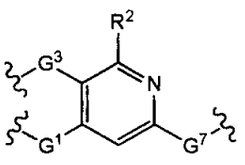


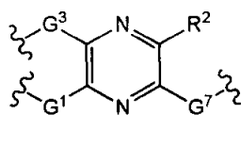


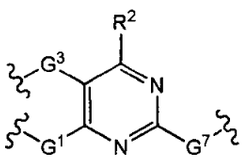


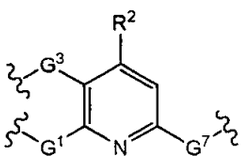


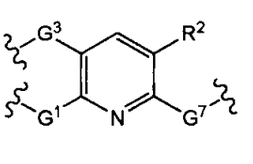


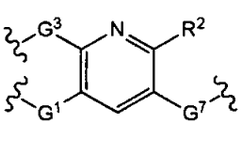


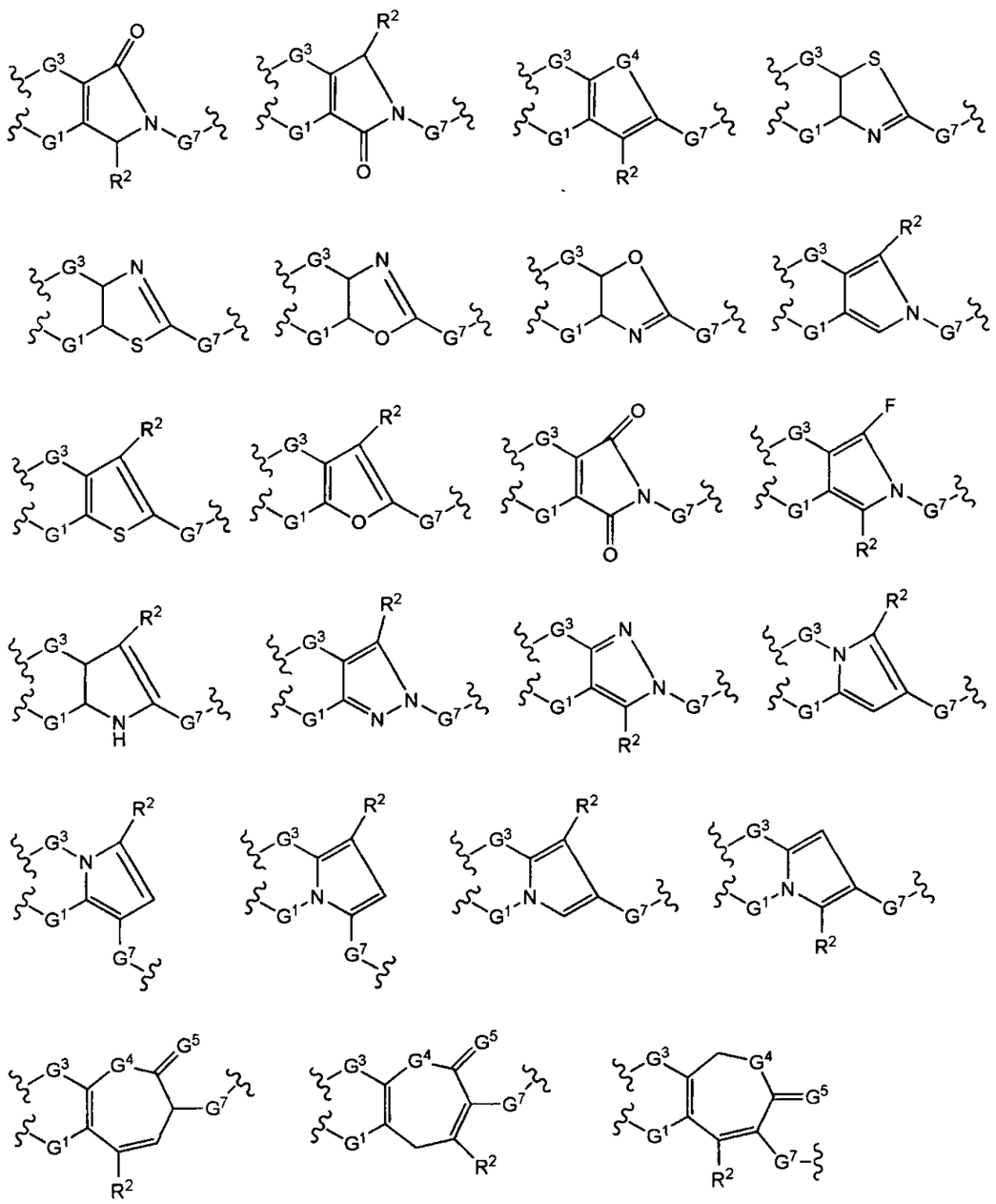




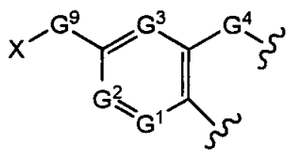




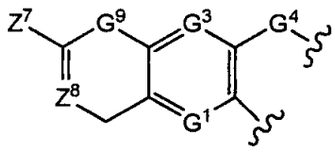




Se pueden mencionar adicionalmente compuestos que tienen una estructura similar al compuesto de formula general (11), excepto que en lugar de la estructura parcial:

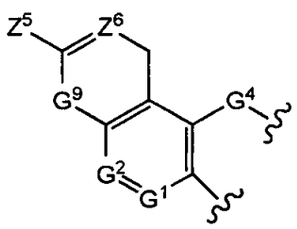


tienen la estructura como sigue:



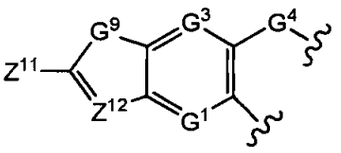
[donde las combinaciones de G^9, Z^7, Z^8, G^1 y G^3 son como se listan en la siguiente tabla].

G^9	Z^7	Z^8	G^1	G^3
O	$N(CH_3)_2$	N	CH	CH
S	$N(CH_3)_2$	N	CH	CH
NH	$N(CH_3)_2$	N	CH	CH
O	$N(CH_3)_2$	CH	CH	CH



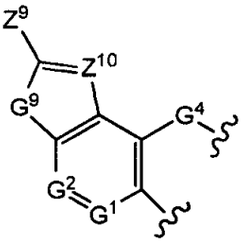
[donde las combinaciones de G^9, Z^5, Z^6, G^1 y G^2 son como se listan en la siguiente tabla].

G^9	Z^5	Z^6	G^1	G^2
O	$N(CH_3)_2$	N	CH	CCH_3
S	$N(CH_3)_2$	N	CH	CH
NH	$N(CH_3)_2$	N	CH	CF
O	$N(CH_3)_2$	CH	CH	CH
O	$N(CH_3)_2$	N	CH	N
S	$N(CH_3)_2$	N	N	CH



[donde las combinaciones de G^9, Z^{11}, Z^{12}, G^1 y G^3 son como se listan en la siguiente tabla].

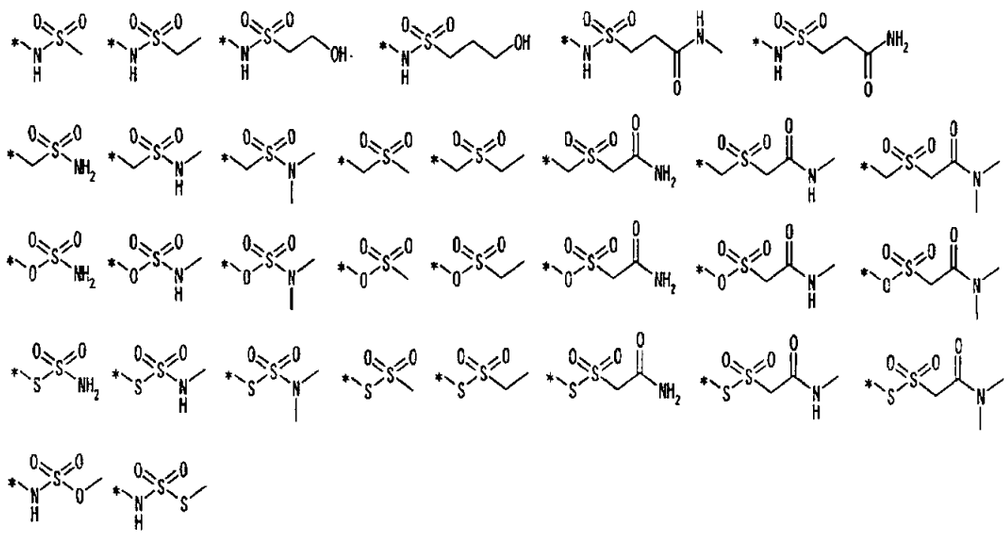
G^9	Z^{11}	Z^{12}	G^1	G^3
O	$N(CH_3)_2$	N	CH	CH
S	$N(CH_3)_2$	N	CH	CH
O	$N(CH_3)_2$	CH	CH	CH
NH	$N(CH_3)_2$	N	CH	CH



[donde las combinaciones de G^9, Z^9, Z^{10}, G^1 y G^2 son como se listan en la siguiente tabla].

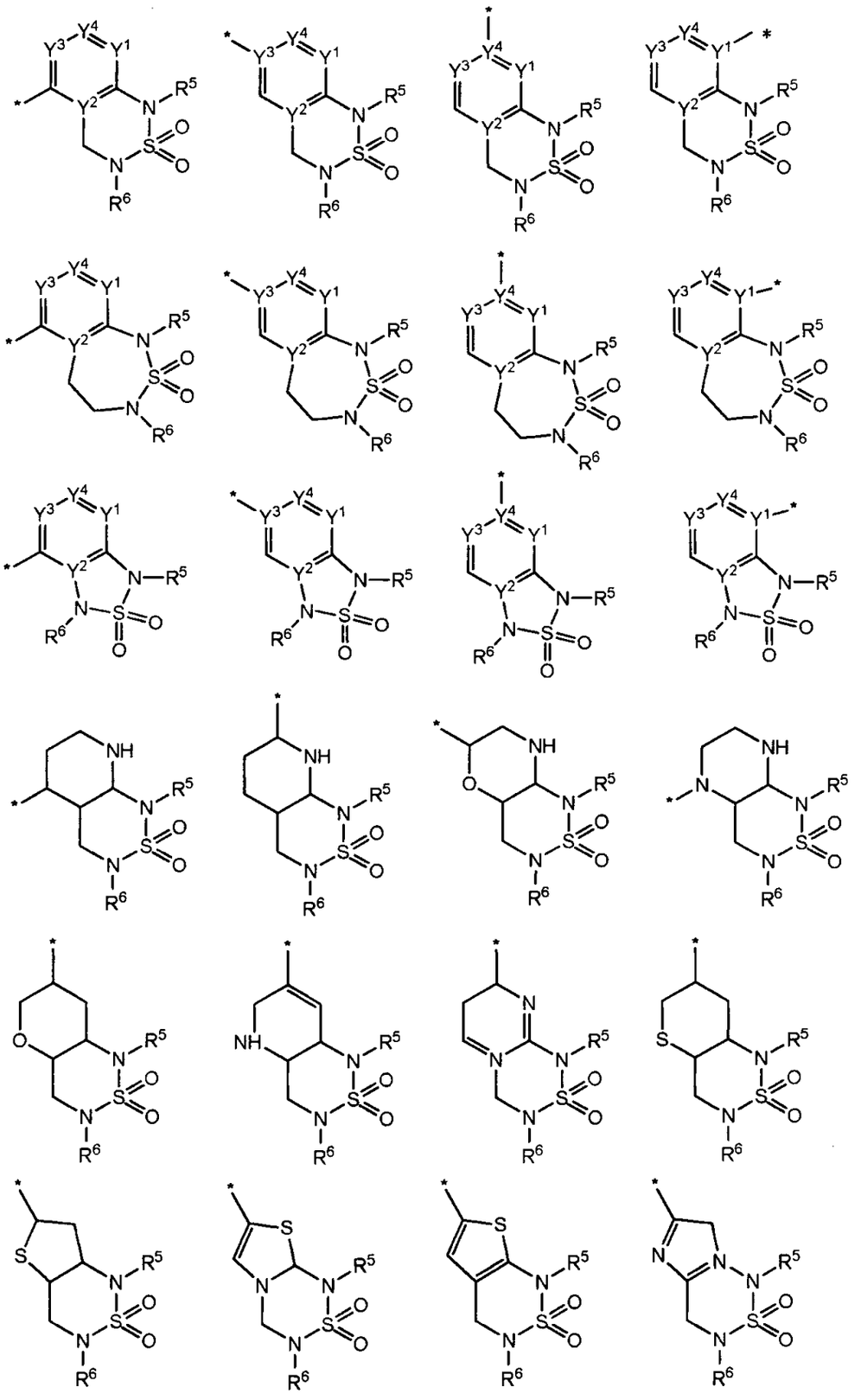
G^9	Z^9	Z^{10}	G^1	G^2
O	$N(CH_3)_2$	N	CH	CH
S	$N(CH_3)_2$	N	CH	CH
O	$N(CH_3)_2$	CH	CH	CH
NH	$N(CH_3)_2$	N	CH	CH

A puede ser seleccionado de grupos representados por las formulas generales formulas (2) y (3) anteriores, así como de grupos representados por las siguientes formulas:



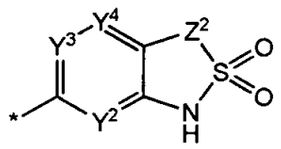
[donde * representa la posición en la cual G^6 está enlazado].

Cuando A es un grupo representado por la formula general (2), R^7 puede formar un anillo junto con átomos de anillo G^6. Como ejemplos específicos de estructuras parciales formadas en tales casos, se pueden mencionar las estructuras parciales representadas por las siguientes formulas:



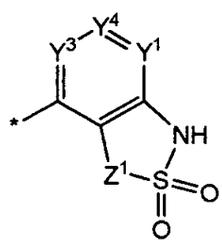
[donde * representa la posición en la cual G^7 está enlazado].

Más específicamente, se pueden mencionar las siguientes estructuras parciales:



[donde * representa la posición en la cual G^7 está enlazado, y las combinaciones de Y^1, Y^3, Y^4 y Z^2 son como se listan en la siguiente tabla].

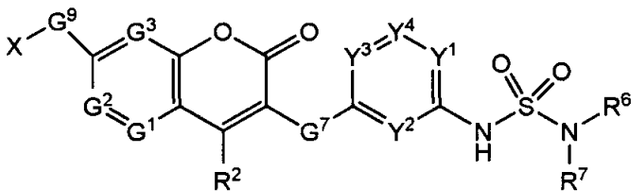
Y^1	Y^3	Y^4	Z^2
CH	CH	CH	NH
CF	CH	CH	NCH_3
CH	CH	CH	CH_2
CF	CH	CH	$N(CH_3)CH_2$
CH	CH	CH	$N(CH_3)CH_2CH_2$
CH	CH	CH	CH_2CH_2
CH	CH	CH	$CH_2CH_2CH_2$
CF	CH	CH	NH
CH	CH	N	NCH_3



[donde * representa la posición en la cual G^7 está enlazado, y las combinaciones de Y^1, Y^3, Y^4 y Z^1 son como se listan en la siguiente tabla]

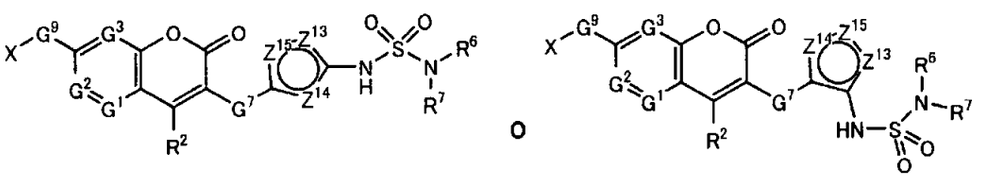
Y^1	Y^3	Y^4	Z^1
CH	CH	CH	NH
N	CH	CH	NCH_3
CH	CH	CH	CH_2
N	CH	CH	$N(CH_3)CH_2$
CH	CH	CH	$N(CH_3)CH_2CH_2$
CH	CH	CH	CH_2CH_2
CH	CH	CH	$CH_2CH_2CH_2$
N	CH	CH	NH
N	CH	N	NCH_3

Como ejemplos específicos del compuesto representado por la formula general (11), se pueden mencionar compuestos representados por las siguientes formulas:



[donde las combinaciones de G^9, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, G^1, G^2, G^3, NR^6R^7, G^7 y R^2 son como se listan en la siguiente tabla].

X	G^6	Y^1	Y^2	Y^3	Y^4	G^1	G^2	G^3	NR^6R^7	G^7	R^2
$(CH_2)_2NCO$	O	N	CF	CH	CH	CH	N	CH	$N(CH_3)_2$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	CF	CH	CH	N	CH	CH	NH_2	CH_2	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	CH	CF	CH	CH	CH	N	CH	NH_2	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	CF	N	CH	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	CF	CH	N	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	N	N	CH	CH	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	CF	CH	CH	N	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	CF	CH	CH	CH	N	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	N	CF	CH	CH	N	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	NH	N	CF	CH	CH	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	CH	CH	N	N	CH	CCH_3	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	N	CF	CH	CH	N	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_2CH_3
2-pirimidinilo	O	CH	CF	CH	CH	CH	N	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	N	N	CH	CH	CH	N	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_2F
2-pirimidinilo	CH_2	CH	CF	CH	CH	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	N	CF	CH	CH	CH	N	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	CH	CF	CH	CH	CH	N	N	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	CH	CH	N	CH	CH	CF	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	N	CF	CH	CH	CH	CH	CH	$NHCH_3$	SO	CH_3
2-tiazolilo	CF_2	N	CF	CH	CH	N	CH	CH	$NHCH_3$	SO	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	CH	CF	CH	CH	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	N	CF	CH	CH	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	CH	CF	CH	CH	CH	CCH_3	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	CH	CF	CH	CH	CH	Cl	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3



[donde las combinaciones de G^9, Z^{13}, Z^{14}, Z^{15}, G^1, G^2, G^3, NR^6R^7, G^7 y R^2 son como se listan en la siguiente tabla.]

X	G^9	Z^{13}	Z^{14}	Z^{15}	G^1	G^2	G^3	NR^6R^7	G^7	R^2
$(CH_3)_2NCO$	O	S	CH	CH	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	S	CH	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	CH	S	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	NH	CH	CH	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	NH	CH	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	CH	NH	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	O	CH	CH	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	O	CH	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	CH	O	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	S	NH	CH	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	N	CH	NH	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	S	S	CH	CH	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	CH_2	S	CH	CH	CH	N	CH	$NHCH_3$	S	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	CF_2	CH	S	CH	CH	N	CH	$NHCH_3$	SO	CH_3
2-pirimidinilo	O	S	CH	CH	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	CH	S	CH	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	CH	CH	S	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	S	CH	CH	CH	N	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	CH	S	CH	CH	CCH_3	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	CH	CH	S	N	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	S	CH	CH	CH	CH	CH	$NHCH_3$	O	CH_3
2-pirimidinilo	O	CH	S	CH	CH	CH	CH	$NHCH_3$	S	CH_2
2-pirimidinilo	O	CH	CH	S	CH	CH	CH	$NHCH_3$	NH	CH_3
2-tiazolilo	O	S	CH	CH	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	CH	S	CH	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	CH	CH	S	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	S	CH	CH	CH	CH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	CH	CH	S	CH	CCH_3	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	N	S	CH	CH	CCH_3	CH	$NHCH_3$	S	CH_3

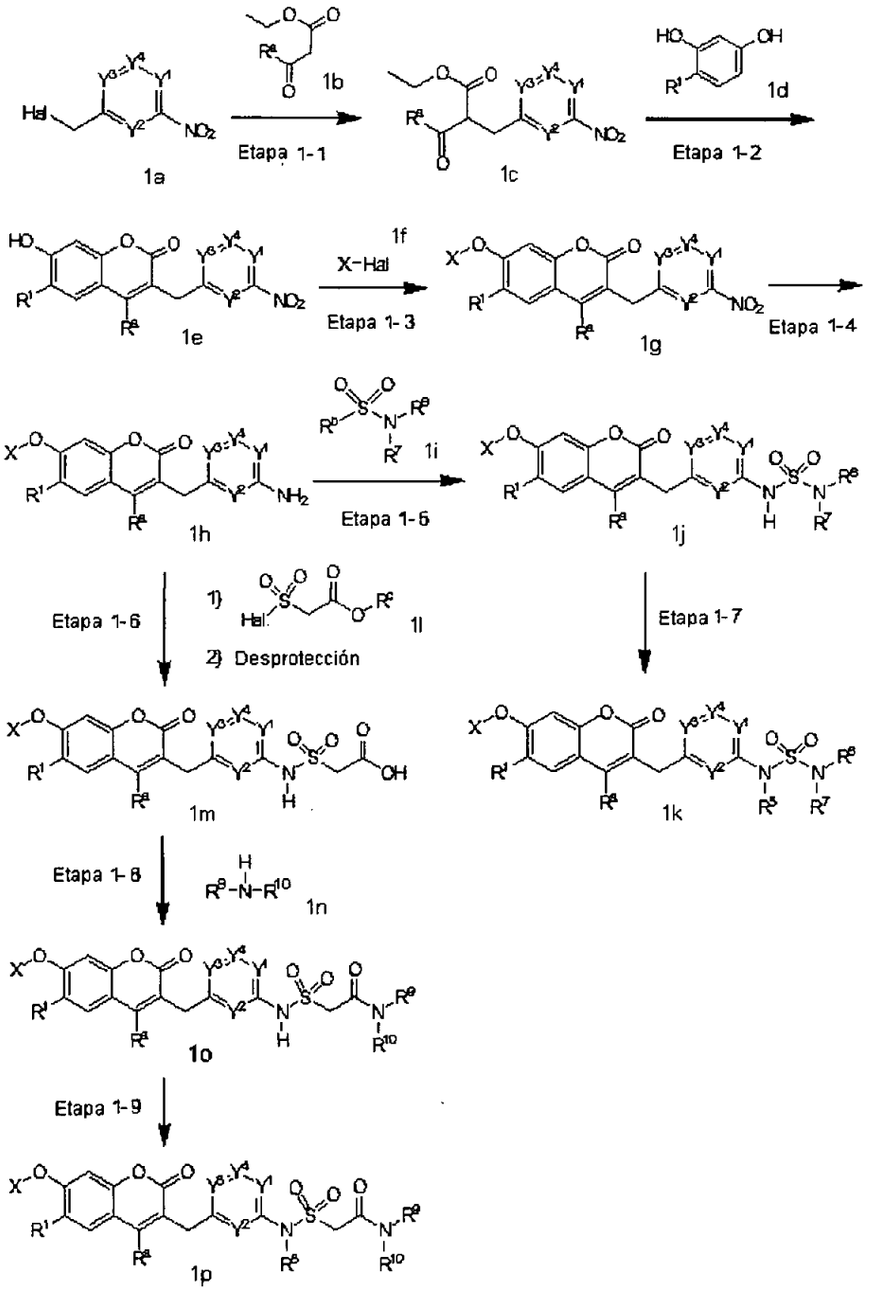
[0049] Ahora se explicarán los ejemplos de procesos de fabricación para el compuesto o sal de acuerdo con la presente invención. En cada proceso se fabricación explicado a continuación, el orden de las etapas puede cambiar según sea necesario. Adicionalmente, cuando un reactivo en cierta etapa es sometido a una conversion química indeseada bajo condiciones de reacción para la etapa, el proceso de fabricación puede ser llevado a cabo mediante, por ejemplo, realización de protección y desprotección de un grupo funcional. Para la selección de un grupo protector y un método de protección y desprotección, puede referirse a, por ejemplo, T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Segunda Edicion, John Wiley y Sons, Inc., New York, 1991.

[0050] X, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, R^1, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 y R^{10} tienen los mismos significados mencionados anteriormente, mientras que Hal representa un átomo de halógeno; R^a representa un grupo alquilo C_{1-6} (el grupo alquilo C_{1-6} puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un grupo hidroxi opcionalmente protegido, un grupo oxo opcionalmente protegido, y un grupo carboxi opcionalmente protegido); R^b representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno o grupo 2-oxazolidinon-3-ilo; R^c representa un grupo protector para el grupo carboxi, tal como un grupo alquilo C_{1-4}; R^d y R^e son iguales o diferentes, y cada uno representa independientemente o juntos un grupo protector para el grupo amino; R^f representa un grupo alquilo C_{1-4}; R^g representa un grupo hidroxi o átomo de halógeno; R^h representa un grupo metilo o R^cOCO-; R^i representa un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C_{1-5}; y B representa un grupo nitro o $-NR^dR^e$.

[0051] (Proceso General-1)

El Proceso General-1 es un ejemplo de un proceso de fabricación particularmente preferido para un compuesto de formula general (1) en donde R^2 es R^a, y Y^1 y Y^2 son iguales o diferentes, y son cada uno $-CR^{11}=$.

[Formula Química 4]



[0052] Etapa 1-1:

El compuesto 1c se puede obtener mediante condensación entre una forma desprotonada del compuesto 1b, que se obtiene mediante la reacción de un compuesto 1b con una base, y el compuesto 1a.

[0053] En cuanto a la base, se pueden mencionar, por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hexametildisilazida de litio (también referida aquí como "LiHMDS") y similares, entre las cuales se prefiere hidruro de sodio y similares.

En cuanto al solvente de reacción, se puede mencionar: spñventes de éter tal como tetrahidrofurano (también referido aquí como "THF") y dietiléter; y solventes de cloro tales como cloruro de metileno, entre los cuales se prefiere THF.

[0054] La temperatura de reaction puede ser determinada apropiadamente dependiendo del tipo de solvente de reacción y similares, aunque para la reacción entre el compuesto 1b y una base, es generalmente −20 °C a 25 °C, preferiblemente 0 °C a 10 °C, y para la condensación entre la forma desprotonada y el compuesto 1a, es generalmente 0 °C a 60 °C, preferiblemente 15 °C a 35 °C.

El tiempo de reacción se puede determinar apropiadamente dependiendo de la temperatura de reacción y similares, aunque para la reacción entre el compuesto 1b y una base, es generalmente de 10 minutos a 3 horas, preferiblemente 20 minutos a 1 hora, y para la condensación entre la forma desprotonada y el compuesto 1a, es generalmente de 2 horas a 20 horas, preferiblemente 5 horas a 15 horas.

[0055] En cuanto al método para someter la forma desprotonada y el compuesto 1a a la reacción, se prefiere agregar por gotas una solución que contiene la forma desprotonada a una solución que contiene el compuesto 1a.

[0056] Etapa 1-2:

El Compuesto 1e se puede obtener mediante reacción entre el compuesto 1c y el compuesto 1d en la presencia de un ácido.

[0057] En cuanto al ácido, se pueden mencionar: ácidos de Lewis tales como cloruro de zirconio, cloruro de samario(II) y cloruro de aluminio; ácidos inorgánicos tales como ácido sulfúrico; y resinas ácidas tales como zeolita, entre las cuales se prefiere el ácido sulfúrico.

En cuanto al solvente de reacción, se pueden usar solventes inactivos para la reacción, aunque se prefieren condiciones libres de solvente. Cuando se usa ácido sulfúrico, el número de equivalentes es generalmente de 1 a 5, preferiblemente 1 a 3, con relaciónal compuesto 1d.

[0058] La temperatura de reacción es generalmente de −20 °C a 50 °C, preferiblemente −10 °C a 30 °C.

El tiempo de reacción puede ser determinado apropiadamente dependiendo de la temperatura de reacción y similares, aunque es generalmente de 2 horas a 20 horas, preferiblemente 5 horas a 16 horas.

[0059] Etapa 1-3:

El compuesto 1g se puede obtener mediante reacción entre el compuesto 1e y el compuesto 1f en la presencia de base.

[0060] En cuanto a la base, se pueden mencionar, por ejemplo: sales inorgánicas débilmente básicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; e hidruros de metal tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio, entre los cuales se prefieren carbonato de potasio, carbonato de cesio e hidruro de sodio.

En cuanto al solvente de reacción, se pueden mencionar: solventes de éter tales como tetrahidrofurano y dietil éter; y N,N-dimetilformamida y similares, entre los cuales se prefieren tetrahidrofurano y N,N-dimetilformamida.

[0061] La temperatura de reacción puede ser determinada apropiadamente dependiendo del tipo de solvente de reacción y similares, aunque para casos en donde X es un grupo heteroarilo deficiente de electrones, tal como un grupo piridilo o pirimidinilo, es generalmente de 60 °C a 150 °C, preferiblemente 70 °C a 100 °C; para los casos donde X es un grupo heteroarilo rico en electrones, tal como un grupo tiazolilo, es generalmente de 90 °C a 200 °C, preferiblemente 100 °C a 120 °C; y para casos donde X es un grupo representado por R^3R^4NCO-, es generalmente de 0 °C a 50 °C, preferiblemente 0 °C a 30 °C.

El tiempo de reacción puede ser determinado apropiadamente dependiendo de la temperatura de reacción y similares, aunque es generalmente de 30 minutos a 5 horas, preferiblemente 40 minutos a 2 horas.

[0062] Adicionalmente, cuando X es un grupo heteroailo rico en electrones tal como un grupo tiazolilo, se prefiere realizar la reacción meintras se irradia en microondas en la coexistencia de una sal de cobre monovalente tal como yoduro de cobre(I), $CuPF_6$ o Cu(I)OTf (trifluorometanosulfonato de cobre(I)), preferiblemente yoduro de cobre(I) o similares.

[0063] Etapa 1-4:

El compuesto 1h se puede obtener mediante reducción del compuesto 1g.

[0064] En cuanto al agente reductor, se pueden mencionar cloruro de estaño(II), zinc y similares, entre los cuales se prefire el cloruro de estaño(II).

En cuanto al solvente de reacción, se pueden mencionar: solventes de alcohol tales como metanol y etanol; solventes de éster de ácido acético tales como etil acetato, n-propil acetato y n-butil acetato; y mezclas de los mismos, entre los cuales se prefieren etil acetato, y una mezcla de etanol y etil acetato.

[0065] La temperatura de reacción es generalmente 50 °C a 150 °C, preferiblemente 60 °C a 90 °C.

El tiempo de reacción es generalmente 30 minutos a 5 horas, preferiblemente 1 hora a 3 horas.

[0066] el Compuesto 1h también se puede obtener sometiendo el compuesto 1a a la Etapa 1-4, Etapa 1-1, Etapa 1-2 y Etapa 1-3 en este orden, o sometiendo el compuesto 1c a la Etapa 1-4, Etapa 1-2 y Etapa 1-3 en este orden.

[0067] Adicionalmente, el compuesto 1h también se puede obtener a partir de un compuesto diferente al compuesto 1g mediante hidrogenación catalítica usando carbono paladio o similares como el catalizador, refiriendose a Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2004, 14, 2411-2415.

[0068] Etapa 1-5:

El compuesto 1j se puede obtener mediante la reacción entre el compuesto 1h y el compuesto 1i.

[0069] En cuanto al solvente de reacción, se pueden mencionar cloruro de metileno, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y similares, entre los cuales, desde el punto de vista de solubilidad del compuesto 1h, se prefieren acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y similares.

[0070] La temperatura de reacción es generalmente de 15 °C a 120 °C, preferiblemente 20 °C a 85 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 hora a 2 días, preferiblemente 2 horas a 24 horas.

[0071] Adicionalmente, se prefiere realizar la reacción en la coexistencia de base. En cuanto a la base, se prefieren aminas orgánicas tales como piridina, trietilamina y diisopropiletilamina.

[0072] Etapa 1-6:

El compuesto 1m se puede obtener sometiendo el compuesto 1h a reacción con el compuesto 1l en la presencia de base, y luego convirtiendo Rc a un átomo de hidrógeno mediante desprotección.

[0073] En la reacción con el compuesto 1l, en cuanto a la base, se pueden mencionar aminas orgánicas tales como piridina, trietilamina y diisopropiletilamina, entre las cuales se prefieren diisopropiletilamina y similares.

En cuanto al solvente de reacción, se pueden mencionar solventes de éter tales como dietil éter, THF y dioxano, entre los cuales se prefiere THF.

[0074] La temperatura de reacción es generalmente de 10 °C a 50 °C, preferiblemente 15 °C a 40 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 20 minutos a 2 horas, preferiblemente 30 minutos a 1 hora.

[0075] En cuanto al método para la desprotección, se prefiere hidrólisis en la presencia de base.

[0076] En cuanto a la base, se pueden mencionar hidróxidos de metal tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, entre los cuales se prefieren hidróxido de sodio y similares.

En cuanto al solvente de reacción, se pueden mencionar: solventes de alcohol tales como metanol, etanol y n-propanol; agua; y mezclas de los mismos, entre los cuales se prefiere una mezcla de agua y metanol.

[0077] La temperatura de reacción y el tiempo de reacción son iguales a los del compuesto compuesto 1l.

[0078] Etapa 1-8:

El compuesto 1o se puede obtener mediante condensación entre el compuesto 1m y el compuesto 1n.

[0079] En cuanto al agente de condensación, se pueden mencionar diciclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y similares, entre los cuales se prefieren 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y similares. Adicionalmente, se prefiere realizar la condensación en la coexistencia de un agente de esterificación activo tal como N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol o 3-hidroxi-3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazol (preferiblemente 3-hidroxi-3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazol o similares).

En cuanto al solvente de reacción, se pueden mencionar: solventes de éter tales como dietil éter, THF y dimetoxietano; solventes de halógeno tales como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; y N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares, entre los cuales se prefiere N,N-dimetilformamida.

[0080] La temperatura de reacción es generalmente de 10 °C a 50 °C, preferiblemente 15 °C a 40 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 horas a 40 horas, preferiblemente 10 horas a 25 horas.

[0081] Etapa 1-7 y Etapa 1-9:

El compuesto 1k y el compuesto 1p se pueden obtener mediante introducción de un grupo alquilo C_{1-6} en el compuesto 1j y el compuesto 1o según sea necesario.

[0082] La introducción del alquilo C_{1-6} se puede realizar refiriendose a, por ejemplo, los métodos descritos en Bioorganic and Medicinal Chemistry 2005,

13, 1393-1402, Organic Preparations and Procedures International 2004, 36, 347-351, y Journal of Medicinal Chemistry 2004, 47, 6447-6450.

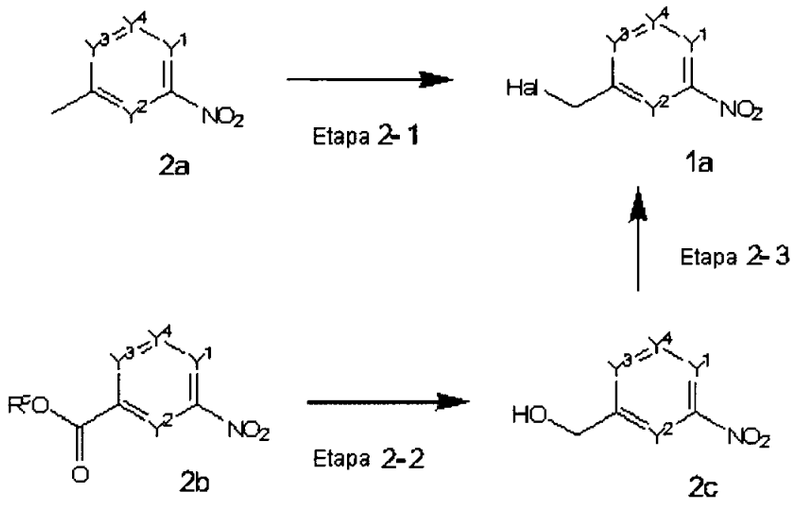
[0083] El compuesto 1k también se puede obtener sometiendo el compuesto 1h a la Etapa 1-7 y la Etapa 1-5 en este orden. El compuesto 1p también se puede obtener sometiendo el compuesto 1h a la Etapa 1-9, la Etapa 1-6 y la Etapa 1-8 en este orden.

[0084] El compuesto 1b está disponible comercialmente, y puede ser producido refiriendose a, por ejemplo, los métodos descritos en los libros de texto comunes de química orgánica (por ejemplo, Jerry March, WILEY INTERSCIENCE Advanced Organic Chemistry 4th edition). El compuesto 1d está disponible comercialmente, y puede ser producido refiriendose a los métodos descritos en, por ejemplo, Journal of Fluor Chemistry 2003, 120, 173-183, y Journal of Organic Chemistry 1986, 51, 3242-3244.

[0085] (Proceso General-2)

El Proceso General-2 es un ejemplo de un proceso de fabricación para un compuesto 1a del Proceso General-1.

[Formula Química 5]



[0086] Etapa 2-1:

El compuesto 1a se puede obtener mediante halogenación, preferiblemente bromación, del compuesto 2a.

[0087] En cuanto agente halogenante, se pueden mencionar N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, N-yodosuccinimida y similares, entre los cuales se prefiere N-bromosuccinimida.

En cuanto al solvente de reacción, se prefieren solventes no polares inactivos tales como tetracloruro de carbono.

[0088] La temperatura de reacción es generalmente de 20 °C a 100 °C, preferiblemente 50 °C a 90 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 10 horas, preferiblemente 1 hora a 7 horas.

[0089] Etapa 2-2:

El compuesto 2c se puede obtener mediante la reducción del compuesto 2b.

[0090] En cuanto al agente reductor, se pueden mencionar hidruro de aluminio y litio, hidruro de diisobutilaluminio (también referido aquí como "DIBAH") y similares, entre los cuales se prefiere DIBAH.

En cuanto al solvente de reacción, se pueden mencionar: solventes de éter tales como dietil éter, y THF; y solventes de benceno tales como benceno, tolueno y xileno, entre los cuales, cuando se usa DIBAH como el agente reductor, se prefieren tolueno y similares.

[0091] La temperatura de reacción es generalmente de −100 °C a 10 °C, preferiblemente −85 °C a 0 °C.

El tiempo de reacción es generalmente 10 minutos a 3 horas, preferiblemente 30 minutos a 2 horas.

El compuesto 2c también se puede obtener convirtiendo el R^cOCO- del compuesto 2b a un grupo formilo y sometiendo el compuesto obtenido a la Etapa 2-2.

[0092] Etapa 2-3:

El compuesto 1a se puede obtener convirtiendo el grupo hidroxi del compuesto 2c a un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de bromo.

[0093] En cuanto al agente de halogenación, se pueden mencionar trigfluoruro de dietilaminoazufre (también referido aquí como "DAST"), cloruro de tionilo, tribromuro de fósforo, una combinación de trifenilfosfina y yodo, y una combinación de cloruro de ácido paratoluensulfónico y yoduro de sodio, entre los cuales se prefiere tribromuro de fósforo.

En cuanto al solvente de reacción, se pueden mencionar solventes de éter tales como dietil éter, THF y dioxano, entre los cuales se prefiere dietil éter.

[0094] La temperatura de reacción es generalmente de −10 °C a 10 °C, preferiblemente −5 °C a 5 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 1 hora, preferiblemente 20 minutos a 40 minutos.

[0095] El compuesto 2a y el compuesto 2b están disponibles comercialmente, y pueden ser producidos con referencia a, por ejemplo, los métodos descritos en los libros de texto comunes de química orgánica (por ejemplo, Jerry March, WILEY INTERSCIENCE Advanced Organic Chemistry 4th edition). El compuesto 2b también puede ser producido, por ejemplo, realizando uno cualquiera de los siguientes (i) a (iii), con respecto al compuesto arilo halogenado correspondiente (p.e., un compuesto obtenido reemplazando el $-COOR^c$ del compuesto 2b por un átomo de halógeno): (i) conviertiendo el átomo de halógeno a un grupo carboxi; (ii) sometiendo el compuesto halogenado a reacción con cianuro de cobre(I) en ácido sulfúrico (Journal of Antibiotics 1994, 47, 1456-1465; Liebigs Annalen Chemie 1979, 4, 554-563); e (iii) insertando monóxido de carbono en la posición enla cual el átomo de halógeno está enlazado, usando catalizador de paladio (Journal of Organic Chemistry 1999, 64, 6921-6923).

[0096] (Proceso General-3)

El Proceso General-3 es un ejemplo de un proceso de fabricación particularmtne preferido para un compuesto 2a o 2b del Proceso General-2 en donde Y^2 es −CF=.

[Formula Química 6]



3a 3b

[0097] Etapa 3-1:

El compuesto 3b se puede obtener sometiendo el compuesto 3a (en donde Hal es preferiblemente un átomo de cloro) a reacción con un agente de fluoración tal como fluoruro de sodio, fluoruro de potasio y fluoruro de cesio (preferiblemente fluoruro de cesio). Se puede agregar una sal de amonio cuaternario tal como cloruro de tetrametilamonio según sea necesario.

[0098] En cuanto al solvente de reacción, se prefiren dimetilsulfóxido, sulforano y N,N-dimetilformamida y similares.

[0099] La temperatura de reacción es generalmente de 100 °C a 200 °C, preferiblemente 120 °C a 160 °C.

En casos en donde R^h es un grupo metilo, el tiempo de reacción es generalmente de 5 horas a 20 horas, preferiblemente 7 horas a 15 horas; y en casos en donde R^h es R^cOCO-, el tiempo de reacción es generalmente de 20 minutos a 2 horas, preferiblemente 30 minutos a 1 hora.

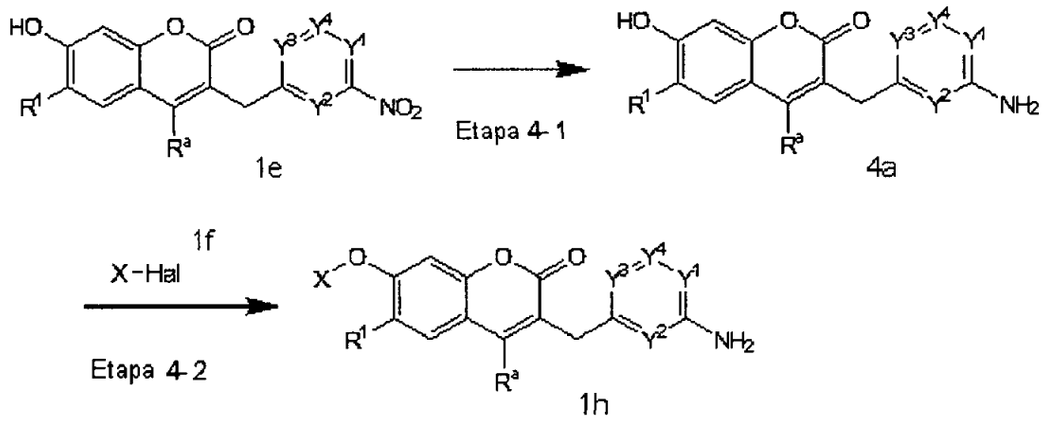
[0100] El compuesto 3b, particularmente un compuesto en donde Y^1, Y^3 y Y^4 son cad auno -CH=, es un compuesto novedoso, y es útil como un intermediario sintético para un compuesto representado por la formula general (1).

[0101] El compuesto 3a está disponible comercialmente, y puede producirse refiriendose a, por ejemplo, los métodos descritos en Yakugaku Zasshi 1955, 75, 292-296 y libros de texto comunes de química orgánica (por ejemplo, Jerry March, WILEY INTERSCIENCE Advanced Organic Chemistry 4th edition).

[0102] (Proceso General-4)

El Proceso General-4 es otro proceso de fabricación para el compuesto 1h.

[Formula Química 7]



[0103] Etapa 4-1:

El compuesto 4a se puede sintetizar mediante reducción del compuesto 1e. Esta etapa se puede realizar de la misma forma que la Etapa 1-4.

B2

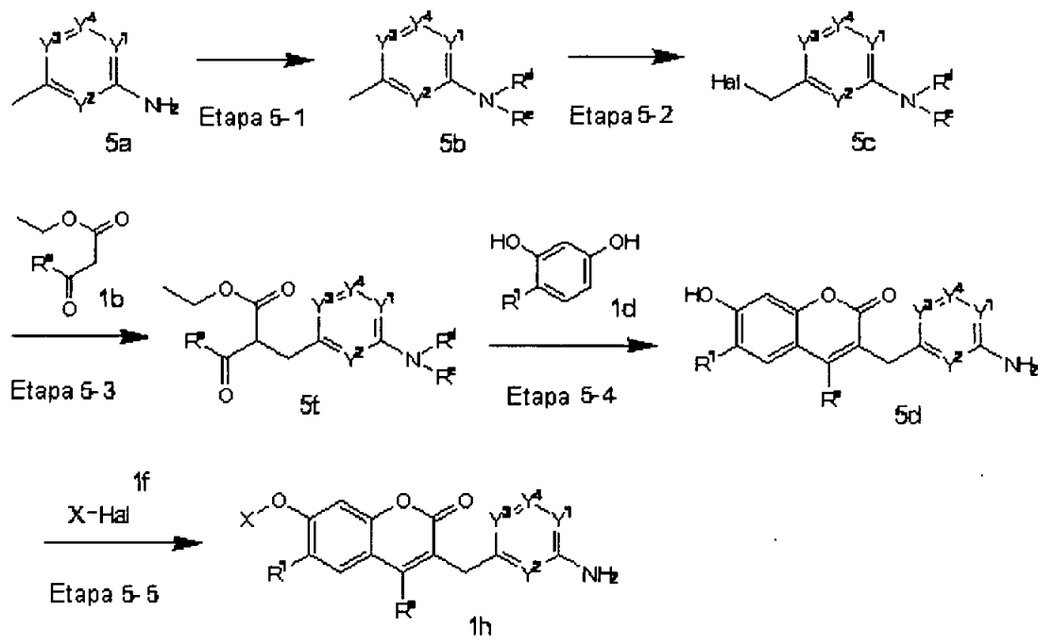
[0104] Etapa 4-2:

El compuesto 1h se puede obtener mediante reacción entre el compuesto 4a y el compuesto 1f en la presencia de base. Esta etapa se puede realizar de la misma forma que la Etapa 1-3.

[0105] (Proceso General-5)

El Proceso General-5 es aún otro proceso de fabricación para el compuesto 1h. Con este proceso, se puede producir un compuesto 1h en donde Y^1 y Y^2 son cada uno independientemente −N= o $-CR^{11}=$.

[Formula Química 8]



[0106] Etapa 5-1:

El compuesto 5b se puede obtener mediante la protección del grupo amino del compuesto 5a, preferiblemente convirtiendo R^d y R^e a un grupo t-butoxicarbonilo.

[0107] En cuanto agente protector, se prefieren Boc_2O (di-t-butilcarbonato) y similares.

En cuanto al solvente de reacción, se pueden mencionar solventes de éter tales como dietil éter y THF, entre los cuales se prefieren THF y similares.

[0108] La temperatura de reacción puede ser determinada apropiadamente dependiendo del tipo de solvente de reacción y similares, aunque es generalmente de 0 °C a 90 °C, preferiblemente 20 °C a 70 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 2 horas a 2 días, preferiblemente 3 horas a 20 horas.

[0109] Adicionalmente, se prefiere realizar la reacción en la coexistencia de un acelerador de reacción tal como N,N-dimetilaminopiridina.

[0110] Etapa 5-2:

El compuesto 5c se puede obtener mediante halogenación, preferiblemente bromación del compuesto 5b.

[0111] En cuanto al agente de halogenación, se pueden mencionar molécula de cloro, molécula de bromo, molécula de yodo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida y similares, entre los cuales se prefiere N-bromosuccinimida. Adicionalmente, se prefiere realizar la halogenación en la

coexistencia de un iniciador radical tal como azoisobutilonitrilo o peróxido de benzoilo (preferiblemente peróxido de benzoilo o similares).

En cuanto al solvente de reacción, se pueden mencionar solventes de halógeno tales como tetracloruro de carbono y cloroformo; solventes de hidrocarburos no polares tales como ciclohexano y hexano, entre los ciales se prefiere el tetracloruro de carbono.

[0112] La temperatura de reacción es generalmente de 50 °C a 100°C, preferiblemente 70 °C a 90 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 hora a 8 horas, preferiblemente 2 horas a 6 horas.

[0113] Etapa 5-3:

El compuesto 5t se puede obtener sometiendo el compuesto 5c a reacción con el compuesto 1b en la presencia de base.

[0114] En cuanto a la base, se pueden mencionar, por ejemplo, hidruros de metal tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio y LiHMDS, entre los cuales se prefieren hidruro de sodio y similares.

En cuanto al solvente de reacción, se pueden mencionar: solventes de éter tales como THF y dietil éter; y solventes de cloro tales como cloruro de metileno, entre los cuales se prefiere THF.

[0115] La temperatura de reacción es generalmente de −20 °C a 25 °C, preferiblemente 0 °C a 10 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 2 horas a 24 horas, preferiblemente 6 horas a 15 horas.

[0116] Adicionalmente, el compuesto 5t se puede obtener mediante la reacción de condensación descrita en la Solicitud Internacional WO 2002/08217 seguida por hidrogenación catalítica.

[0117] Etapa 5-4:

El compuesto 5d se puede obtener realizando la desprotección del grupo amino al mismo tiempo que la reacción de condensación del compuesto 5t y el compuesto 1d en la presencia de ácido.

[0118] En cuanto al ácido, se pueden mencionar: ácidos de Lewis tales como cloruro de zirconio, cloruro de samario(II) y cloruro de aluminio; ácidos inorgánicos tales como ácido sulfúrico; y resinas ácidas tales como zeolita, entre los cuales se prefiere el ácido sulfúrico.

En cuanto al solvente de reacción, se pueden usar solventes inactivos para la reacción, aunque se prefieren condiciones libres de solvente. Cuando se usa ácido sulfúrico, el número de equivalentes es generalmente 1 a 5, preferiblemente 1 a 3, con relación al compuesto 1d.

[0119] La temperatura de reacción es generalmente −20 °C a 50 °C, preferiblemente −10 °C a 30 °C.

El tiempo de reacción se puede determinar apropiadamente dependiendo de la temperatura de reacción y similares, aunque es generalmente de 2 horas a 20 horas, preferiblemente 5 horas a 16 horas.

[0120] Etapa 5-5:

El compuesto 1h se puede obtener sometiendo el compuesto 5d a reacción con el compuesto 1f en la presencia de base. Esta etapa se puede realizar de la msima manera que la etapa 1-3.

[0121] El compuesto 5a está disponible comercialmente, y se puede obtener con referencia a, por ejemplo, los métodos descritos en el European Journal of Medicinal Chemistry 1999, 34, 1003-1008, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2004, 16, 1411-1416, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2002, 12, 2109-2112, Chemical and Pharmaceutical Bulletin 2004, 52, 818-829, y similares. Adicionalmente, el compuesto 5a y el compuesto 5b también se pueden producir, por ejemplo, introduciendo un átomo de nitrógeno en el compuesto arilo halogenato correspondiente (p.e., un compuesto obtenido reemplazando el grupo amino o $-NR^dR^e$ del compuesto 5a o 5b por un átomo de halógeno) en la posición en la cual el átomo de halógeno está enlazado, usando catalizador de paladio (Organic Letters 2002, 4, 4689-4692).

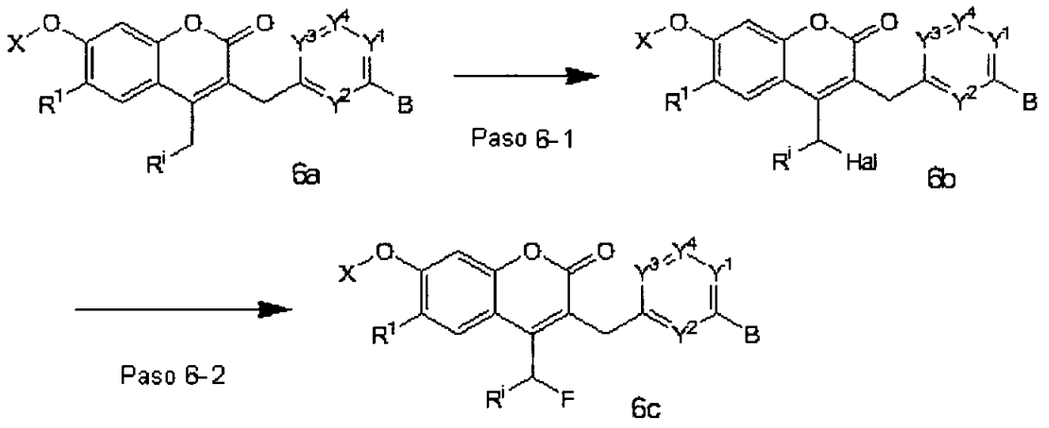
[0122] En los Procesos Generales 1, 4, 5 y 8, a partir de un compuesto en donde R^a es un grupo alquilo C_{1-6} (el grupo alquilo C_{1-6} está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un grupo hidroxi opcionalmente protegido, un grupo oxo opcionalmente protegido, y un grupo carboxi opcionalmente protegido), es posible producir un compuesto de formula general (1) en donde R^2 es un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un átomo de halógeno, convirtiendo el grupo hidroxi opcionalmente protegido, el grupo oxo opcionalmente protegido o el grupo carboxi opcionalmente protegido en un átomo de halógeno. La conversión a un átomo de flúor se puede realizar en una etapa apropiada de los Procesos Generales 1, 4, 5 y 8 usando DAST o similares como un agente de fluoración, con referencia a Synthesis 2002, 17, 2561-2578 o similares. La conversión a un átomo de cloro o átomo de bromo

se puede realizar usando el compuesto 1j, el compuesto 1o o similares y usando cloruro de tionilo, PBr_3 o similares como un agente de halogenación, con referencia a Larock, Comprehensive Organic Transformations o similares.

[0123] (Proceso General-6)

El Proceso General-6 es un ejemplo de un proceso de fabricación preferido para un compuesto de formula general (1) en donde R^2 es un grupo alquilo C_{1-6} sustituudo con un átomo de flúor.

[Formula Química 9]



[0124] Etapa 6-1:

El compuesto 6b se puede obtener introduciendo un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de bromo, en el compuesto 6a.

[0125] En cuanto al agente de halogenación, se pueden mencionar, por ejemplo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida y similares, entre los cuales se prefiere N-bromosuccinimida.

En cuanto al solvente de reacción, se pueden mencionar tetracloruro de carbono, dietil éter, THF y similares, entre los cuales se prefieren THF y similares.

[0126] La temperatura de reacción es generalmente de −50 °C a 10 °C, preferiblemente −20 °C a 5 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 20 minutos a 2 horas, preferiblemente 30 minutos a 1 hora.

[0127] Etapa 6-2:

El compuesto 6c se puede obtener mediante reemplazo adicional del átomo de halógeno del compuesto 6b por un átomo de flúor.

[0128] En cuanto al agente de fluoración, se pueden mencionar metales fluorados tales como fluoruro de potasio y fluoruro de sodio, entre los cuales se prefiere fluoruro de potasio. Se prefiere realizar la fluoración en la coexistencia de un éter corona (por ejemplo, 18-corona-6) correspondiente a un metal en el metal fluorado a ser usado.

En cuanto al solvente de reacción, se prefiere, por ejemplo, acetonitrilo.

[0129] La temperatura de reacción es generalmente de 20 °C a 100 °C, preferiblemente 20 °C a 80 °C.

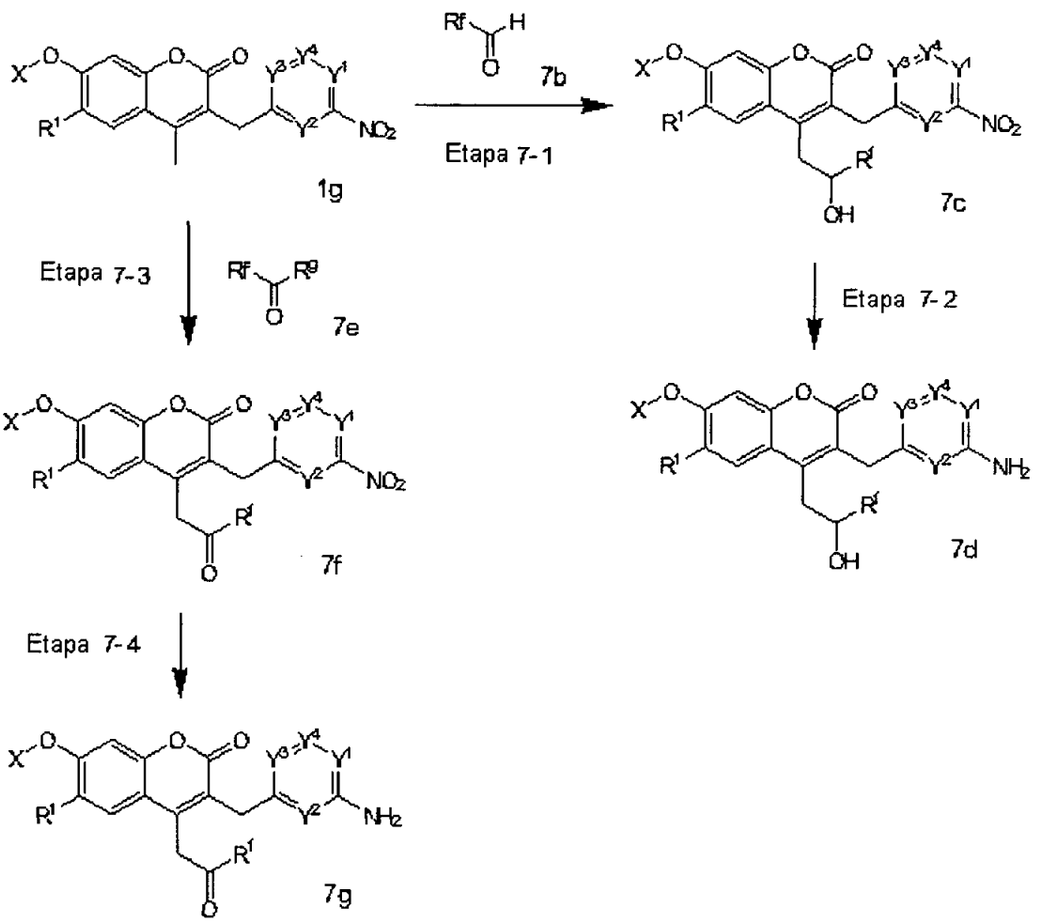
El tiempo de reacción es generalmente de 1 hora a 6 horas, preferiblemente 1.5 horas a 5 horas.

[0130] Es posible producir un compuesto de formula general (1) en donde R^2 es un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un átomo de flúor, desprotegiendo el compuesto 6c según sea necesario, y luego sometiendolo a la Etapa 1-4, Etapa 1-5 o Etapa 1-6, y las posteriores Etapas del Proceso General-1.

[0131] (Proceso General-7)

El Proceso General-7 es un ejemplo de un proceso de fabricación preferido para un compuesto de formula general (1) en donde R^2 es un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un átomo de halógeno.

[Formula Química 10]



[0132] Etapa 7-1:

El compuesto 7c se puede obtener sometiendo una forma desprotonada del compuesto 1g, que se obtiene por reacción entre el compuesto 1g y una base, a reacción con el compuesto 7b.

[0133] En cuanto a la base, se pueden mencionar hidruro de sodio, hidruro de potasio, LiHMDS y similares, entre los cuales se prefiere LiHMDS.

En cuanto al solvente de reacción, se pueden mencionar: solventes de éter tales como THF y dietil éter; y solventes de cloro tales como cloruro de metileno, entre los cuales se prefiere THF.

[0134] La temperatura de reacción se puede determinar apropiadamente dependiendo del tipo de solvente de reacción y similares, aunque para la reacción entre el compuesto 1g y una base, es generalmente de −100 °C a 10 °C, preferiblemente −85 °C a 5 °C, y para la reacción entre la forma desprotonada y el compuesto 7b, es generalmente −5 °C a 40 °C, preferiblemente 0 °C a 30 °C.

El tiempo de reacción se puede determinar apropiadamente dependiendo de la temperatura de reacción y similares, aunque para la reacción entre el compuesto 1g y una base, es generalmente de 20 minutos a 3 horas, preferiblemente 30 minutos a 1.5 horas, y para la reacción entre la forma desprotonada y el compuesto 7b, es generalmente de 20 minutos a 20 horas, preferiblemente 30 minutos a 15 horas.

[0135] Etapa 7-3:

El compuesto 7f se puede obtener sometiendo una forma desprotonada del compuesto 1g, que se obtiene mediante la reacción entre el compuesto 1g y una base, a reacción con el compuesto 7e. Esta Etapa se puede realizar de la misma manera que la Etapa 7-1.

[0136] Etapa 7-2 y Etapa 7-4:

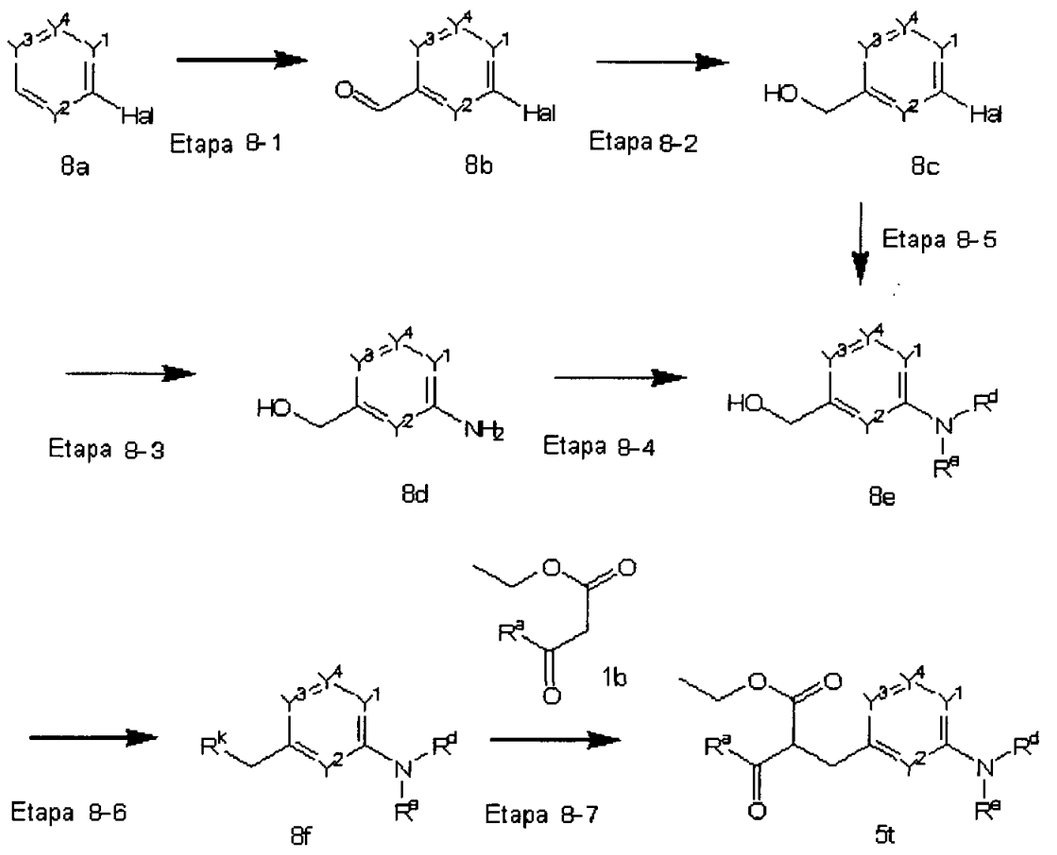
El compuesto 7d y el compuesto 7g se pueden obtener mediante reducción del compuesto 7c y el compuesto 7f, respectivamente. Esta Etapa se puede realizar de la misma forma que la Etapa 1-4.

[0137] Es posible producir un compuesto de formula general (1) en donde R^2 es un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un átomo de halógeno, convirtiendo el compuesto 7d o compuesto 7g mediante el mismo método que en el Proceso General-1.

[0138] Un compuesto en donde R^2 es un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un átomo de flúor también se puede producir convirtiendo el grupo hidroxi u ocxo introducido del compuesto 7c o 7f en un átomo de flúor, y luego sometiendolo a la Etapa 1-4 y las posteriores Etapas del Proceso General-1. La conversion del grupo hidroxi u oxo a un átomo de flúor se puede realizar usando DAST o similares como agente de fluoración, con referencia a Synthesis 2002, 17, 2561-2578 o similares.

(Proceso General-8)

El Proceso General-8 es otro proceso de fabricación para el compuesto 5t, y es un ejemplo de un proceso de fabricación particularmente preferido para un compuesto de formula general (1) en donde Y^1 es −N=.



[donde R^j representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, grupo alcoxi C_{1-4} o grupo di(alquil C_{1-4})amino, o un átomo de hidrógeno; y R^k representa un grupo saliente, tal como un grupo acetiloxi, grupo trifluoroacetiloxi, grupo metanosulfoniloxi, grupo paratoluensulfoniloxi o átomo de halógeno].

Etapa 8-1:

El compuesto 8b se puede obtener sometiendo una forma desprotonada del compuesto 8a, que se obtiene por reacción entre el compuesto 8a y una base fuerte, a reacción con un compuesto representado por la formula: R^iCHO (de aquí en adelante también referida como simplemente "R^iCHO").

En cuanto a la base fuerte, se pueden mencionar: amidas de metal tales como hexametildisilazida de litio y diisopropilamida de litio; alquilmetales tales como butillitio y etillitio; y haluro de alquilmagnesio y similares, entre los cuales se prefieren hexametildisilazida de litio, diisopropilamida de litio y similares. En cuando a R^iCHO, se pueden mencionar: derivados de ácido fórmico tales como cloruro de formilo y ésteres de ácido fórmico; formamidas tales como N,N-dimetilformamida (también referida aquí como "DMF") y N,N-dietilformamida, entre los cuales se prefiere DMF. Al usar formaldehído como R^iCHO, es posible obtener el compuesto 8c directamente del compuesto 8a sin producir el compuesto 8b.

En cuanto al solvente de reacción, se pueden mencionar: solventes de éter tales como THF y dietil éter; y solventes de cloro tales como cloruro de metileno y tetracloruro de carbono, entre los cuales se prefiere THF.

La temperatura de reacción puede ser determinada apropiadamente dependiendo del tipo de solvente de reacción y similares, aunque para la reacción entre el compuesto 8a y una base fuerte, es generalmente de −100 °C a 25 °C, preferiblemente −95 °C a −65 °C, y para la reacción entre la forma desprotonada y R^iCHO, es generalmente de −100 °C a 35 °C, preferiblemente −30 °C a 10 °C.

El tiempo de reacción puede ser determinado apropiadamente dependiendo de la temperatura de reacción y similares, aunque para la reacción entre el compuesto 8a y una base fuerte, es generalmente de 10 minutos a 10 horas, preferiblemente 20 minutos a 5 horas, y para la reacción entre la forma desprotonada y R^iCHO, es generalmente de 30 minutos a 40 horas, preferiblemente 30 minutos a 4 horas.

Etapa 8-2:

El compuesto 8c se puede obtener mediante reacción entre el compuesto 8b y un agente reductor.

En cuanto al agente reductor, se pueden mencionar compuestos de complejo metal-hidrógeno (por ejemplo, borohidruros de metal, tales como borohidruro de sodio, borohidruro de sodio azufrado, cianoborohidruro de sodio, trimetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de litio, cianoborohidruro de litio, trietilborohidruro de litio, tri-s-butilborohidruro de litio, tri-t-butilborohidruro de litio, borohidruro de calcio, borohidruro de potasio, triisopropoxiborohidruro de potasio, tri-s-butilborohidruro de potasio, borohidruro de zinc, y triacetoxiborohidruro de sodio; e hidruros de metal aluminio, tales como hidruro de aluminio litio, hidruro de trimetoxialuminio litio, hidruro de tri-t-butoxialumio litio, hidruro de aluminio litio/tricloroaluminio, hidruro de aluminio litio/trifluoruro de boro, hidruro de aluminio cloromagnesio, hidruro de aluminio magnesio, hidruro de aluminio sodio, hidruro de trietoxialuminio sodio, e hidruro de bis(metoxietoxi)aluminio sodio), entre los cuales se prefieren los borohidruros de metal tal como borohidruro de sodio.

En cuanto al solvente de reacción, se pueden mencionar: solventes de éter tales como THF y dietilo éter; solventes de cloro tales como cloruro de metileno y tetracloruro de carbono; y solventes de alcohol tales como metanol y etanol, entre los cuales se prefiere THF.

La temperatura de reacción puede ser determinada apropiadamente dependiendo del tipo de solvente de reacción y similares, aunque es generalmente de −100 °C a 100 °C, preferiblemente −10 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción puede ser determinado apropiadamente dependiendo de la temperatura de reacción y similares, aunque es generalmente de 10 minutos a 30 horas, preferiblemente 1 hora a 8 horas.

Etapa 8-3:

El compuesto 8d se puede obtener mediante reacción entre el compuesto 8c y un agente de aminación.

En cuanto al agente de aminación, se pueden mencionar: amoníaco; amoníaco acuoso; sales de amonio tales como cloruro de amonio y acetato de amonio; amidas de metal tales como hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, hexametildisilazida de sodio, amidas de litio, amidas de sodio y amidas de potasio; y silazanos tales como hexametildisilazano, entre los cuales se prefieren amoníaco, y amidas de metal tal como hexametildisilazida de litio.

Cuando se usa amoníaco como el agente de aminación, la reacción se puede realizar en la coexistencia de una amina orgánica tal como trietilamina, una base tal como hidróxido de sodio, o similares. Cuando se usa una amida de metal, tal como hexametildisilazida de litio como el agente de aminación, la reacción se puede realizar en la coexistencia de catalizador de paladio y ligando de fosfina que se puede usar en la Etapa 8-5.

En cuanto al solvente de reacción, se pueden mencionar: solventes de hidrocarburo tales como tolueno y benceno; solventes de éter tales como THF, dietil éter y dioxano; solventes de cloro tales como cloruro de metileno; y solventes polares sin protones tales como DMF, entre los cuales se prefieren particularmente tolueno, DMF y dioxano.

La temperatura de reacción puede ser determinada apropiadamente dependiendo del tipo de solvente de reacción y similares, aunque es generalmente de 0 °C a 200 °C, preferiblemente 30 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción puede ser determinado apropiadamente dependiendo de la temperatura de reacción y similares, aunque es generalmente de 1 hora a 30 horas, preferiblemente 2 horas a 10 horas.

El compuesto 8d también puede obtenerse protegiendo el grupo hidroxi del compuesto 8c, luego sometiendo el compuesto a esta Etapa, y luego desprotegiendo el grupo hidroxi.

Para la selección de un grupo protector y un método de protection y desprotección, se puede referir a, por ejemplo, T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Segunda Edición, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1991. Como ejemplos preferidos del grupo protector, se pueden mencionar: grupos sililo trisustituidos, tales como un grupo trimetilsililo, grupo trietilsililo, grupo triisopropilsililo, grupo dimetilisopropilsililo, grupo dietilisopropilsililo, grupo dimetilhexilsililo, grupo ter-butildimetilsililo, grupo ter-butildifenilsililo, grupo tribencilsililo, grupo tri-p-xililsililo, grupo trifenilsililo, grupo difenilmetilsililo y ter-butilmetoxifenilsililo; y grupos bencilo sustituidos, tales como un grupo bencilo, grupo trifenilmetilo, grupo 2,4,6-trimetilbencilo, grupo p-bromobencilo, grupo o-nitrobencilo, grupo p-nitrobencilo, grupo p-metoxibencilo y grupo 2,6-dimetoxibencilo, entre los cuales se prefiere un grupo ter-butildimetilsililo (también referido aquí como "grupo TBS").

Cuando el grupo protector es un grupo sililo trisustituido, la protección de grupo hidroxi se puede realizar sometiendo el compuesto 8c a reacción con un haluro de sililo trisustituido en la presencia de base.

En cuanto a la base, se pueden mencionar aminas tales como trietilamina, piridina, imidazol, triazol, bencimidazol y benzotriazol, entre los cuales se prefiere imidazol.

En cuanto al haluro, se pueden mencionar un cloruro, bromuro o yoduro, entre los cuales se prefiere cloruro.

En cuanto al solvente de reacción, se pueden mencionar solventes de amida tales como N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilimidazolidinona (también referida aquí como "DMI") y DMF, entre los cuales se prefiere DMF.

La temperatura de reacción puede ser determinada apropiadamente dependiendo del tipo de solvente de reacción y similares, aunque es generalmente de 0 °C a 150 °C, preferiblemente 15 °C a 65 °C.

El tiempo de reacción puede ser determinado apropiadamente dependiendo de la temperatura de reacción y similares, aunque es generalmente de 30 minutos a 30 horas, preferiblemente 1 hora a 5 horas.

Cuando el grupo protector es un grupo sililo trisustituido, la desprotección del grupo hidroxi protegido del compuesto 8d se puede realizar, por ejemplo, sometiendo el compuesto a reacción con un ácido y un reactivo de fluoruro.

En cuanto al ácido, se pueden mencionar: ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y ácido perclórico; y ´cidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido camforsulfónico, ácido oxálico y ácido cítrico; y se pueden mencionar adicionalmente resinas de intercambio iónico ácidas.

En cuanto al reactivo de fluoruro, se pueden mencionar fluoruro de tetra-n-butilamonio, fluoruro de hidrógeno/piridina, fluoruro de hidrógeno/trietilamina, ácido fluorhídrico, flururoruro de litio, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio y similares, entre los cuales se prefieren fluoruro de tetra-n-butilamonio y similares.

El solvente de reacción puede ser determinado apropiadamente, y se pueden usar, por ejemplo: solventes de alcohol; solventes de éter tales como THF y dietil éter; solventes de éster tales como acetato de etilo y acetato de metilo; solventes de nitrilo tales como acetonitrilo, benzonitrilo y cianuro de bencilo; y solventes de amida tales como N,N-dimetilacetamida, DMI y DMF, entre los cuales se prefieren solventes de éter tal como THF.

La temperatura de reacción puede ser determinada apropiadamente dependiendo del tipo de solvente de reacción y similares, ainque es generalmente de 0 °C a 150 °C, preferiblemente 15 °C a 65 °C.

El tiempo de reacción puede ser determinado apropiadamente dependiendo de la temperatura de reacción y similares, aunque es generalmente de 5 minutos a 30 horas, preferiblemente 10 minutos a 3 horas.

Etapa 8-4:

El compuesto 8e se puede obtener protegiendo el grupo amino del compuesto 8d.

En cuanto al método para proteger el grupo amino, se mencionan métodos que usan varios grupos protectores que se usan generalmente en química orgánica, aunque se prefieren, por ejemplo, un método para formar un

carbamato usando un grupo t-butoxicarbonilo o similares, un método para formar una imina usando un grupo fenilmetilidenilo, grupo difenilmetilidenilo o similares, y un método para formar una amida mediante acetilación, trifluoroacetilación o similares, y se prefiere particularmente un método para formar un carbamato usando un grupo t-butoxicarbonilo o similares, y un método para formar una imina usando un grupo difenilmetilidenilo o similares.

El método para formar un carbamato se puede realizar de la misma forma que la Etapa 5-1.

El método para formar una imina se puede realizar calentado el compuesto 8d junto con un aldehído tal como benzaldehído, o una cetona tal como benzofenona.

En cuanto al solvente de reacción, se prefieren solventes de alcohol tales como metanol, etanol, n-propanol e i-propanol, y se prefiere particularmente metanol.

La temperatura de reacción puede ser determinada apropiadamente dependiendo del tipo de solvente de reacción y similares, aunque es generalmente de 10 °C a 120 °C, preferiblemente 40 °C a 90 °C.

El tiempo de reacción puede ser determinado apropiadamente dependiendo de la temperatura de reacción y similares, aunque es generalmente de 30 minutos a 20 horas, preferiblemente 1 hora a 5 horas.

Etapa 8-5:

El compuesto 8e también se puede obtener sometiendo el compuesto 8c a reacción con un compuesto representado por la formula: HNR^dR^e (de aquí en adelante referido también como simplemente "HNR^dR^e").

En cuanto a HNR^dR^e, se pueden mencionar, por ejemplo: acetamidas tales como acetamida y bis(trimetilsilil)acetamida; iminas tal como difenilimina; y aralquilaminas tales como bencilamina, entre los cuales se prefieren acetamida, bis(trimetilsilil)acetamida y difenilimina.

Se prefiere realizar la reacción en la coexistencia de catalizador de paladio y ligando de fosfina para acelerarla.

En cuanto al catalizador de paladio, se pueden mencionar acetato de paladio, trifluoroacetato de paladio, cloruro de paladio, paladio carbono, dímero de cloruro de alilpaladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, bis(dibencilidenacetona)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo aducto, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, bis(acetonitrilo)dicloropaladio y similares, entre los cuales se prefieren bis(dibencilidenacetona)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio y similares.

En cuanto al ligando de fosfina, se pueden mencionar trifenilofosfina, tri-o-tolilfosfina, tri(2-furil)fosfina, tri-t-butilfosfina, triciclohexilfosfina, tri-n-butilfosfina, 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 1,4-bis(difenilfosfino)butano, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, diciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)-1,1'-bifenil-2-il]fosfina (X-Phos) y similares, entre los cuales se prefieren 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y diciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)-1,1'-bifenil-2-il]fosfina (X-Phos).

En cuanto al solvente de reacción, se pueden mencionar: solventes de hidrocarburo tales como hexano, heptano, octano, tolueno, benceno y xileno; solventes de éter tales como THF, dietil éter y dioxano; y solventes polares sin protones tales como DMF y N,N-dimetilacetamida, entre los cuales se prefieren los solventes de hidrocarburo aromáticos tales como tolueno y benceno.

La temperatura de reacción puede ser determinada apropiadamente dependiendo del tipo de solvente de reacción y similares, aunque es generalmente de 20 °C a 140 °C, preferiblemente 45 °C a 80 °C.

El tiempo de reacción puede ser determinado apropiadamente dependiendo de la temperatura de reacción y similares, aunque es generalmente de 1 hora a 30 horas, preferiblemente 5 horas a 20 horas.

El compuesto 8e también se puede obtener protegiendo el grupo hidroxi del compuesto 8c, luego sometiendo el compuesto a esta Etapa, y luego desprotegiendo el grupo hidroxi. Esto se puede realizar de la misma forma que el proceso para proteger el grupo hidroxi del compuesto 8c, luego sometiendo el compuesto a la Etapa 8-3, y luego desprotegiendo el grupo hidroxi para dar el compuesto 8d.

Etapa 8-6:

El compuesto 8f se puede obtener convirtiendo el grupo hidroxi del compuesto 8e a un grupo saliente, por ejemplo, mediante esterificación (acetilación, mesilación, tosilación o similares) del grupo hidroxi, o reemplazo del grupo hidroxi por un átomo de halógeno, preferiblemente por esterificación de sulfonato (mesilación, tosilación o similares) del grupo hidroxi.

La esterificación de sulfonato del compuesto 8e se puede realizar sometiendo el compuesto 8e a reacción con cloruro de metanosulfonilo, cloruro de para-toluensulfonilo o similares en la presencia de base.

En cuanto a la base, se pueden mencionar, por ejemplo: hidruros de metal tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de litio; y alcóxidos de metal tales como t-butóxido de potasio, t-butóxido de sodio, t-butóxido de litio, t-pentóxido de potasio, t-pentóxido de sodio y t-pentóxido de litio, entre los cuales se prefieren alcóxidos de metal tal como t-butóxido de litio.

En cuanto al solvente de reacción, se prefieren solventes de éter tales como THF, dietil éter y dioxano, y se prefiere particularmente THF.

La temperatura de reacción puede ser determinada apropiadamente dependiendo del tipo de solvente de reacción y similares, aunque es generalmente de −90 °C a 30 °C, preferiblemente −50 °C a 10 °C.

El tiempo de reacción puede ser determinado apropiadamente dependiendo de la temperatura de reacción y similares, aunque es generalmente de 5 minutos a 10 horas, preferiblemente 15 minutos a 2 horas.

La esterificación de acetate (acetilación, trifluoroacetilación o similares) del compuesto 8e se puede realizar fácilmente mediante un método generalmente usando en química orgánica. Por ejemplo, se puede realizar sometiendo el compuesto 8e a reacción con el haluro de ácido correspondiente (cloruro de acetilo, cloruro de trifluoroacetilo o similares) o anhídrido ácido (anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético o similares) en la presencia de base.

La halogenación del compuesto 8e se puede realizar de la misma forma que la Etapa 2-3. Adicionalmente, se puede realizar también llevando a cabo una reacción de intercambio del éster de sulfonato obtenido por la esterificación de sulfonato mencionada anteriormente, y un átomo de halógeno.

Etapa 8-7:

El Compuesto 5t se puede obtener sometiendo el compuesto 8f a reacción con el compuesto 1b en la presencia de base. Esta Etapa se puede realizar de la misma manera que la Etapa 5-3.

El compuesto 8a está disponible comercialmente, y se puede producir con referencia a, por ejemplo, los métodos descritos en los libros de texto comúnes de química orgánica (por ejemplo, Jerry March, WILEY INTERSCIENCE Advanced Organic Chemistry 4th edition). En cuanto al Hal en el compuesto 8a, se prefiere un átomo de cloro. Algunos ejemplos de los compuestos 8b y 8c son compuestos conocidos que están fácilmente disponibles.

[0139] Con base en los Procesos Generales 1 a 8, y los ejemplos que se describirán posteriormente, o refiriendose a ellos, también se pueden sintetizar, por ejemplo, los siguientes compuestos:

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(aminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-cloro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-cloro-3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-metil-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-metil-3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-fluoro-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(aminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-fluoro-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-cloro-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(aminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-cloro-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(aminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(aminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-fluoro-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(aminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-fluoro-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-cloro-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(aminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-cloro-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(aminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-cloro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-cloro-3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-metil-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-metil-3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-fluoro-7-(N-metilimidazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(aminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-fluoro-7-(N-metilimidazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-cloro-7-(N-metilimidazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(aminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-cloro-7-(N-metilimidazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(aminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(N-metilimidazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(N-metilimidazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(aminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(N-metilimidazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-fluoro-7-(N-metilimidazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(aminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-fluoro-7-(N-metilimidazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-cloro-7-(N-metilimidazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(aminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-cloro-7-(N-metilimidazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(N-metilimidazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(aminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(N-metilimidazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-cloro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(N-metilimidazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-cloro-3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(N-metilimidazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-metil-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(N-metilimidazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-metil-3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(N-metilimidazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(N-metilimidazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano, y

3-{2-fluoro-3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(N-metilimidazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano.

[0140] La presente invención incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la formula general (11), preferiblemente formula general (1). Estas sales se producen contactando el compuesto con un ácido o una base que se puede usar para la producción de productos farmacéuticos. Ejemplos de las sales incluyen: sales de ácido inorgánico tales como clorhidratos, bromhidratos, yodohidratos, sulfatos y fosfatos; sulfonatos tales como metanosulfonatos, bencenosulfonatos y toluensulfonatos;

carboxilatos tales como formiatos, acetatos, oxalatos, maleatos, fumaratos, citratos, malatos, succinatos, malonatos, gluconatos, mandelatos, benzoatos, salicilatos, fluoroacetatos, trifluoroacetatos, tartratos, propionatos y glutaratos; sales de metal de álcali tales como sales de litio, sales de sodio, sales de potasio, sales de cesio y sales de rubidio; sales de metal alcalino térreo tales como sales de magnesio y sales de calcio; y sales de amonio tales como, sales de alquilamonio, sales de dialquilamonio, sales de trialquilamonio y sales de tetraalquilamonio. Entre ellas se prefieren las sales de metal de ácali tales como sales de litio, sales de sodio, sales de potasio, sales de cesio y sales de rubidio, y se prefieren particularmente las sales de sodio y sales de potasio.

[0141] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención se puede usar para el tratamiento de un trastorno proliferativo celular, particularmente cáncer, administrando apropiadamente al paciente una cantidad farmacéuticamente efectiva del mismo por sí mismo o en la forma de una composición farmacéutica. En cuanto a la ruta de administración, se puede usar: administración sistémica tal como administración oral, administración rectal, administración intravenosa, administración intramuscular, administración subcutánea, administración intracisternal, administración vaginal, administración intraperitoneal, administración intravesical o administración por inhalación; o administración tópica en la forma de un ungüento, gel, crema o similares.

[0142] Cuando el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención se usa en la forma de una composición farmacéutica, se prepara generalmente como una cierta formulación (forma de dosificación). En cuanto a la formulación, se pueden mencionar, por ejemplo, una tableta, una cápsula, un gránulo, un polvo, un gránulo fino, una píldora, y una solución o suspensión acuosa o no acuosa. Adicionalmente, el compuesto o sal se puede usar en la forma de varias formulaciones de liberación

controlada, y en cuanto a la formulación de liberación controlada, se pueden mencionar, por ejemplo, una formulación usada implantada en el cuerpo, y una formulación aplicada a la mucosa oral o nasal. La solución o suspensión se puede almacenar llena en un contenedor adecuado para la preparación de una dosis única

[0143] Varias formulaciones mencionadas anteriormente se pueden producir por un método conocido, mezclando el compuesto o sal con un aditivo farmacéuticamente aceptable. En cuanto al aditivo, se pueden mencionar un excipiente, un lubricante (agente recubriente), un aglutinante, un desintegrante, un estabilizante, un agente saborizante, una base, un dispersante, un diluyente, un surfactante, un emulsificante, y similares.

[0144] En cuanto al excipiente, se pueden mencionar, por ejemplo, almidones (almidón, almidón de papa, almidón de maíz y similares), lactosa, celulosa cristalina, e hidrógeno fosfato de calcio.

En cuanto al lubricante (agente recubriente), se pueden mencionar, por ejemplo, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, goma laca, talco, cera carnaúba, y paraffna.

En cuanto al aglutinante, se pueden mencionar, por ejemplo, polivinilpirrolidona y macrogol, así como los mismos compuestos mencionados para el excipiente.

En cuanto al desintegrante, se pueden mencionar, por ejemplo, almidones y celulosas químicamente modificados, tales como croscarmelosa sódica, carboximetil almidón de sodio, y polivinilpirrolidona reticulada, así como los mismos compuestos mencionados para el excipiente.

En cuanto al estabilizante, se pueden mencionar, por ejemplo: ésteres de ácido paraoxibenzóico tales como metilparabeno y propilparabeno; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol y cresol; timerosal; ácido dehidroacético; y ácido sórbico.

En cuanto al agente saborizante, se pueden mencionar, por ejemplo, endulzantes, acidulantes y fragrancias que se usan comúnmente.

En cuanto a la base, se pueden mencionar, por ejemplo: grasas tales como manteca; aceites vegetales tales como aceite de oliva y aceite de ajonjolí; alcoholes mayores tales como alcohol estearílico y cetanol; aceites animales; ácido de lanolina; vaselina; parafinas; bentonita; glicerina; y aceites de glicol.

En cuanto al dispersante, se pueden mencionar, por ejemplo, derivados de celulosa (goma arábica, tragacanto, metil celulosa y similares), poliésteres de ácido esteárico, sesquioleato de sorbitan, monoestearato de aluminio, alginato de sodio, polisorbatos, y ésteres de ácido graso de sorbitán.

En cuanto al solvente o diluyente en una formulación líquida, se pueden mencionar, por ejemplo, fenol, clorocresol, agua purifiada y agua destilada.

En cuanto al surfactante o emulsificante, se pueden mencionar, por ejemplo, polisorbato 80, polioxil 40 estearato, y lauromacrogol.

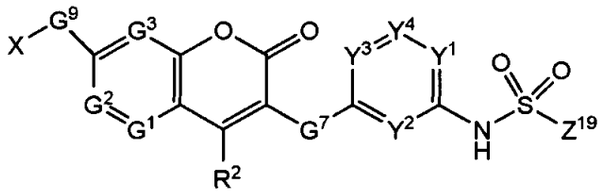
[0145] El contenido preferido del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención en la formulación varía dependiendo de la forma de dosificación, y es generalmente de 0.01% a 100% en peso.

110

[0146] Cuando el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención se usa como un agente terapéutico para un trastorno proliferativo celular, la dosis puede ser determinada apropiadamente dependiendo de la severidad del síntoma, edad, peso corporal, condición de salud relativa, presencia o ausencia de fármacos concomitantes, ruta de administración, y similares. Por ejemplo, cuando el sujeto es un animal de sangre caliente, particularmente humano, la dosis por kilogramo de peso corporal por día de administración oral es preferiblemente 0.00001 a 5000 mg, más preferiblemente 0.0001 a 10 mg. La dosis para administración parenteral también es preferiblemente 0.00001 a 5000 mg, más preferiblemente 0.0001 a 10 mg. La dosis mencionada anteriormente puede ser dada una vez al día a una vez cada 3 semanas, o diariamente en 2 a 4 dosis divididas.

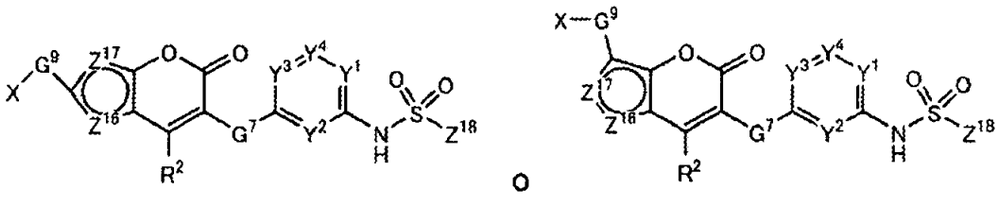
[0147] Como se describó anteriormente, el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede usar como un agente terapéutico para un trastorno proliferativo celular, particularmente cáncer. En cuanto al cáncer, se pueden mencionar, por ejemplo: cánceres en la sangre y cáncers linfoides, tales como leucemias (leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfocítica crónica, y similares), linfomas malignos (enfermedad de Hodgkin, linfoma diferente de Hodgkin, y similares), mieloma múltiple, y síndrome mielodisplásico, síndrome ástico; y cánceres sólidos, tales como tumor cerebral, glioma, cánceres de cabeza y cuello (cáncer faríngeo, cáncer laríngeo, cáncer de lengua, y similares), cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón (cáncer pulmonar de célula pequeña, cáncer pulmonar de célula no pequeña, o similares), cáncer de tiroides, cáncer de seño, cáncer de vesícula biliar, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer testicular, carcinoma de célula renal, cáncer de vejiga, cáncer pélvico renal y uretral, melanoma maligno, y cáncer de piel.

Como ejemplos del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención, se pueden mencionar los compuestos represented por las siguientes formulas y sus sales farmacéuticamente aceptables:



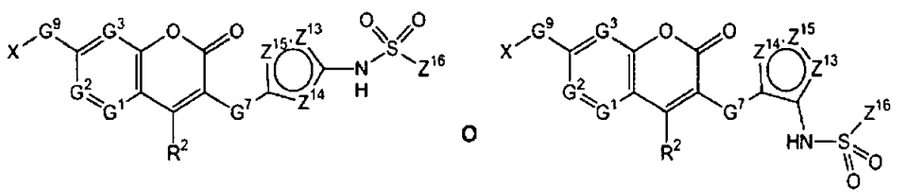
[donde las combinaciones de G^9, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, G^1, G^2, G^3, Z^{19}, G^7 y R^2 son como se listan en la siguiente tabla].

X	G^5	Y^1	Y^2	Y^3	Y^4	G^1	G^7	G^8	Z^{19}	G^7	R^4
$(CH_3)_2NCO$	O	N	N	CH	CH	CH	CH	CH	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	N	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	N	CF	CH	CH	CH	N	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	N	CF	CH	CH	CH	CH	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	N	CF	CH	CH	CH	CF	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	N	CF	CH	CH	CH	CCH_3	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	CH	CF	CH	CH	N	CCH_2	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	CH	CF	CH	CH	CH	N	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	CH	CF	CH	CH	CH	N	N	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	S	N	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	NH	N	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	CF_2	N	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	N	CF	CH	CH	CH	CCH_3	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	N	N	CH	CH	CH	CCH_3	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	CH	CF	CH	CH	CH	N	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	CH	CH	N	CH	CH	CCH_3	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	CH	CF	CH	N	CH	CCH_3	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	N	CF	CH	CH	CH	CH	CH	CH_2CH_3	S	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	CH	CF	CH	CH	CH	N	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	N	CF	CH	CH	CH	CCH_3	CH	$CH_2CONHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	N	CF	CH	CH	CH	CCH_3	CH	CH_3	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	CF	CH	N	CH	CCH_3	CH	CH_3	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	CF	CH	N	CH	CH	CH	CH_3	CH_2	CH_2CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	CF	CH	CH	CH	N	CH	CH_3	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	S	N	CF	CH	CH	CH	CH	CH	CH_3	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	S	N	CF	CH	CH	CH	CH	CH	CH_3	S	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	NH	CH	CF	CH	CH	CH	CH	CH	CH_2	O	CH_3
2-tiazolilo	S	N	CF	CH	CH	CH	CH	CH	CH_3	NH	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	N	CF	CH	CH	CH	CH	CH	CH_3	CH_2	CH_3



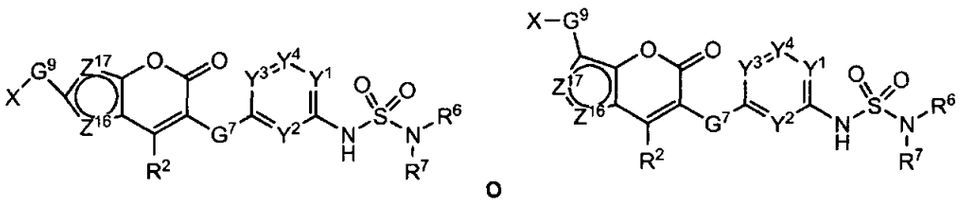
[donde las combinaciones de G^9, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Z^{16}, Z^{17}, Z^{18}, G^7 y R^2 son como se listan en la siguiente tabla].

X	G^9	Y^1	Y^2	Y^3	Y^4	Z^{16}	Z^{17}	Z^{18}	G^7	R^2
2-pirimidinilo	O	CH	CH	CH	CH	CH	S	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	CH	CH	CH	CH	CH	S	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	N	CF	CH	CH	CH	S	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	N	N	CH	CH	CH	S	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	N	CF	CH	CH	CH	S	CH_3	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	CH	CF	CH	CH	S	CH	CH_3	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	CH	CH	CH	CH	S	CH	CH_3	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	N	CF	CH	CH	S	CH	CH_3	CH_2	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	CH	CF	CH	CH	NH	CH	CH_3	CH_2	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	N	CF	N	CH	CH	O	CH_3	CH_2	CH_2CH_3



[donde las combinaciones de G^9, Z^{13}, Z^{14}, Z^{15}, G^1, G^2, G^3, Z^{16}, G^7 y R^2 son como se listan en la siguiente tabla].

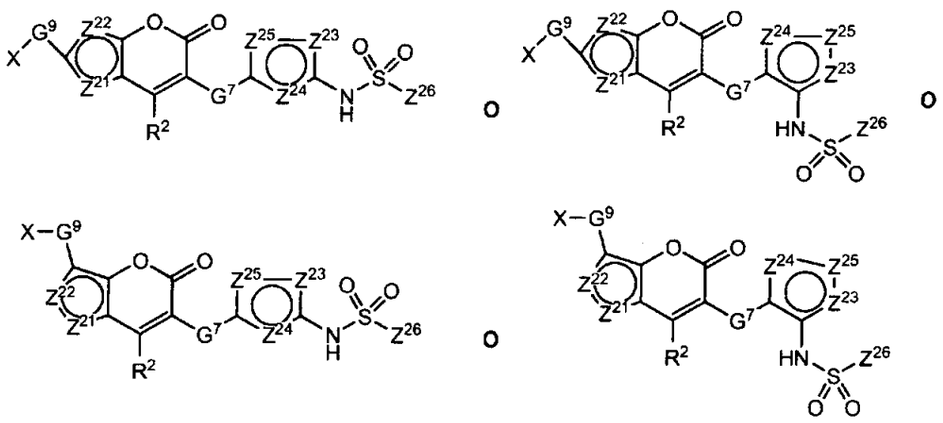
X	G^9	Z^{13}	Z^{14}	Z^{15}	G^1	G^2	G^3	Z^{16}	G^7	R^2
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	S	CH	CH	CH	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	N	CH	NH	CH	CH	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	CH	S	CH	CH	CH	CH	CH_2CH_3	O	CH_3
2-tiazolilo	O	CH	S	CH	N	CH	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	S	CH	CH	CH	N	CH	CH_3	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	NH	CH	S	CH	CH	N	CH	CH_3	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	S	CH	CH	CH	CH	CH	CH_3	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	CH	O	CH	CH	CH	CH	CH_3	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	CH	CH	NH	CH	CH	CH	CH_3	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	S	CH	CH	CH	CH	CH	CH_3	CH_2	CH_2CH_3
2-tiazolilo	O	CH	CH	S	CH	CH	CH	CH_3	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	S	CH	CH	CH	N	CH	CH_3	S	CH_2CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	CH	S	CH	CH	N	CH	CH_3	CH_2	CH_3



o

[donde las combinaciones de G^9, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Z^{16}, Z^{17}, NR^6R^7, G^7 y R^2 son como se listan en la siguiente tabla].

X	G^5	Y^1	Y^2	Y^3	Y^4	Z^{16}	Z^{17}	NR^6R^7	G^7	R^2
2-tiazolilo	O	CH	CH	CH	CH	S	CH	$N(CH_3)_2$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	CH	CH	CH	CH	CH	S	NH_2	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	CH	CH	CH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	CH	CH	CH	CH	S	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	N	CF	CH	CH	CH	S	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	N	CH	CH	CH	NH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	CH	CH	CH	CH	NH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	CH	CH	CH	O	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	N	CF	CH	CH	CH	O	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	S	CH	CH	CH	CH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	S	CH	CH	CH	CH	CH	S	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	NH	CH	CH	CH	CH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_2CH_3
$(CH_3)_2NCO$	NH	CH	CF	CH	CH	CH	S	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	CH	CH	CH	S	N	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	CH	CH	CH	N	S	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	CH	CH	CH	N	N	$NHCH_3$	CH_2	CH_2CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	CH	CH	CH	N	N	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	CH	CF	CH	CH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	CH	CH	CH	CH	CH	S	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	CH	CH	CH	CH	S	CH	$NHCH_3$	O	CH_3
2-pirimidinilo	O	CH	CH	CH	CH	CH	S	$NHCH_3$	S	CH_3
2-pirimidinilo	O	N	CH	CH	CH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	N	CF	CH	CH	CH	S	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	S	CH	CH	CH	CH	NCH_3	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_2CH_3
2-pirimidinilo	NH	CH	CH	CH	CH	CH	NCH_3	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	N	CF	CH	CH	O	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	N	N	CH	CH	CH	O	$NHCH_3$	CH_2	CH_2CH_3
2-tiazolilo	O	N	N	N	CH	CH	S	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	N	CF	CH	CH	CH	S	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	N	CF	CH	CH	CH	S	$NHCH_3$	O	CH_3



[donde las combinaciones de G^9, Z^{23}, Z^{24}, Z^{25}, Z^{21}, Z^{22}, Z^{26}, G^7 y R^2 son como se listan en la siguiente tabla].

X	G^9	Z^{23}	Z^{24}	Z^{25}	Z^{21}	Z^{22}	Z^{26}	G^7	R^2
$(CH_3)_2NCO$	O	S	CH	CH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	S	CH	CH	S	CH	$CH_2CONHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	S	CH	CH	S	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	S	CH	CH	S	CH	CH_2CH_2OH	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	S	CH	CH	CH	S	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	S	CH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	S	CH	CH	S	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	CH	S	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	CH	S	CH	S	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	NH	CH	CH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	NH	CH	CH	S	CH	$CH_2CONHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	NCH_3	CH	CH	S	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	NH	CH	CH	S	CH	CH_2CH_2OH	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	NH	CH	CH	CH	S	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	NH	CH	CH	CH	S	CH_3	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	NH	CH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	NH	CH	S	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	NH	CH	CH	S	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	NH	CH	CH	S	$CH_2CONHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	CH	NH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	CH	NH	S	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
$(CH_3)_2NCO$	O	CH	CH	NH	CH	S	$NHCH_3$	CH_2	CH_3

X	Q^9	Z^{23}	Z^{24}	Z^{25}	Z^{21}	Z^{22}	Z^{26}	Q^7	R^2
2-pirimidinilo	O	S	CH	CH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	S	CH	CH	CH	S	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	S	NH	CH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	S	NH	CH	CH	S	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	S	CH	CH	S	N	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	S	CH	CH	N	S	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	NH	S	CH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	NH	S	CH	CH	S	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	N	CH	NH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	N	CH	NCH_3	CH	S	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	S	CH	CH	S	CH	CH_3	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	S	CH	CH	CH	S	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	S	NH	CH	S	CH	CH_2CH_2OH	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	S	NH	CH	CH	S	$CH_2CONHCH_3$	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	S	CH	CH	S	N	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	S	CH	CH	N	S	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	NH	S	CH	S	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	NH	S	CH	CH	S	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	N	CH	NH	S	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-pirimidinilo	O	N	CH	NCH_3	CH	S	CH_2CH_3	CH_2	CH_3

X	G^3	Z^{23}	Z^{24}	Z^{25}	Z^{21}	Z^{22}	Z^{26}	G^7	R^2
2-tiazolilo	O	CH	O	CH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	CH	O	CH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	NH	O	CH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	NH	O	CH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	N	CH	NH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	N	CH	NH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	CH	O	CH	NH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	CH	O	CH	NCH_3	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	S	CH	O	CH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	NH	CH	O	CH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	CH_2	NH	O	CH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	CF_2	NH	O	CH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	S	N	CH	NH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	S	N	CH	NH	S	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	NH	CH	O	CH	NH	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	SO	CH	O	CH	NCH_3	CH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	CH	O	CH	S	CH	$NHCH_3$	S	CH_3
2-tiazolilo	O	CH	O	CH	S	CH	$NHCH_3$	NH	CH_3
2-tiazolilo	O	NH	O	CH	S	CH	$NHCH_3$	O	CH_3
2-tiazolilo	O	NH	O	CH	S	CH	CH_3	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	N	CH	NH	S	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	N	CH	NH	S	CH	CH_2CH_2OH	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	CH	O	CH	NH	CH	$CH_2CONHCH_3$	CH_2	CH_3
2-tiazolilo	O	CH	O	CH	NCH_3	CH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3

X	G^6	Z^{23}	Z^{24}	Z^{25}	Z^{21}	Z^{22}	Z^{26}	G^7	R^2
2-N-metil imidazolilo	O	NH	CH	CH	CH	S	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	S	CH	CH	CH	NH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	CH	S	CH	CH	NH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	CH	CH	S	CH	NH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	S	CH	CH	N	NH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	CH	S	CH	N	NH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	CH	CH	S	N	NH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	NH	CH	CH	CH	S	CH_3	CH_2	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	S	CH	CH	CH	NH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	CH	S	CH	CH	NH	CH_2CH_2OH	CH_2	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	CH	CH	S	CH	NH	$CH_2CONHCH_3$	CH_2	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	S	CH	CH	N	NH	CH_2CH_3	CH_2	CH_3
2-N-metil imidazolilo	O	N	S	CH	N	NH	$NHCH_3$	CH_2	CH_3

[0148] Las realizaciones ejemplificadas de la presente invención se describirán ahora más específicamente con base en los ejemplos (ejemplos de fabricación y ejemplos de prueba).

[0149] [Ejemplos de fabricación]

En los siguientes ejemplos de fabricación (ejemplos sintéticos), los análisis de RMN se realizaron usando JNM-EX270 (270 MHz) fabricado por

JEOL, JNM-GSX400 (400 MHz) fabricado por el mismo, o ARX-300 (300 MHz) fabricado por Bruker, los datos de RMN se muestran en ppm (partes por millión, δ), y la señal de cierre de deuterio del solvente de muestra se usó como una referencia.

Adicionalmente, los datos espectrales de masa se obtuvieron usando JMS-DX303 fabricado por JEOL, o JMS-SX/SX102A fabricado por el mismo, o usando Micromass (Navigator fabricado por Finningan) equipado con cromatógrafo líquido de alto desempeño de gradiente Agilent 1100 fabricado por Agilent Technologies.

Cuando se usaron reactivos disponibles en el Mercado, se usaron directamente en la reacción sin pretratamiento tal como destilación o recristalización. Los solventes de reacción usados eran anhidros cuando estaban disponibles en el mercado.

Mientras tanto, todas las reacciones químicas se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno.

Como se usa aquí, "el solvente fue destilado" significa que el solvente fue destilado bajo presión reducida usando un evaporador rotatorio.

Cuando no se puede obtener un compuesto de pureza suficientemente alta mediante protocolos estándar, se puede realizar separación y purificación mediante cromatografía de gel de sílice, comatografía de gel de alúmina o similares, según sea necesario, para obtener un compuesto de mayor pureza.

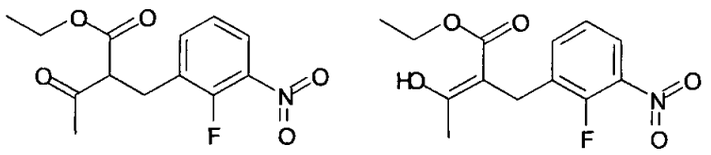
[0150](Proceso General-1)

Primero se explicarán los ejemplos de fabricación asociados con el Proceso General-1 mencionado previamente.

[0151] Compuesto 1c-2:

Etil éster del ácido 2-(2-fluoro-3-nitrobencil)-3-oxobutanóico

[Formula Química 11]



Se agregó acetoacetato de etilo (37.4 mL, 294 mmol) a 0 °C a una suspensión de hidruro de sodio (65%, 10.8 g) en THF (600 mL), y la mezcla se agitó a 0 °C por 30 minutos. Se agregó por gotas a 0 °C a una solución de 1-bromometil-2-fluoro-3-nitrobenceno (compuesto 1a-1) (68.7 g, 294 mmol) en THF (400 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue entonces vertida en ácido clorhídrico 0.5N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Se obtuvo un producto crudo por concentración al vacío, y se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo: hexano = 1: 3) para dar el compuesto del título (52.2 g, 63%) como un aceite amarillo.

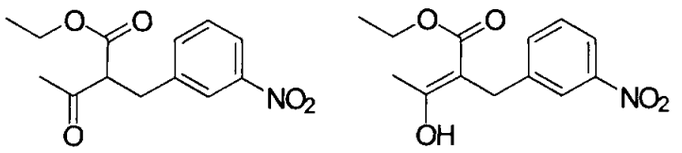
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) (cuerpo de cetona) δ (ppm): 8.01 (td, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.72 (td, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.07(qd, J = 7.0, 1.0 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

ESIMS m/z: 284 (M + H).

[0152] Compuesto 1c-1:

Etil éster del ácido 2-(3-nitrobencil)-3-oxobutanóico

[Formula Química 12]



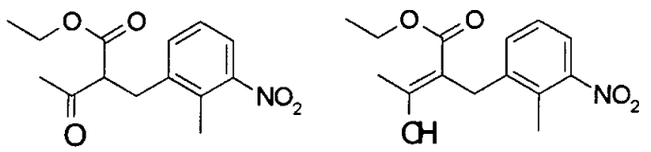
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1c-2, excepto que se usó 1-bromometil-3-nitrobenceno en lugar de 1-bromometil-2-fluoro-3-nitrobenceno.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J = 6.8 Hz), 2.25 (3H, s), 3.17 (2H, m), 4.05 (2H, qd, J = 6.8, 2.7 Hz), 4.16 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J = 8.1 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.14 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 266 (M + H).

Compuesto 1c-3:

Etil éster del ácido 2-(2-metil-3-nitrobencil)-3-oxobutanóico

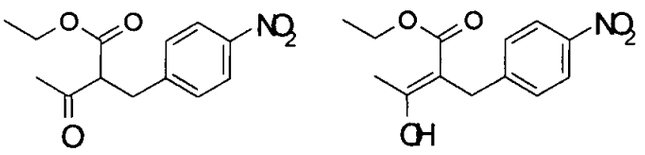


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1c-2, excepto que se usó 1-clorometil-2-metil-3-nitrobenceno en lugar de 1-bromometil-2-fluoro-3-nitrobenceno.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.62 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.37 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.23 (1H, m), 4.16 (2H, q), 3.73 (1H, t, J = 7.4 Hz), 3.28 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.24 (3H, s), 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz).

Compuesto 1c-46:

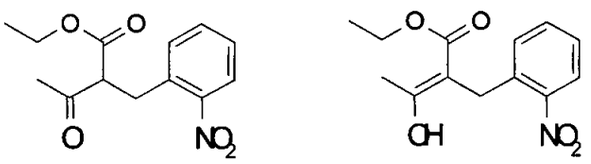
Etil éster del ácido 2-(4-nitrobencil)-3-oxobutanóico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1c-2, excepto que se usó 1-bromometil-4-nitrobenceno en lugar de 1-bromometil-2-fluoro-3-nitrobenceno. RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.14 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.7 Hz), 4.17 (2H, m), 3.79 (1H, t, J = 7.6 Hz), 3.25 (2H, m), 2.24 (3H, s), 1.22 (3H, m).

Compuesto 1c-45:

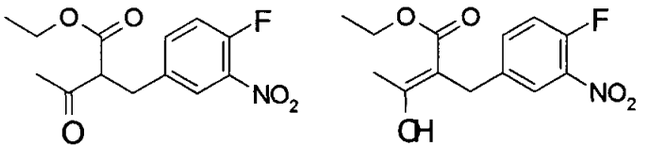
Etil éster del ácido 2-(2-nitrobencil)-3-oxobutanóico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1c-2, excepto que se usó 1-bromometil-2-nitrobenceno en lugar de 1-bromometil-2-fluoro-3-nitrobenceno. RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.52-7.42 (3H, m), 4.22-4.09 (2H, m), 4.01 (1H, q), 3.54-3.32 (2H, m), 2.28 (3H, s), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz).

Compuesto 1c-36:

Etil éster del ácido 2-(4-fluoro-3-nitrobencil)-3-oxobutanóico



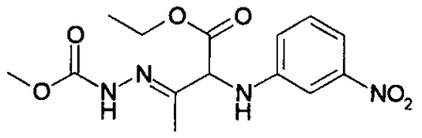
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1c-2, excepto que se usó 1-bromometil-3-nitro-4-fluorobenceno en lugar de 1-bromometil-2-fluoro-3-nitrobenceno.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.07 (dd, 1H, J = 7.1, 2.2 Hz), 7.67 (m, 1H), 7.52 (dd, 1H, J = 10.7, 8.6 Hz), 4.11 (m, 1H), 4.07 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 3.20 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.13 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

ESIMS m/z: 284 (M + H).

Compuesto 1c-51a:

Etil éster del ácido 3-(metoxicarbonilhidrazono)-2-(3-nitrofenilamino)butanóico



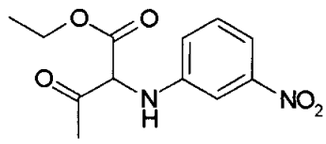
Se agregó 3-nitroanilina (2.92 g, 21.27 mmol) a una solución de etil 3-carbometoxiazocrotonato (4.2 g, 21.13 mmol) (el cual es conocido en la literatura) en THF (40 mL), y la mezcla se agitó a 70°C por un día y una noche. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, se agregó hexano a esto, y el precipitado depositado fue filtrado para dar el compuesto del título (5.08 g, 71%).

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 10.10 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46-7.31 (m, 2H), 7.11 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 4.94 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 4.18 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.67 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.21 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

ESIMS m/z: 339 (M + H).

Compuesto 1c-51:

Etil éster del ácido 2-(3-nitrofenilamino)-3-oxobutanóico



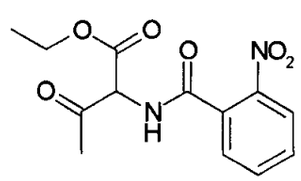
Se agregó tricloruro de titanio (solución al 10% en 20-30% de HCl) a una solución de etil éster del ácido 3-(metoxicarbonilhidrazono)-2-(3-nitrofenilamino)butírico (compuesto 1c-51a) (5.0 g, 14.78 mmol) en acetona (50 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Entonces se adicionó agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo, y el extracto orgánico se lavó con agua y solución salina saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio, se concentró bajo presión reducida para dar un producto crudo, que fue entonces purificado mediante cromatografía de columna para dar el compuesto del título (3.75 g, 95%) como un aceite amarillo.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) (mezcla 2:1 de formas ceto y enol) δ (ppm): 12.37 (s, 1/3H), 7.53 (t, 2/3H, J = 2.2 Hz), 7.47-7.37 (m, 10/3H), 7.27 (t, 1/3H, J = 2.2 Hz), 7.13 (m, 2/3H), 7.05 (d, 2/3H, J = 8.6 Hz), 6.92 (d, 1/3H, J = 9.1 Hz), 5.35 (d, 2/3H, J = 8.6 Hz), 4.25-4.11 (m, 6/3H), 2.31 (s, 6/3H), 1.99 (s, 3/3H), 1.21 (t, 6/3H, J = 7.1 Hz), 1.08 (t, 3/3H, J = 7.1 Hz).

ESIMS m/z: 267 (M + H).

Compuesto 1c-59:

Etil éster del ácido 2-(2-nitrobenzoilamino)-3-oxobutanóico (compuesto conocido)



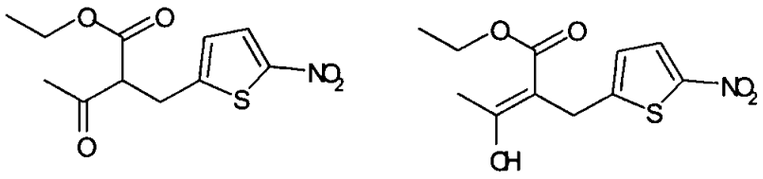
Se agregó $Rh_2(OAc)_4$ (30 mg, 0.063 mmol) a una solución de etil diazoacetoacetato (1.0 g, 6.32 mmol) y 2-nitrobenzamida (1.05 g, 6.32 mmol) en cloruro de metileno (15 mL), y la mezcla se agitó a 40°C por un día y una noche. Entonces se adicionó agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo, y el extracto orgánico se lavó con agua y solución salina saturada. Después de secado sobre sulfato de magnesio, se conentró bajo presión reducida para dar un producto crudo, que fue entonces purificado por cromatografía de columna para dar el compuesto del título (1.42 g, 77%) como un aceite amarillo.

RMN ^1H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.58 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 8.09 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.84 (td, 1H, J = 7.5, 0.5 Hz), 7.73 (td, 1H, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.63 (dd, 1H, J = 7.4, 1.5 Hz), 5.39 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 4.21 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.24 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

ESIMS m/z: 295 (M + H).

Compuesto 1c-73:

Etil éster del ácido 2-(5-nitro-tiofen-2-ilmetil)-3-oxobutanóico



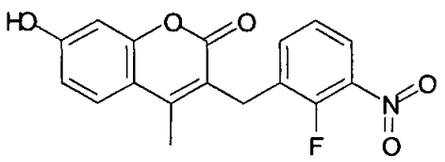
Se agregó etil acetoacetato (0.64 mL, 5.06 mmol) a una mezcla de yoduro de sodio (379 mg, 2.53 mmol) con tetrahidrofurano. Se acicionó una solución de LiOtBu 1 M en THF (3.03 mL, 3.03 mmol) a esto a 4°C, y la mezcla se agitó por 30 minutos. Entonces se agregó una solución del compuesto 1a-73 (600 mg, 2.53 mmol) en tetrahidrofurano (2.0 mL) a 4°C, y se elevó la temperatura ambiente de la mezcla y se agitó por 22 horas. Se añadió agua (20 mL), y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. Entonces fue purificada mediante cromatografía de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 6: 1) para dar el compuesto del título (623 mg, 91%).

RMN-^{1}H (Bruker (ARX300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.79 (1H, d, J = 4.20 Hz), 6.85 (1H, d, J = 4.20 Hz), 4.27 (2H, q), 3.84 (1H, t, J = 6.87 Hz), 3.41 (2H, dd, J = 6.87, 7.25 Hz), 2.34 (3H, s), 1.32 (3H, t, J = 6.87 Hz).

[0153] Compuesto 1e-0-4:

3-(2-fluoro-3-nitrobencil)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 13]



Se adicionó ácido sulfúrico concentrado (21.5 mL) a 0 °C a una mezcla de resorcinol (14.8 g, 135 mmol) y etil éster del ácido 2-(2-fluoro-3-nitrobencil)-3-oxobutanóico (38.2 g, 135 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue entonces vertida en agua, y el sólido fue filtrado. Se lavó con agua y metanol para dar el compuesto del título (28.3 g, 64%) como un polvo amarillo pálido.

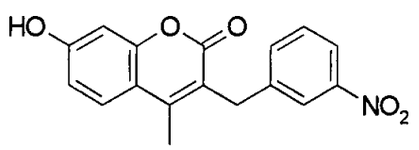
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 7.98 (td, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.58 (td, J = 6.2, 4.3 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.9, 1.1 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

ESIMS m/z: 330 (M + H).

[0154] Compuesto 1e-0-1:

3-(3-nitrobencil)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 14]



El compuesto del título fue sintetizado usando resorcinol y el compuesto 1c-1 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1e-0-4.

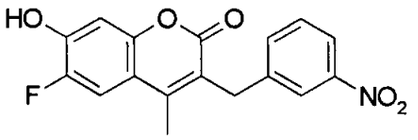
RMN ^{1}H (DMSO-d6, 270 MHz) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 4.08 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 1.9, 8.6 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.66-7.72 (2H, m), 8.05-8.08 (2H, m).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 312 (M + H).

[0155] Compuesto 1e-0-2:

3-(3-nitrobencil)-7-hidroxi-4-metil-6-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 15]



El compuesto del título fue sintetizado usando 4-fluororesorcinol y el compuesto 1c-1 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1e-0-4.

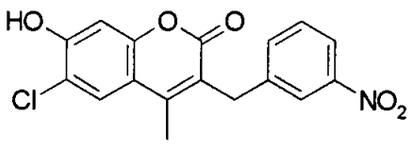
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.43 (3H, s), 4.13 (2H, s), 6.71 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.55-7.71 (3H, m), 8.05-8.07 (2H, m), 10.51 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 330 (M + H).

[0156] Compuesto 1e-0-3:

3-(3-nitrobencil)-7-hidroxi-4-metil-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 16]



El compuesto del título fue sintetizado usando 4-clororesorcinol y el compuesto 1c-1 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1e-0-4.

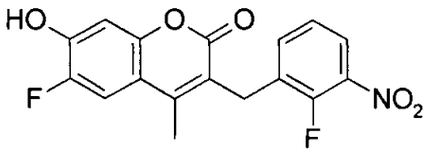
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.48 (3H, s), 4.09 (2H, s), 6.90 (1H, s), 7.55 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.81 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.06 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 346 (M + H).

[0157] Compuesto 1e-0-5:

3-(2-fluoro-3-nitrobencil)-7-hidroxi-4-metil-6-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 17]



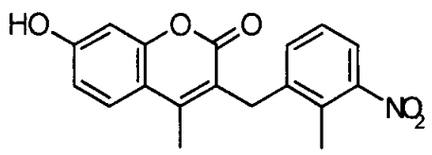
El compuesto del título fue sintetizado usando 4-fluororesorcinol y el compuesto 1c-2 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.42 (3H, s), 4.03 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 7.7, 8.6 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 7.7, 6.3 Hz), 7.69 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 6.9, 8.6 Hz), 11.07 (1H, brs).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 347 (M + H).

Compuesto 1e-0-6:

3-(2-metil-3-nitrobencil)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



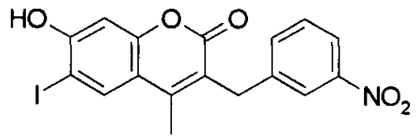
El compuesto del título fue sintetizado usando resorcinol y el compuesto 1c-3 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.51 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.27 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 2.3, 8.8 Hz), 6.74 (1H, d, J = 2.3 Hz), 3.95 (2H, s), 2.42 (3H, s), 2.33 (3H, s).

[0158] Compuesto 1e-0-7:

3-(3-nitrobencil)-7-hidroxi-4-metil-6-yodo-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 18]



El compuesto del título fue sintetizado usando 4-yodoresorcinol y el compuesto 1c-1 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1e-0-4.

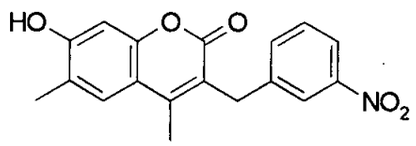
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 4.07 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 5.4, 5.4 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.05-8.10 (3H, m), 11.39 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 437 (M + H).

[0159] Compuesto 1e-0-8:

3-(3-nitrobencil)-7-hidroxi-4-metil-6-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 19]



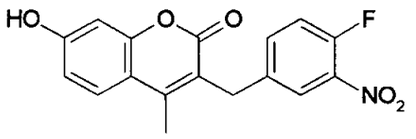
El compuesto del título fue sintetizado usando 4-metilresorcinol y el compuesto 1c-1 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.19 (3H, s), 2.44 (3H, s), 4.07 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.53-7.61 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.02-8.09 (2H, m), 10.50 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 326 (M + H).

Compuesto 1e-0-36:

3-(4-fluoro-3-nitrobencil)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



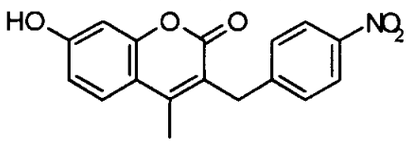
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1e-0-4, excepto que se usó el compuesto 1c-36 en lugar de compuesto 1c-2.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7.98 (dd, 1H, J = 7.1, 2.2 Hz), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H, J = 10.7, 8.6 Hz), 6.82 (dd, 1H, J = 8.9, 2.4 Hz), 6.72 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 4.07 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

ESIMS m/z: 371 (M + H).

Compuesto 1e-0-46:

3-(4-nitrobencil)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano

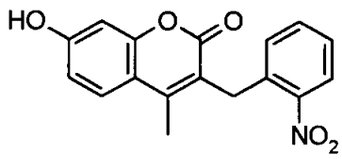


El compuesto del título fue sintetizado usando resorcinol y el compuesto 1c-46 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1e-0-4.

RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.48 (1H, s), 8.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 2.3, 8.8 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.06 (2H, s), 2.41 (3H, s).

Compuesto 1e-0-45:

3-(2-nitrobencil)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



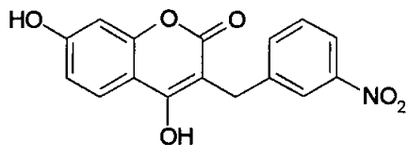
El compuesto del título fue sintetizado usando resorcinol y el compuesto 1c-45 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1e-0-4.

RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.55 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.46 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 2.3, 8.8 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.17 (2H, s), 2.37 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 311.76 (M + H).

Compuesto 1e-0-47:

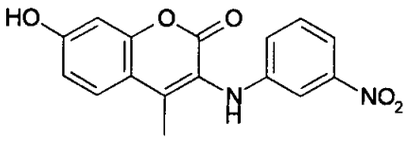
4,7-dihidroxi-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopirano



Se agregaron 4,7-dihidroxi-2-oxo-2H-1-benzopirano (500 mg, 2.81 mmol) y 3-nitrobenzaldehído (424 mg, 2.81 mmol) a una mezcla de trietilamina (1.57 mL, 11.23 mmol) y ácido fórmico (1.07 mL, 28.07 mmol), y la mezcla obtenida se agitó a 100°C por 2 horas. Se agregó una solución acuosa de ácido clorhídrico 5N a la mezcla de reacción, y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre

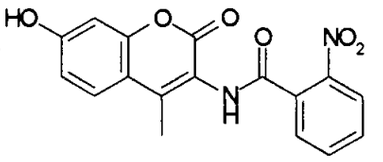
sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (300 mg, 34%) como un sólido amarillo pálido.
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.52 (s, 1H), 8.09-8.04 (m, 2H), 7.83 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.71 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.57 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 6.80 (dd, 1H, J = 9.0, 2.4 Hz), 6.69 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 3.95 (s, 2H).
ESIMS m/z: 314 (M + H).

Compuesto 1e-0-51:
7-hidroxi-4-metil-3-(3-nitrofenilamino)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1e-0-4, excepto que se usó etil éster del ácido 2-(3-nitrofenilamino)-3-oxobutanóico (compuesto 1c-51) en lugar del compuesto 1c-2.
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.01 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 6.86 (dd, 1H, J = 8.7, 2.3 Hz), 6.77 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 2.29 (s, 3H).
ESIMS m/z: 313 (M + H).

Compuesto 1e-0-59:
2-nitro-N-(7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il)benzamida

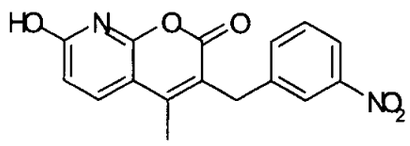


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1e-0-4, excepto que se usó el compuesto 1c-59 en lugar del compuesto 1c-2.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.68 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.89 (t, 1H, J = 6.3 Hz), 7.80-7.74 (m, 3H), 7.71 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.88 (dd, 1H, J = 8.4, 2.3 Hz), 6.77 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 2.40 (s, 3H).
ESIMS m/z: 341 (M + H).

Compuesto 1e-0-72:

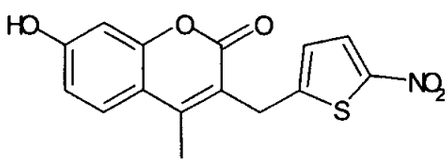
7-hidroxi-4-metil-3-(3-nitrobencil)-pirano[2,3-b]piridin-2-ona



Se agregó $Zn(OTf)_2$ (669 mg, 1.84 mmol) a una suspensión de piridin-2,6-diol (204 mg, 1.84 mmol) y etil éster del ácido 2-(3-nitrobencil)-3-oxobutírico (488 mg, 1.84 mmol) en metanol (10 mL), y la mezcla se agitó a 75°C por 30 horas. La mezcla de reacción fue entonces vertida en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Entonces se concentró bajo presión reducida para dar un producto crudo, que fue entonces purificado mediante cromatografía de columna para dar el compuesto del título (330 mg, 57%).
RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 4.07 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 7.7, 7.9 Hz), 7.71 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.05-8.14 (3H, m).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 313 (M + H).

Compuesto 1e-0-73:

3-(5-nitro-tiofen-2-ilmetil)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título fue sintetizado usando el compuesto 1c-73 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1e-0-4.

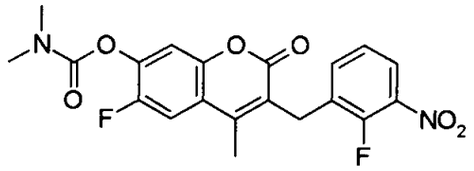
RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.58 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 4.20), 7.68 (1H, d, J = 8.77 Hz), 7.11 (1H, d, J = 4.20 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.77 Hz), J = 1.91 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.29 Hz), 4.17 (2H, s), 2.47 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI−) m/z: 315.83 (M − 1).

[0160] Compuesto 1g-1-5:

2-oxo-2H-3-(2-fluoro-3-nitrobencil)-4-metil-6-fluoro-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 20]



Se agregó hidruro de sodio (60%, 46.2 mg, 1.16 mmol) a una solución del compuesto 1e-0-5 (364.9 mg, 1.05 mmol) en THF (4 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos. Se agregó cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (116 μL, 1.26 mmol) a esto, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se adicionó entonces solución de cloruro de amonio saturado (2 mL) a la solución de reacción, y los precipitados fueron recuperados mediante filtración. Los precipitados fueron entonces lavados con agua para dar el compuesto del título (407.8 mg, 93%) como un sólido blanco.

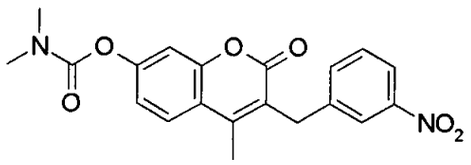
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.42 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.09 (3H, s), 4.07 (2H, s), 7.31-7.34 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.59-7.63 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 11.4 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 6.9, 8.24 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 419 (M + H).

[0161] Compuesto 1g-1-1:

4-metil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 21]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 1e-0-1 en lugar del compuesto 1e-0-5.

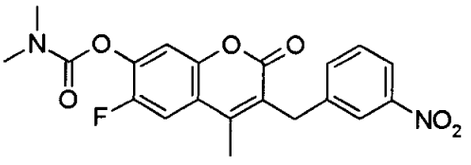
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

ESIMS m/z: 383 (M + H).

[0162] Compuesto 1g-1-2:

2-oxo-2H-3-(3-nitrobencil)-4-metil-6-fluoro-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 22]

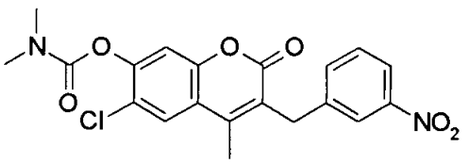


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 1e-0-2 en lugar de compuesto 1e-0-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.50 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.08 (3H, s), 4.14 (2H, s), 7.49 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.86 (1H, d, J = 11.1 Hz), 8.08 (1H, m), 8.12 (1H, s).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 419 (M + H).

[0163] Compuesto 1g-1-3:
2-oxo-2H-3-(3-nitrobencil)-4-metil-6-cloro-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

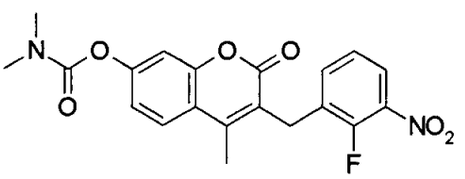
[Formula Química 23]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 1e-0-3 en lugar del compuesto 1e-0-5.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).
ESIMS m/z: 417 (M + H).

[0164] Compuesto 1g-1-4:
2-oxo-2H-3-(2-fluoro-3-nitrobencil)-4-metil-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 24]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 1e-0-4 en lugar del compuesto 1e-0-5.

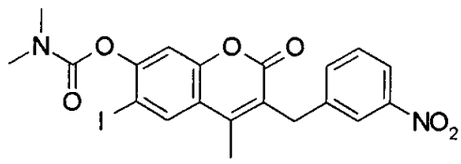
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.93 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.08 (2H, s), 7.20 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.31 (1H, td, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.60 (1H, ddd, J = 8.3, 6.5, 1.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.99 (1H, ddd, J =8.3, 6.5, 1.8 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 401 (M + 1H)

[0165] Compuesto 1g-1-7:

2-oxo-2H-3-(3-nitrobencil)-4-metil-6-yodo-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 25]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 1e-0-7 en lugar del compuesto 1e-0-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.96 (3H, s), 3.13 (3H, s), 4.13 (2H, s), 7.38 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 7.7, 8.1 Hz), 7.71 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.11 (1H, s), 8.24 (1H, s).

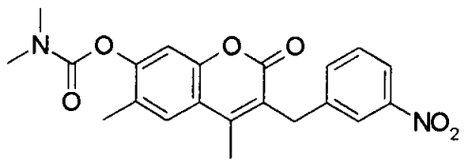
Uno de los tres picos de CH_3 se superpuso con el pico de DMSO.

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 509 (M + H).

[0166] Compuesto 1g-1-8:

2-oxo-2H-3-(3-nitrobencil)-4-metil-6-metil-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 26]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 1e-0-8 en lugar del compuesto 1e-0-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.23 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.09 (3H, s), 4.13 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 7.4, 8.1 Hz), 7.71 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.76 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.10 (1H, s).

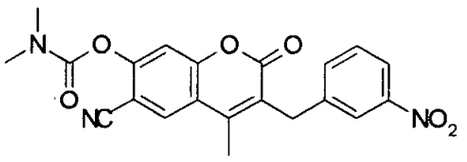
Uno de los picos de CH_3 se superpiso con el pico de DMSO.

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 397 (M + H).

[0167] Compuesto 1g-1-9:

2-oxo-2H-3-(3-nitrobencil)-4-metil-6-ciano-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 27]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 1e-0-9 en lugar del compuesto 1e-0-5.

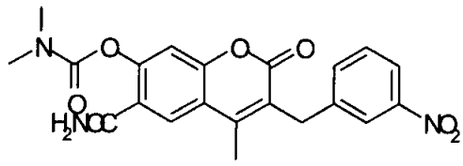
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.99 (3H, s), 3.14 (3H, s), 4.12 (2H, s), 7.38 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 7.7, 8.1 Hz), 7.71 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.11 (1H, s), 8.24 (1H, s).

Uno de los picos de CH_3 se superpuso con el pico de DMSO.

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 408 (M + H).

Compuesto 1g-1-38:

6-carbamoil-4-metil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



Se agregaron ácido acético (5 mL) y ácido sulfúrico concentrado (5 mL) al compuesto 1g-1-9 (1.2 g, 2.95 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. La mezcla de reacción fue vertida en solución de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Entonces fue concentrado bajo presión reducida para dar un producto crudo, el cual fue luego purificado mediante cromatografía de columna para dar el compuesto del título (1.1 g, 90%).

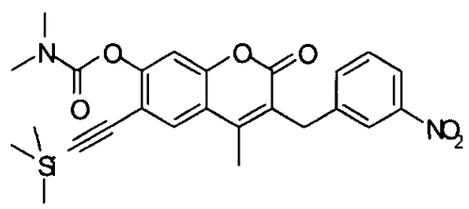
RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.90 (3H, s), 3.06 (3H, s), 4.15 (2H, s), 7.29 (1H, s), 7.50 (1H, brs), 7.55-7.61 (2H, m), 7.70-7.73 (2H, m), 7.80 (1H, brs), 8.01 (1H, s).

Uno de los picos de metilo se superpuso con el pico de DMSO.

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 426 (M + H).

Compuesto 1g-1-39:

3-(3-nitrobencil)-4-metil-2-oxo-6-trimetilsilaniletinil-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



Se mezclaron el compuesto 1g-1-7 (1.45 g, 2.85 mmol), bicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (100 mg, 0.143 mmol), yoduro de cobre(I) (55 mg, 0.29 mmol), trimetilsililacetileno (1.4 g, 14.3 mmol) y diisopropiletilamina (550 µL, 3.2 mmol) con 10 mL de tetrahidrofurano anhidro, y la mezcla se calentó y agitó de 45 a 55°C por 10 horas. Entonces fue purificado por cromatografía de gel de sílice (elución con cloruro de metileno) para dar 1.06 g del compuesto del título.

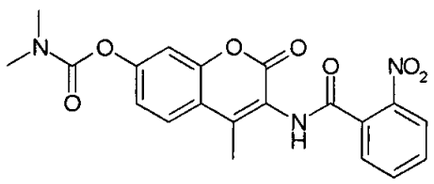
RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 0.21 (9H, s), 2.94 (3H, s), 3.08 (3H, s), 4.13 (2H, s), 7.39 (1H, s), 7.57 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.94 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.12 (1H, s).

Uno de los picos de metilo se superpuso con el pico de DMSO.

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 449 (M + H).

Compuesto 1g-1-59:

3-(2-nitrobenzoilamino)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



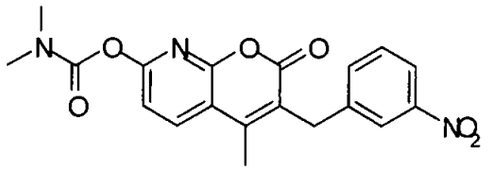
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 1e-0-59 en lugar del compuesto 1e-0-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.44 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.33 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.25 (dd, 1H, J = 8.7, 2.3 Hz), 3.08 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

ESIMS m/z: 412 (M + H).

Compuesto 1g-1-72:

4-metil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 1e-0-72 en lugar del compuesto 1e-0-5.

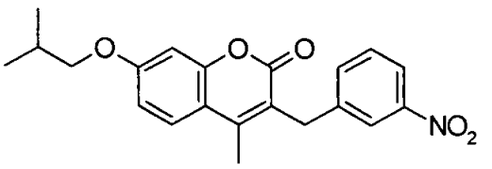
RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.95 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.14 (2H, s), 7.28 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 7.7, 8.1 Hz), 7.73 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.05-8.14 (2H, m), 8.43 (1H, d, J = 8.4 Hz).

El pico de CH_3 se superpudo con el pico de DMSO.

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 384 (M + H).

Compuesto 1g-1b-1:

7-isobutoxi-4-metil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopirano

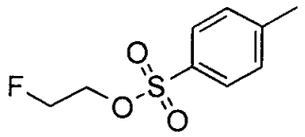


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-2-4, excepto que se usó el compuesto 1e-0-1 en lugar del compuesto 1e-0-4, y que se usó bromuro de isopropilo en lugar de bromopirimidina.

RMN-^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0.98 (3H, s), 1.00 (3H, s), 1.95-2.11 (1H, m), 2.47 (3H, s), 3.86 (2H, d, J = 6.5 Hz), 4.10 (2H, s), 6.93-7.06 (2H, m), 7.58 (1H, dd, J = 8.1, 7.8 Hz), 7.64-7.79 (2H, m), 8.00-8.11 (2H, m).

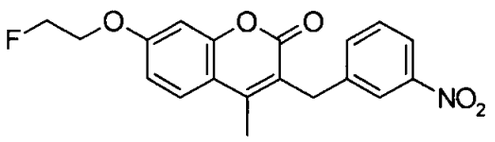
ESI (LC-MS modo positivo) m/z: 368 (M + H).

2-fluoroetil éster del ácido p-toluensulfónico



Se disolvió 1 g (15.6 mmol) de 2-fluoroetanol en piridina (15 mL), y se agregaron 6.5 g (34.1 mmol) de ácido p-toluensulfónico a esto por un período de 30 minutos mientras se agitaba sobre hielo. La mezcla se agitó a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno por 3 horas, y después de agregar 35 mL de agua en hielo a la mezcla de reacción, se realizó la extracción con 30 mL de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida fue lavada tres veces con 30 mL de ácido clorhídrico 1N, y luego se lavó adicionalmente con solución de carbonato de sodio y solución salina saturada. La capa orgánica obtenida fue secada sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente fue destilado bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3.19 g, 94%) como un aceite incoloro.
RMN-^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.46 (3H, s), 4.14-4.25 (1H, m), 4.25-4.36 (1H, m), 4.43-4.36 (1H, m), 4.61-4.71 (1H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.1 Hz).

Compuesto 1g-1c-1:
7-(2-fluoroetoxi)-4-metil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopirano

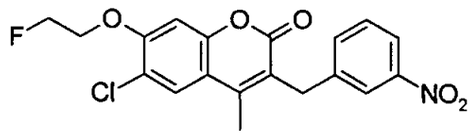


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-2-4, excepto que se usó el compuesto 1e-0-1 en lugar del compuesto 1e-0-4, y que se usó 2-fluoroetil éster del ácido p-toluensulfónico en lugar de bromopirimidina.

RMN-^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.43 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.29-4.36 (1H, m), 4.39-4.46 (1H, m), 4.64-4.71 (1H, m), 4.82-4.89 (1H, m), 6.96-7.07 (2H, m), 7.58 (1H, dd, J = 8.1, 7.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.01-8.11 (2H, m).

Compuesto 1g-1c-3:

6-cloro-7-(2-fluoroetoxi)-4-metil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopirano

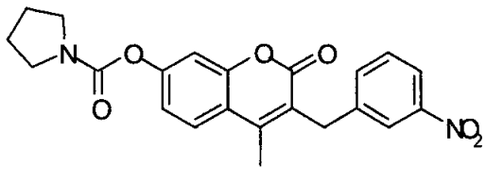


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-2-4, excepto que se usó el compuesto 1e-0-3 en lugar del compuesto 1e-0-4, y que se usó 2-fluoroetil éster del ácido p-toluensulfónico en lugar de bromopirimidina.

RMN-^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.43 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.36-4.43 (1H, m), 4.46-4.54 (1H, m), 4.68-4.73 (1H, m), 4.86-4.91 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 8.1, 7.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.93 (1H, s), 8.04-8.11 (2H, m).

Compuesto 1g-1d-1:

4-metil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido pirrolidin-1-carboxílico

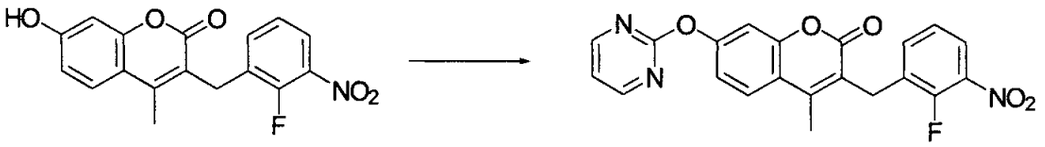


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó 1e-0-1 en lugar del compuesto 1e-0-5, y que se usó cloruro de pirrolidin-1-carbonilo en lugar de cloruro de ácido N,N-carbámico.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 1.93-2.02 (4H, m), 2.49 (3H, s), 3.50 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.59 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.15 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.45 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.61-7.65 (2H, m), 8.06-8.10 (2H, m)
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 409 (M + H).

[0168] Compuesto 1g-2-4:
4-metil-3-(2-fluoro-3-nitrobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

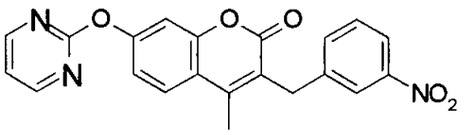
[Formula Química 28]



Se disolvieron el compuesto 1e-0-4 (15 g, 45.6 mmol) y 2-bromopirimidina (72.4 g, 455 mmol) en N,N-dimetilformamida (300 mL), y se agregó a esto carbonato de potasio (12.6 g, 91.2 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno por 1 hora. Entonces se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y la solución se lavó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, agua y solución salina saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente fue destilado bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1: 2) para dar el compuesto del título (10.57 g, 57%) como un polvo amarillo pálido.
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.52 (3H, s), 4.10 (2H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.30-7.36 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.59-7.64 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.97-8.03 (1H, m), 8.69 (2H, d, J = 4.4 Hz).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 408 (M + H).

[0169] Compuesto 1g-2-1:
4-metil-3-(3-nitrobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 29]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-2-4, excepto que se usó el compuesto 1e-0-1 en lugar del compuesto 1e-0-4.

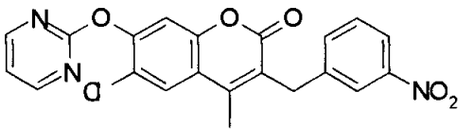
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.52 (3H, s), 4.17 (2H, s), 7.12 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.20-7.40 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.64 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.07-8.10 (2H, m), 8.59 (2H, d, J = 4.8 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 390 (M + H).

[0170] Compuesto 1g-2-3:

4-metil-3-(3-nitrobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-6-crolo-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 30]



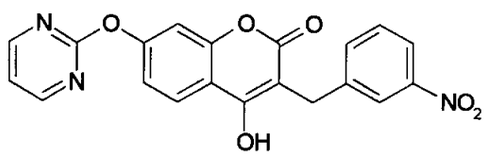
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-2-4, excepto que se usó el compuesto 1e-0-3 en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.51 (3H, s), 4.16 (2H, s), 7.13 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.29 (1H, s), 7.45 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.75 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.07 (1H, brs), 8.60 (2H, d, J = 4.8 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 424 (M + H).

Compuesto 1g-2-47:

4-hidroxi-3-(3-nitrobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-2-4, excepto que se usó el compuesto 1e-0-47 en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.69 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 8.12 (m, 1H), 8.09-8.03 (dd, 2H), 7.73 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.57 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.25 (dd, 1H, J = 9.0, 2.2 Hz), 4.00 (s, 2H).

ESIMS m/z: 392 (M + H).

[0171] Compuesto 1g-3-3:

4-metil-3-(3-nitrobencil)-7-(tiazol-2-iloxi)-6-crolo-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 31]



El compuesto 1e-0-3 (2.0 g, 5.78 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 mL), y se agregaron a esto 2-bromotiazol (2.1 mL, 23.1 mmol), carbonato de cesio (3.8 g, 11.6 mmol) y yoduro de cobre(I) (220 mg, 1.16 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C por 1 hora mientras se irradiaba en microondas (100 W). Entonces se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y la solución se lavó con agua y solución salina saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente fue destilado bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 20: 1) para dar el compuesto del título (496 mg, 20%) como un polvo amarillo pálido.

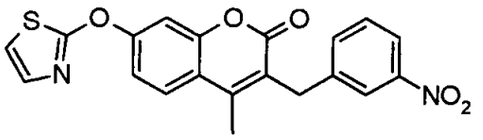
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.50 (3H, s), 4.15 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.44-7.50 (2H, m), 7.60-7.63 (1H, m), 7.75 (1H, s), 8.07-8.10 (2H, m).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 429 (M + H).

[0172] Compuesto 1g-3-1:

4-metil-3-(3-nitrobencil)-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 32]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-3-3, excepto que se usó el compuesto 1e-0-1 en lugar del compuesto 1e-0-3.

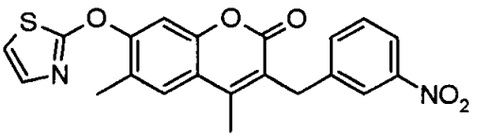
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.50 (3H, s), 4.15 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.26-7.34 (3H, m), 7.43-7.50 (1H, m), 7.61-7.66 (1H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.05-8.10 (2H, m).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 395 (M + H).

[0173] Compuesto 1g-3-8:

4-metil-3-(3-nitrobencil)-7-(tiazol-2-iloxi)-6-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 33]



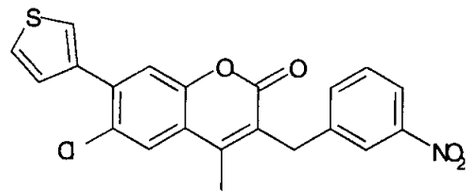
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-3-3, excepto que se usó el compuesto 1e-0-8 en lugar del compuesto 1e-0-3.

RMN ^{1}H (DMSO-d6, 270 MHz) δ (ppm): 2.28 (3H, s), 4.14 (2H, s), 7.29 (2H, s), 7.45 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 7.4, 8.2 Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.87 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.11 (1H, s).

Uno de los picos de CH_3 se superpuso con el pico de DMSO.

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 409 (M + H).

Compuesto 1g-11-3:
4-metil-3-(3-nitrobencil)-7-(tiofen-3-il)-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopirano

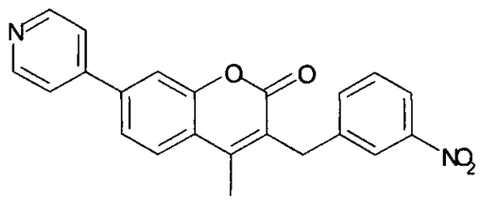


El compuesto 2-oxo-2H-3-(3-nitrobencil)-4-metil-6-cloro-1-benzopiran-7-il éster del ácido trifluorosulfónico (compuesto 1g-1e-3) se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 1e-0-3 en lugar del compuesto 1e-0-5, y que se usó anhídrido trifluorosulfónico en lugar de cloruro de dimetilcarbamoilo.

Se agregó el compuesto 1g-1e-3 (200 mg, 0.419 mmol) a tetrahidrofurano (6 mL), ácido tiofen-3-borónico (160 mg, 1.25 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (72 mg, 0.084 mmol) y K_3PO_4 (412 mg, 2.51 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C por 12 horas. Entonces se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1) para dar el compuesto del título (121 mg).
RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.10 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 6.49 Hz), 7.73 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.01 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 3.05, 1.53 Hz), 7.50-7.42 (3H, m), 7.36 (1H, dd, J = 5.34, 1.53 Hz), 4.17 (2H, s), 2.51 (3H, s).

Compuesto 1g-12-1:

4-metil-3-(3-nitrobencil)-7-(piridin-4-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano



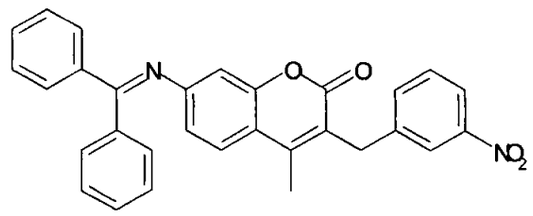
El compuesto 2-oxo-2H-3-(3-nitrobencil)-4-metil-6-cloro-1-benzopiran-7-il éster del ácido trifluorosulfónico (compuesto 1g-1e-1) se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 1e-0-1 en lugar del compuesto 1e-0-5, y que se usó anhídrido trifluoroacético en lugar de cloruro de dimetilcarbamoilo.

El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-11-3, excepto que se usó el compuesto 1g-1e-1 en lugar del compuesto 1g-1e-3, y que se usó ácido piridin-4-borónico en lugar de ácido tiofen-3-borónico.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.73 (2H, d, J = 6.49 Hz), 8.10 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 9.16 Hz), 7.78 (1H, d, J = 9.16 Hz), 7.71-7.44 (6H, m), 4.19 (2H, s), 2.56 (3H, s).

Compuesto 1g-13-1:

4-metil-3-(3-nitrobencil)-7-(dibenzhidriliden-amino)-2-oxo-2H-1-benzopirano



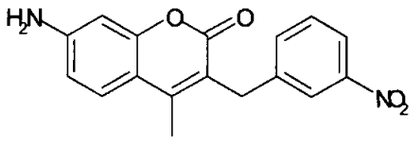
Se mezclaron el compuesto 1g-1e-1 (88 mg, 0.2 mmol), BINAP (11 mg, 0.02 mmol), acetato de paladio(II) (3 mg, 0.013 mmol), carbonato de cesio (164 mg, 0.5 mmol) y benzofenonimina (154 mg, 0.24 mmol), y la mezcla se calen´to

bajo reflujo bajo atmósfera de nitrógeno por 3.5 horas. Entonces se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 8: 1 a 4: 1) para dar el compuesto del título (49 mg, 52%).

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.08 (1H, d, J = 1.91 Hz), 8.06 (1H, d, J = 9.54 Hz), 7.76 (2H, d, J = 7.25 Hz), 7.64 (1H, d, J = 7.63 Hz), 7.55-7.41 (5H, m), 7.29 (3H, m), 7.13 (2H, d, J = 4.96 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 8.39, 2.29 Hz), 6.67 (1H, d, J = 1.91 Hz), 4.10 (2H, s), 2.42 (3H, s).

Compuesto 1g-14-1:

4-metil-3-(3-nitrobencil)-7-amino-2-oxo-2H-1-benzopirano



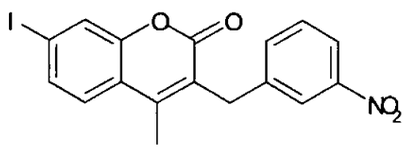
Se agregaron 2.5 mL de ácido clorhídrico 2N a una mezcla del compuesto 1g-13-1 (6.2 g) en THF (50 mL), y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Se agregó además una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, y la extracción se realizó con cloruro de metileno. Después de destilar el solvente, se obtubo un producto (3.9 g, 96%) por solidificación usando una mezclad de hexano y acetato de etilo (2:1).

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.05 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 6.49 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.63 Hz), 7.56 (1H, t, J = 7.63 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.78 Hz), 6.58 (1H, d, J = 8.39 Hz), 6.42 (1H, s), 6.06 (2H, s), 4.02 (2H, s), 2.36 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 311.35 (M + 1).

Compuesto 1g-15-1:

4-metil-3-(3-nitrobencil)-7-yodo-2-oxo-2H-1-benzopirano

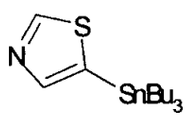


A una mezcla del compuesto 1g-14-1 (620 mg, 0.064 mmol), 0.013 mL de ácido sulfúrico concentrato y 0.13 mL de agua, se le agregó una solución acuosa (0.013 mL) de $NaNO_2$ (4.6 mg, 0.068 mmol) a 0°C durante un período de 1 hora. Entonces se agregó por gotas una solución acuosa (0.09 mL) de yoduro de potasio (32 mg, 0.192 mmol) a 0°C por un período de 30 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Entonces se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2: 1) para dar el compuesto del título (25 mg, 92%).

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.08 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 6.49 Hz), 7.72 (1H, d, J = .53 Hz), 7.65 (2H, dd, J = 8.39, 1.91 Hz), 7.46 (1H, t, J = 7.63 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.39 Hz), 4.14 (2H, s), 2.48 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI−) m/z: 420.43 (M − 1).

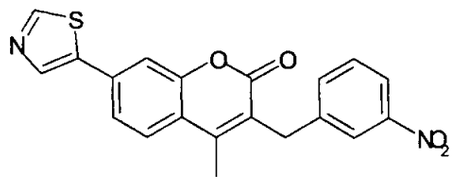
5-tributilestaniltiazol



Se agregó por gotas una solución en hexano de n-BuLi (4.14 mL, 10 mmol) a una solución en tetrahidrofurano anhidro de 5-bromotiazol (0.46 mL, 5.0 mmol) a −78°C bajo atmósfera de nitrógeno durante un período de 30 minutos, y la mezcla se agitó por 1 hora. Entonces se agregó por gotas una solución de n-Bu_3SnCl (1.41 mL, 5.0 mmol) en THF durante un período de 30 minutos a −78°C, y después de agitar por 2 horas, se elevó la temperatura de la mezcla a ambiente y se agitó por otra hora. Se agregaron tres gotas de solución de HCl 1N, y la capa orgánica se extrajo de la capa acuosa dos veces con 10 mL de éter. El solvente fue destilado para dar el compuesto del título (650 mg, 35 mL).

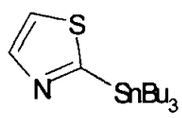
RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.09 (1H, s), 7.88 (1H, s), 1.61-0.87(27H, m).
MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 376.07 (M + 1).

Compuesto 1g-16-1:
4-metil-3-(3-nitrobencil)-7-(tiazol-5-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano



Se mezclaron el compuesto 1g-15-1 (150 mg, 0.36 mmol), 5-tributilestaniltiazol (173 mg, 0.46 mmol), bicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (6.5 mg, 0.009 mmol), tri(2-furil)fosfina (4.3 mg, 0.02 mmol) y acetonitrilo (4.5 mL), y la mezcla se calentó bajo reflujo bajo atmósfera de argón durante la noche. Entonces se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2: 1; cloruro de metileno: hexano: acetato de etilo = 1: 1: 1) para dar el compuesto del título (126 mg, 70%).
RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.84 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.39 Hz), 7.68 (2H, t, J = 6.87 Hz), 7.54 (2H, m), 7.47 (1H, t, J = 7.63 Hz), 4.17 (2H, s), 2.53 Hz (3H, s).
MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 397.04 (M + 1).

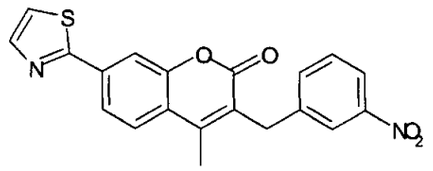
2-tributilestaniltiazol



A una mezcla de 2-bromotiazol (4.6 mL, 50 mmol) y éter anhidro (50 mL), se le agregó una solución de n-BuLi hexano (22 mL, 55 mmol) por gotas a −70°C bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó por 30 minutos. Entonces se agregó una solución de n-Bu_3SnCl (14 mL, 50 mmol) en éter (20

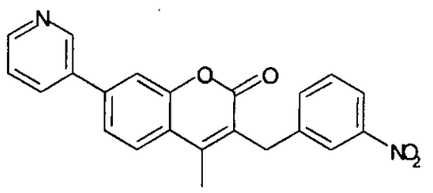
mL) a −70°C, y después de agitación por 4 horas, se elevó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó por otra hora. Después de agregar agua (50 mL), la capa orgánica se extrajo tres veces con éter (50 mL), y el solvente fue destilado. Entonces se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 20: 1) para dar el compuesto del título (17 g, 90%).
RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.17 (1H, d, J = 3.05 Hz), 7.54 (1H, d, J = 3.05 Hz), 1.65-1.55 (6H, m), 1.38-1.19(12H, m), 0.89 (9H, t, J = 7.25 Hz).

Compuesto 1g-17-1:
4-metil-3-(3-nitrobencil)-7-(tiazol-2-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-16-1, excepto que se usó 2-tributilestaniltiazol en lugar de 5-tributilestaniltiazol.
RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.12 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 8.01 Hz), 7.94 (3H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.01 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.63 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.01 Hz), 7.44 (1H, d, J = 3.43 Hz), 4.18 (2H, s), 2.54 (3H, s).
MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 397.04 (M + 1).

Compuesto 1g-18-1:
4-metil-3-(3-nitrobencil)-7-(piridin-3-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano



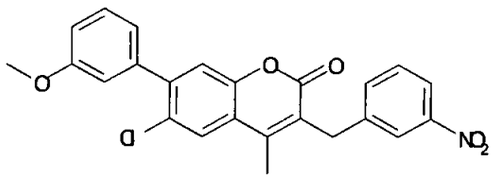
El compuesto 2-oxo-2H-3-(3-nitrobencil)-4-metil-1-benzopiran-7-il éster del ácido trifluorosulfónico (compuesto 1g-1e-1) se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 1e-0-1 en lugar del compuesto 1e-0-5, y que se usó anhídrido trifluorosulfónico en lugar de cloruro de dimetilcarbamoilo.

El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-11-3, excepto que se usó el compuesto 1g-1e-1 en lugar del compuesto 1g-1e-3, y que se usó ácido piridin-3-borónico en lugar de ácido tiofen-3-borónico.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.91 (1H, d, J = 1.91 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 4.58, 1.53 Hz), 8.11 (1H, s), 8.08 (1H, dd, J = 8.77, 1.91 Hz), 7.92 (1H, dt, J = 8.01, 2.29 Hz), 7.78-7.42 (6H, m), 4.19 (2H, s), 2.56 (3H, s).

Compuesto 1g-19-3:

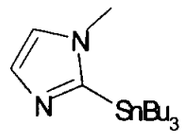
4-metil-3-(3-nitrobencil)-6-cloro-7-(3-metoxifenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-11-3, excepto que se usó ácido 3-fenoxiborónico en lugar de ácido tiofen-3-borónico.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.09 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 6.49 Hz), 7.74 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 7.63 Hz), 7.49 (1H, t, J = 8.01 Hz), 7.39 (1H, t, J = 8.77 Hz), 7.35 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J = 7.63, 1.14 Hz), 6.99-6.97 (2H, m), 4.18 (2H, s), 3.86 (3H, s), 2.52 (3H, s).

1-metil-2-tributilestanil-1H-imidazol

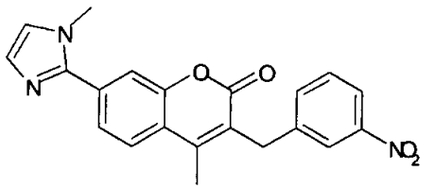


Se agregó n-BuLi (7.6 mL, 18.9 mmol) por gotas a −10°C bajo atmósfera de nitrógeno durante un período de 30 minutos a una solución de tetrahidrofurano anhidro (20 mL) de 1-metil-1H-imidazol (1.6 mL, 18.8 mmol), y la mezcla se agitó por 2.5 horas. Luego, se agregó una solución en tetrahidrofurano (12 mL) de Bu_3SnCl (5.1 mL, 18.8 mmol) por gotas durante un período de una hora a −78°C, y luego la mezcla se elevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El compuesto del título (5.48 g, 79%) se obtuvo por destilación al vacío (140-142°C, 0.5 mmHg).

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.20 (1H, s), 7.01 (1H, s), 3.68 (3H, s), 1.56 (6H, m), 1.37-1.15(12H, m), 0.88 (9H, t, J = 7.2 Hz).

Compuesto 1g-20-1:

4-metil-3-(3-nitrobencil)-7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano

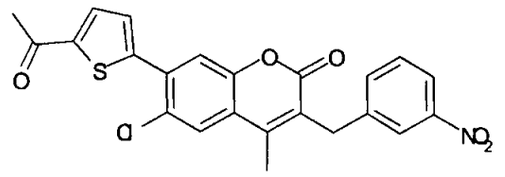


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-16-1, excepto que se usó 1-metil-2-tributilestanil-1H-imidazol en lugar de 5-tributilestaniltiazol.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.10 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 8.01 Hz), 7.74 (2H, s), 7.67 (1H, d, J = 7.25 Hz), 7.58 (1H, s), 7.47 (1H, t, J = 7.63 Hz), 7.18 (1H, d, J = 1.14 Hz), 7.04 (1H, d, J = 0.76 Hz), 4.19 (2H, s), 3.85 (3H, s), 2.55 (3H, s).

Compuesto 1g-21-3:

4-metil-3-(3-nitrobencil)-6-cloro-7-(5-acetiltiofen-2-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano

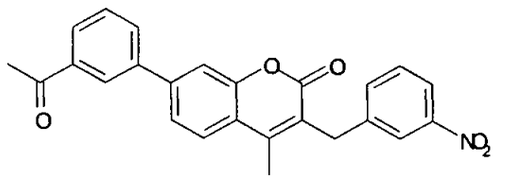


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-11-3, excepto que se usó ácido 5-acetiltiofen-2-borónico en lugar de ácido tiofen-3-borónico.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.15-8.05 (3H, m), 8.02 (1H, d, J = 4.19 Hz), 7.83 (1H, s), 7.72 (2H, dd,), 7.60 (1H, t), 4.16 (2H, s), 2.60 (3H, s), 2.54 (3H, s).

Compuesto 1g-22-1:

4-metil-3-(3-nitrobencil)-7-(3-acetilfenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano



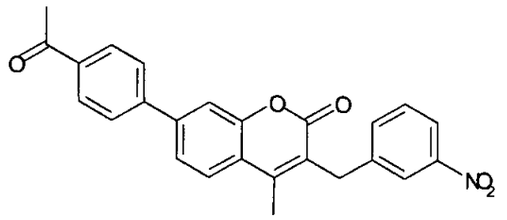
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-11-3, excepto que se usó el compuesto 1g-1e-1 en lugar del compuesto 1g-1e-3, y que se usó ácido 3-acetilfenilborónico en lugar de ácido tiofen-3-borónico.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.23 (1H, t), 8.05 (2H, m), 7.88 (1H, d, J = 7.63 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.63 Hz), 7.75 (1H, d=1.49 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.01 Hz), 7.61 (3H, m), 7.45 (1H, t), 4.22 (2H, s), 2.65 (3H, s), 2.46 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 414.08 (M + 1).

Compuesto 1g-23-1:

4-metil-3-(3-nitrobencil)-7-(4-acetilfenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano



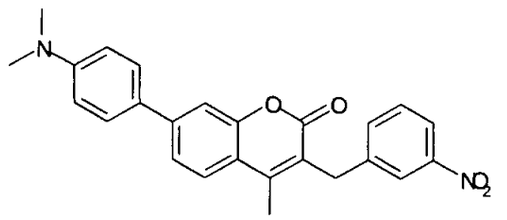
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-11-3, excepto que se usó el compuesto 1g-1e-1 en lugar del compuesto 1g-1e-3, y que se usó ácido 4-acetilofenilborónico en lugar de ácido tiofen-3-borónico.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.01 (4H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.77 Hz), 7.64 (4H, m), 7.45 (1H, t), 6.85 (1H, d, J = 8.39 Hz), 4.22 (2H, s), 2.65 (3H, s), 2.46 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 414.08 (M + 1).

Compuesto 1g-28-1:

4-metil-3-(3-nitrobencil)-7-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano

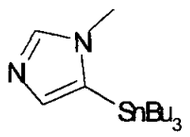


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-11-3, excepto que se usó el compuesto 1g-1e-1 en lugar del compuesto 1g-1e-3, y que se usó ácido 4-N,N-dimetilaminofenilborónico en lugar de ácido tiofen-3-borónico.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.11 (2H, t, d, J = 8.77 Hz), 7.53 (7H, m), 6.78 (2H, d, J = 8.77 Hz), 4.22 (2H, s), 3.10 (6H, s), 2.52 (3H, s).

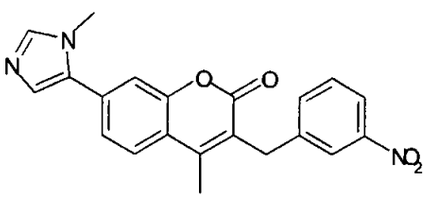
MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 415.25 (M + 1).

1-metil-5-tributilestanil-1H-imidazol



A una solución en tetrahidrofurano deshidratado (10 mL) de 1-metilimidazol (1.6 mL, 18.8 mmol), se le agregó por gotas una mezcla de n-BuLi (18 mL, 45 mmol) y TMEDA (6.7 mL, 44.6 mmol) a −20°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitación por 30 minutos, la mezcla se elevó hasta temperatura ambiente y se agitó por otra hora. Después de enfriar de nuevo hasta −20°C, se agregó por gotas una solución de n-Bu_3SnCl (12.5 mL, 46.4 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) a esto, la mezcla se elevó hasta temperatura ambiente y se agitó por 17 horas. La reacción fue terminada con agua (15 mL), y luego se realizó la extracción dos veces con acetato de etilo (20 mL). La mezcla fue entonces purificada mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 96: 4) para dar el compuesto del título (2.2 g, 32%).
RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.61 (1H, s), 7.02 (1H, s), 3.67 (3H, s), 1.48-1.56 (6H, m), 1.29-1.37 (6H, m), 1.09 (6H, t, J = 8.4 Hz), 0.89 (9H, t, J = 7.2 Hz).
MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 372.99 (M + 2).

Compuesto 1g-32-1:
4-metil-3-(3-nitrobencil)-7-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano



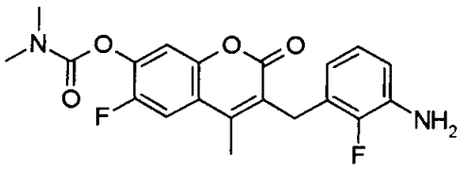
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-16-1, excepto que se usó 1-metil-5-tributilestanil-1H-imidazol en lugar de 5-tributilestanilotiazol.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.08 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.70 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.47 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.38 (2H, m), 7.26 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.18 (2H, s), 3.76 (3H, s), 2.53 (3H, s).

[0174] Compuesto 1h-1-5:

2-oxo-2H-3-(2-fluoro-3-aminobencil)-4-metil-6-fluoro-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 34]



Se agregó cloruro de estaño(II) dihidrato (923 mg, 4.09 mmol) a una solución de etanol/ acetato de etilo (relación en volumen de 1:1, 50 mL) del compuesto 1g-1-5 (342.5 mg, 0.819 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C por 3 horas. Se agregó acetato de etilo a la solución de reacción, y la capa orgánica se lavó con solución de carbonato de sodio y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida para dar el compuesto del título (311.3 mg, 98%) como un sólido blanco.

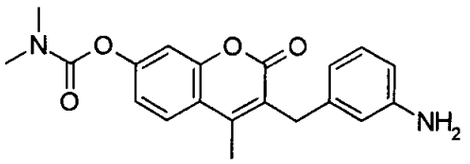
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.41 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.09 (3H, s), 4.08 (2H, s), 6.21-6.26 (1H, m), 6.58-6.75 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 11.2 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 389 (M + H).

[0175] Compuesto 1h-1-1:

2-oxo-2H-3-(3-aminobencil)-4-metil-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 35]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1-1 en lugar del compuesto 1g-1-5.

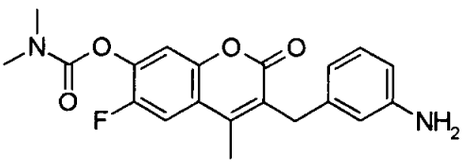
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.42 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.60 (2H, brs), 3.97 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J = 2.0, 7.7 Hz), 6.58 (1H, s), 6.64 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.02-7.12 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.9 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 352 (M + H).

[0176] Compuesto 1h-1-2:

2-oxo-2H-3-(3-aminobencil)-4-metil-6-fluoro-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 36]



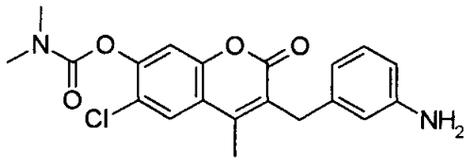
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1-2 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.95 (2H, s), 6.54-6.60 (2H, m), 7.00 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.29 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.64 (1H, d, J = 11.1 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 371 (M + H).

[0177] Compuesto 1h-1-3:
2-oxo-2H-3-(3-aminobencil)-4-metil-6-cloro-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

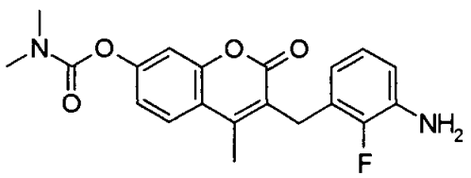
[Formula Química 37]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1-3 en lugar del compuesto 1g-1-5.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.40 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.96 (2H, s), 6.45-6.65 (3H, m), 7.05 (1H, dd, J = 7.7 Hz), 7.25 (1H, s), 7.64 (1H, s).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 387 (M + H).

[0178] Compuesto 1h-1-4:
2-oxo-2H-3-(2-fluoro-3-aminobencil)-4-metil-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 38]

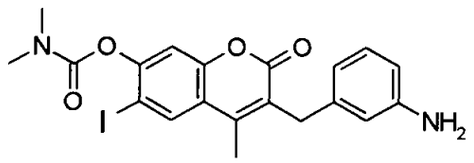


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1-4 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.93 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.91 (2H, s), 5.07 (2H, brs), 6.22 (1H, brt, J = 7.3 Hz), 6.55-6.75 (2H, m), 7.17 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.24 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.7 Hz).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 371 (M + 1H).

[0179] Compuesto 1h-1-7:
2-oxo-2H-3-(3-aminobencil)-4-metil-6-yodo-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

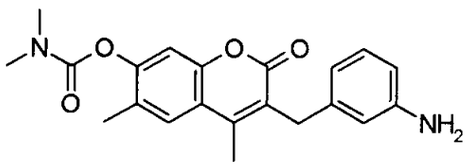
[Formula Química 39]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1-7 en lugar del compuesto 1g-1-5.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.43 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.83 (2H, s), 4.96 (2H, brs), 6.35-6.38 (3H, m), 6.89 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.37 (1H, s), 8.22 (1H, s).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 479 (M + H).

[0180] Compuesto 1h-1-8:
2-oxo-2H-3-(3-aminobencil)-4-metil-6-metil-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 40]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1-8 en lugar del compuesto 1g-1-5.

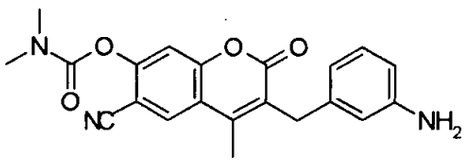
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.22 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.83 (2H, s), 4.96 (2H, brs), 6.35-6.38 (3H, m), 6.90 (1H, dd, J = 8.1, 8.1 Hz), 7.21 (1H, s), 7.73 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 367 (M + H).

[0181] Compuesto 1h-1-9:

2-oxo-2H-3-(3-aminobencil)-4-metil-6-ciano-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 41]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1-9 en lugar del compuesto 1g-1-5.

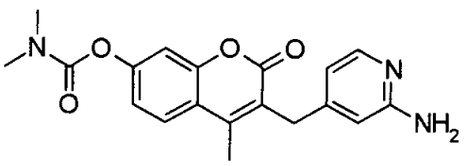
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.46 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.84 (2H, s), 4.96 (2H, brs), 6.36-6.38 (3H, m), 6.90 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 7.59 (1H, s), 8.44 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 378 (M + H).

[0182] Compuesto 1h-1-10:

2-oxo-2H-3-(2-aminopiridin-4-ilmetil)-4-metil-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 42]



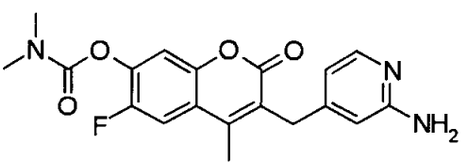
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 5d-0-10 en lugar del compuesto 1e-0-5.

RMN ^{1}H (300 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.42 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.82 (2H, s), 5.75 (2H, brs), 6.19 (1H, s), 6.37 (1H, dd, J = 1.52, 5.34 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.28, 8.77 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.28 Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.34 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.77 Hz).

[0183] Compuesto 1h-1-11:

2-oxo-2H-3-(2-aminopiridin-4-ilmetil)-4-metil-6-fluoro-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 43]



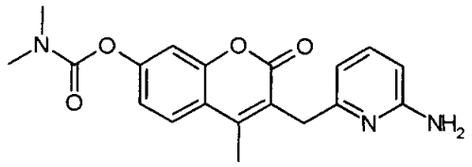
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 5d-0-11 en lugar del compuesto 1e-0-5.

RMN ^{1}H (300 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.41 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.82 (2H, s), 5.75 (2H, brs), 6.19 (1H, s), 6.37 (1H, d, J = 4.95 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.24 Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.72 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.53 Hz).

[0184] Compuesto 1h-1-13:

3-(6-aminopiridin-2-ilmetil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 44]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 5d-0-13 en lugar del compuesto 1e-0-5.

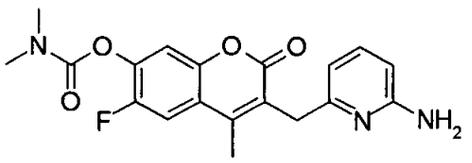
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.42 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.07 (2H, d), 3.88 (2H, s), 5.79 (2H, brs), 6.23 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.30 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.15-7.26 (3H, m), 7.83 (1H, d, J = 10.8 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 354 (M + H).

[0185] Compuesto 1h-1-14:

3-(6-aminopiridin-2-ilmetil)-6-fluoro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 45]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 5d-0-14 en lugar del compuesto 1e-0-5.

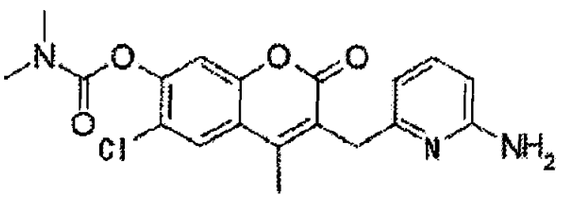
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.45 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.09 (3H, s), 4.04 (2H, s), 6.31 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.15-7.40 (3H, m).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 372 (M + H).

[0186] Compuesto 1h-1-15:

3-(6-aminopiridin-2-ilmetil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 46]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 5d-0-15 en lugar del compuesto 1e-0-5.

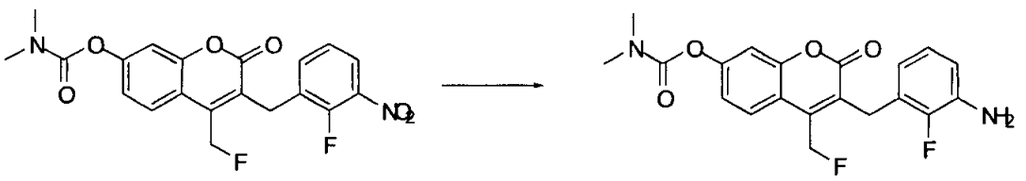
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.46 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.04 (2H, s), 6.31 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.55 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.20-7.35 (2H, m), 7.66 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 388 (M + H).

[0187] Compuesto 1h-1-4F:

3-(3-amino-2-fluorobencil)-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopirano-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 47]



Se agregó acetato de etilo (2.0 mL) a 4-fluorometil-3-(2-fluoro-3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico (20.5 mg) (6c-1-4), y se añadió cloruro de estaño(II) dihidrato (60 mg) a la suspensión resultante mientras se agitaba a temperatura ambiente. La suspensión se calentó bajo reflujo por 1.5 horas, y después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, se agregó hidrógeno carbonato de sodio

saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción de capa orgánica resultante se lavó con solución salina saturada, y la capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente fue entonces destilado bajo presión reducida para dar el compuesto del título (19.5 mg).

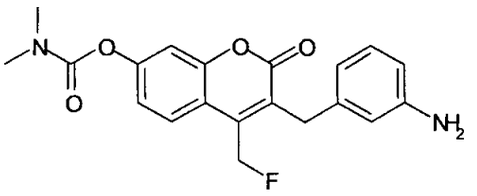
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.03 (3H, s), 3.13 (3H, s), 4.09 (2H, s), 5.66 (2H, d, J = 46.8 Hz), 6.62 (1H, brt, 7.9 Hz), 6.65 (1H, td, J = 7.9, 1.0 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 7.9, 1.0 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 389 (M + H).

[0188] Compuesto 1h-1-1F:

3-(3-aminobencil)-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 48]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-4F, excepto que se usó el compuesto 6c-1-1 en lugar del compuesto 6c-1-4.

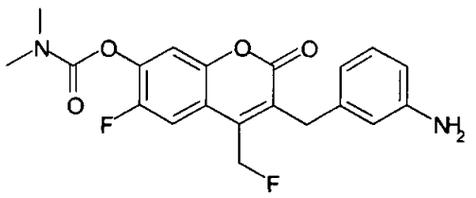
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.93 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.98 (2H, brs), 5.81 (2H, d, J = 46.3 Hz), 6.29-6.43 (3H, m), 6.91 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.7, 2.3 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 371 (M + H).

[0189] Compuesto 1h-1-2F:

3-(3-aminobencil)-6-fluoro-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 49]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-4F, excepto que se usó el compuesto 6c-1-2 en lugar del compuesto 6c-1-4.

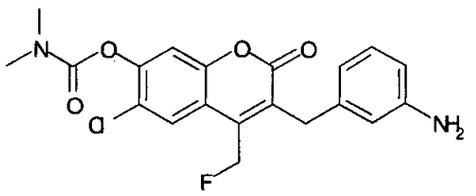
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.04 (3H, s), 3.15 (3H, s), 4.03 (2H, brs), 5.59 (2H, d, J = 47.0 Hz), 6.50-6.60 (3H, m), 7.01-7.10 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.54 (2H, 1H, dd, J = 10.5, 1.8 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 389 (M + H).

[0190] Compuesto 1h-1-3F:

6-cloro-4-fluorometil-3-(3-aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

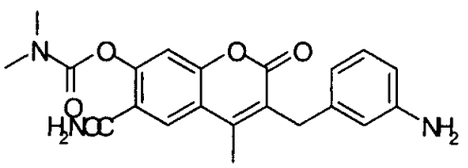
[Formula Química 50]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-4F, excepto que se usó el compuesto 6c-1-3 en lugar del compuesto 6c-1-4.

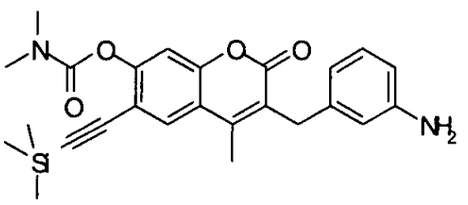
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8.04 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.90 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.36 (m, 3H), 5.84 (d, J = 46.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.95 (s, 3H).
ESIMS m/z: 405 (M + H).

Compuesto 1h-1-38:
3-(3-aminobencil)-6-carbamoil-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1-38 en lugar del compuesto 1g-1-5.
RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.47 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.85 (2H, s), 4.97 (2H, s), 6.35-6.38 (3H, m), 6.90 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.28 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.98 (1H, s).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 396 (M + H).

Compuesto 1h-1-39:
3-(3-aminobencil)-4-metil-2-oxo-6-trimetilsilaniletinil-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



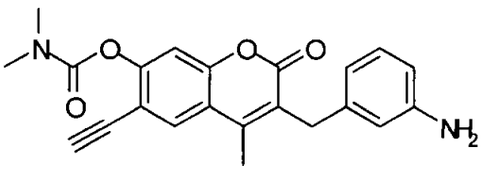
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1-39 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 0.23 (9H, s), 2.44 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.82 (2H, s), 4.96 (2H, s), 6.12-6.15 (3H, m), 6.66 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.14 (1H, s), 7.68 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 449 (M + H).

Compuesto 1h-1-40:

3-(3-aminobencil)-6-etinil-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



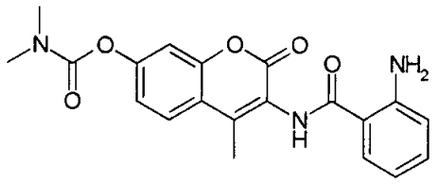
Se agregó TBAF (1.0 M en 0.245 mL de THF) a una solución del compuesto 1g-1-39 (100 mg, 0.223 mmol) en THF (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción fue entonces concentrada bajo presión reducida para dar un producto crudo, el cual fue entonces purificado mediante cromatografía de columna para dar el compuesto del título (77 mg, 92%).

RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.83 (2H, s), 4.45 (1H, s), 4.97 (1H, brs), 6.35-6.38 (3H, m), 6.96 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.38 (1H, s), 7.97 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 377 (M + H).

Compuesto 1h-1-59:

3-(2-aminobenzoilamino)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



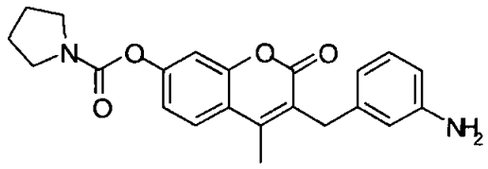
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1-59 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.63 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.76 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.75 (d, 1H. J = 8.2 Hz), 6.58 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 6.50 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

ESIMS m/z: 382 (M + H).

Compuesto 1h-1d-1:

3-(3-aminobencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano-7-il éster del ácido pirrolidin-1-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1d-1 en lugar del compuesto 1g-1-5.

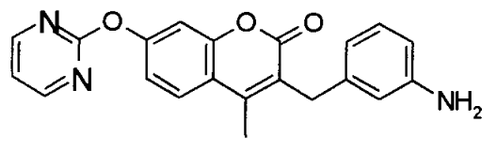
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 1.90-2.04 (4H, m), 2.42 (3H, s), 3.50 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.56-3.61 (4H, m), 3.97 (2H, s), 6.49-6.66 (3H, m), 7.05 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.09-7.17 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 7.4 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 379 (M + H).

[0191] Compuesto 1h-2-1

4-metil-3-(3-aminobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 51]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-2-1 en lugar del compuesto 1g-1-5.

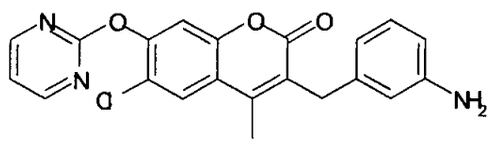
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.45 (3H, s), 3.60 (1H, brs), 3.99 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J = 2.0, 7.6 Hz), 6.57 (1H, s), 6.64 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.11 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 2.3, 8.7 Hz), 7.23 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.59 (2H, d, J = 4.8 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 360 (M + H).

[0192] Compuesto 1h-2-3:

4-metil-3-(3-aminobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 52]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-2-3 en lugar del compuesto 1g-1-5.

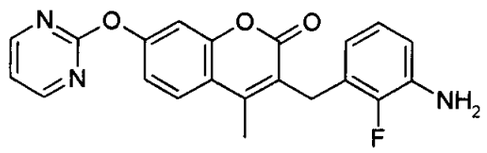
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.42 (3H, s), 4.00 (2H, s), 6.52 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.55 (1H, brs), 6.63 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.04 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.10 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.26 (1H, s), 7.72 (1H, s), 8.60 (2H, d, J = 4.8 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 394 (M + H).

[0193] Compuesto 1h-2-4:

4-metil-3-(2-fluoro-3-aminobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 53]



(Esquema de síntesis 1)

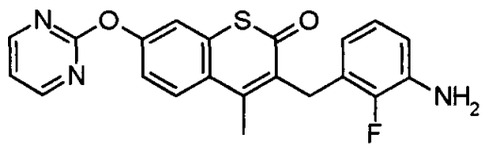
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-2-4 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.45 (3H, s), 3.93 (2H, s), 5.08 (2H, br.s), 6.25 (1H, ddd, J = 7.2, 1.7 Hz, JHF = 7.2 Hz), 6.61 (1H, ddd, J = 8.2, 1.7 Hz, JHF = 8.2 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 8.2, 7.2 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.34 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.68 (2H, d, J = 4.8 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 378 (M + H).

Compuesto 1h-2-4S2:

3-{2-fluoro-3-aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzotiopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-4S2 en lugar del compuesto 4a-0-4.

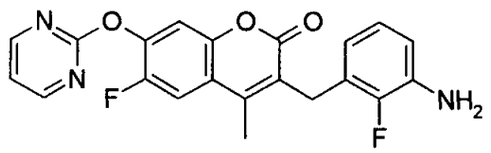
RMN-^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 4.02 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.11 (1H, dd, J = 7.0 Hz, JHF = 7.0 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 8.5 Hz, JHF = 8.5 Hz), 6.71 (1H, dd, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.9,2.3 Hz), 7.31-7.42 (2H, m), 7.61-7.64 (1H, m), 8.67-8.71 (2H, m).

El pico de CH_3 se superpuso con el pico de DMSO.

ESI (LC-MS modo positivo) m/z: 394 (M + H).

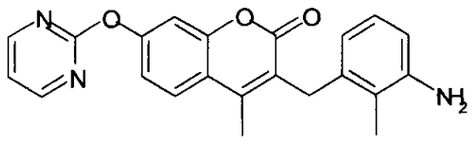
[0194] Compuesto 1h-2-5:
2-oxo-2H-3-(2-fluoro-3-aminobencil)-4-metil-6-fluoro-7-(pirimidin-2-iloxi)-1-benzopirano

[Formula Química 54]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-2-4, excepto que se usó el compuesto 4a-0-5 en lugar del compuesto 1e-0-4.
RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2.39 (3H, s), 4.03 (2H, s), 6.29-6.43 (1H, m), 6.69-6.78 (2H, m), 7.28-7.39 (3H, m), 7.68-7.72 (1H, m), 7.98 (1H, m).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 396 (M + H).

Compuesto 1h-2-6:
4-metil-3-(2-metil-3-aminobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

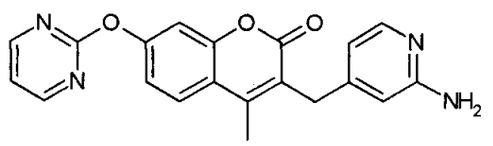


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 4a-0-6 en lugar del compuesto 4a-0-4.
RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.61 (2H, d, J = 5.0 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 7.12 (1H, t, J = 4.8 Hz), 6.88 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.59 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.32 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.02 (2H, s), 3.73-3.63 (2H, br), 2.35 (3H, s), 2.22 (3H, s).
MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 373.97 (M + H).

[0195] Compuesto 1h-2-10:

4-metil-3-(2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 55]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-2-4, excepto que se usó el compuesto 5d-0-10 en lugar del compuesto 1e-0-4.

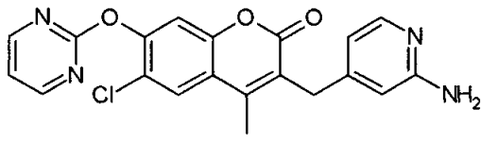
RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2.36 (3H, s), 3.85 (2H, s), 6.32 (1H, brs), 6.42 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.10-7.20 (3H, m), 7.66 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.52 (2H, d, J = 4.9 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 361 (M + H).

[0196] Compuesto 1h-2-12:

4-metil-3-(2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 56]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-2-4, excepto que se usó el compuesto 5d-0-12 en lugar del compuesto 1e-0-4.

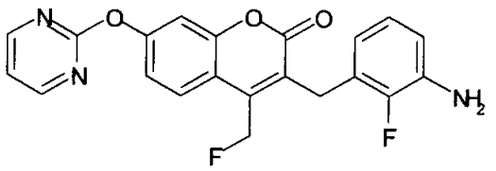
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.42 (3H, s), 3.96 (2H, s), 6.35 (1H, brs), 6.53 (1H, d, J = 6.5 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 4.9 Hz), 7.31 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 6.5 Hz), 8.59 (2H, d, J = 4.9 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 395 (M + H).

[0197] Compuesto 1h-2-4F:

3-(3-amino-2-fluorobencil)-4-fluorometil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 57]



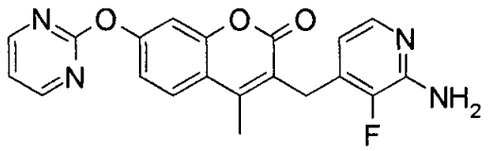
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 6c-2-4 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8.68 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.94 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (td, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 46.2 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.00 (s, 2H).

ESIMS m/z: 396 (M + H).

Compuesto 1h-2-16:

3-(3-fluoro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

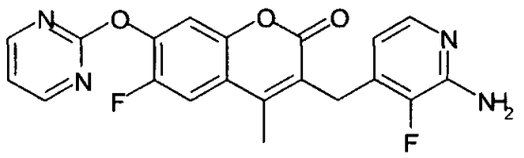


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-16 en lugar del compuesto 4a-0-4.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.45-2.55 (3H, m), 3.94 (2H, s), 6.12 (2H, brs), 6.28 (1H, dd, J = 4.7 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.6 Hz, J = 2.1 Hz), 7.34

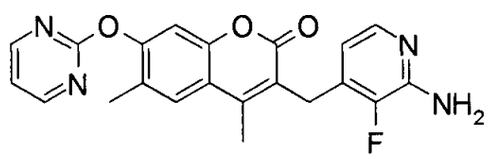
(1H, dd, J = 4.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.58 (1H, d, J = 4.7 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.68 (2H, d, J = 4.7 Hz).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 479 (M + H).

Compuesto 1h-2-17:
3-(2-amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-6-fluoro-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-17 en lugar del compuesto 4a-0-4.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.45 (3H, s), 3.94 (2H, s), 6.13 (2H, s), 6.28 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.38 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.65 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.92 (1H, d, J = 11.5 Hz), 7.91 (1H, d, J = 11.5 Hz), 8.70 (2H, d, J = 4.8 Hz).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 397 (M + H).

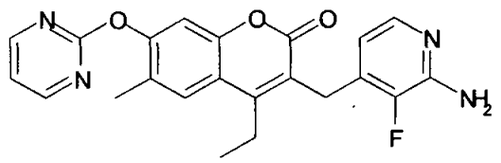
Compuesto 1h-2-19:
3-(3-fluoro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-4-metil-6-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-19 en lugar del compuesto 4a-0-4.

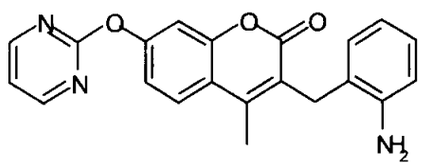
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.15 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.93 (2H, s), 6.10 (2H, brs), 6.27 (1H, dd, J = 5.1 Hz), 7.31 (1H, t, J = 4.7 Hz), 7.58 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.82 (1H, s), 8.66 (2H, d, J = 8.66 Hz).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 393 (M + H).

Compuesto 1h-2-19Me:
3-(2-amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4-etil-6-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-19Me en lugar del compuesto 4a-0-4.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 1.06 (3H, brt, J = 7.4 Hz), 2.16 (3H, s), 2.89 (2H, brq, J = 7.4 Hz), 3.91 (2H, s), 6.12 (2H, s), 6.26 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.28-7.37 (3H, m), 7.58 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.83 (1H, s), 8.67 (2H, d, J = 4.8 Hz).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 407 (M + H).

Compuesto 1h-2-45:
4-metil-3-(2-aminobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

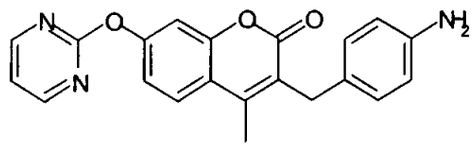


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 4a-0-45 en lugar del compuesto 4a-0-4.

RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.59 (2H, d, J = 4.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.3, 8.8 Hz), 7.11 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.03 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.97 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.69 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.92 (2H, s), 2.49 (3H, s).

Compuesto 1h-2-46:

4-metil-3-(4-aminobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



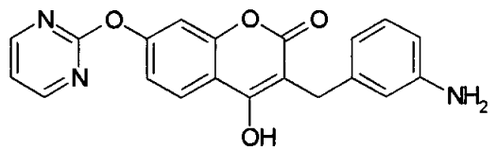
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 4a-0-46 en lugar del compuesto 4a-0-4.

RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.59 (2H, d, J = 5.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 2.3, 8.8 Hz), 7.10 (1H, t, J = 5.0 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.61 (2H, d, J = 8.4 Hz), 5.30 (2H, s), 3.95 (2H, s), 2.45 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 359.99 (M + H).

Compuesto 1h-2-47:

3-(3-aminobencil)-4-hidroxi-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



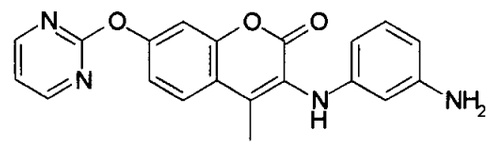
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-2-47 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.54 (d, 2H, J = 4.9 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 4H), 7.02 (m, 1H), 3.89 (s, 2H).

ESIMS m/z: 362 (M + H).

Compuesto 1h-2-51:

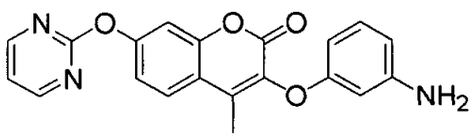
3-(3-aminofenilamino)-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 4a-0-51 en lugar del compuesto 4a-0-4.
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.69 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.33 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 7.29-7.24 (m, 2H), 6.80 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 6.00 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.26 (s, 3H).
ESIMS m/z: 361 (M + H).

Compuesto 1h-2-52:

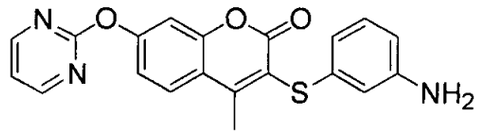
3-(3-aminofenoxi)-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-52 en lugar del compuesto 4a-0-4.
RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.61 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz), 7.12 (1H, m), 7.06 (1H, m), 6.38 (1H, m), 6.33 (2H, m), 3.69 (2H, s), 2.40 (3H, s).
MS (ESI+) m/z: 361.99 (M + H).

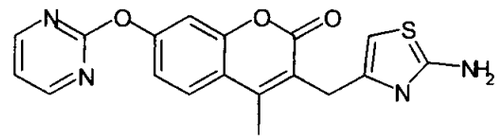
Compuesto 1h-2-53:

3-(3-aminofeniltioxi)-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



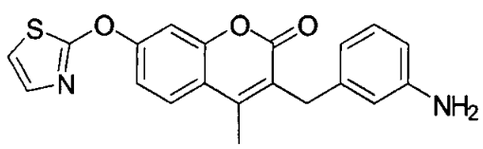
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-53 en lugar del compuesto 4a-0-4.
RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.61 (2H, d, J = 4.6 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J = 2.3, 8.8 Hz), 7.13 (1H, m), 7.04 (1H, m), 6.64 (1H, m), 6.57 (1H, m), 6.50 (1H, m), 3.66 (2H, bs), 2.76 (3H, s).
MS (ESI+) m/z: 377.98 (M + H).

Compuesto 1h-2-74:
3-(2-Aminotiazol-4-ilmetil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título fue sintetizado usando el compuesto 5d-0-74 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2).
RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), DMSO-d6) δ (ppm): 8.68 (2H, d, J = 4.5 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.35-7.31 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 6.83 (2H, s), 6.10 (1H, s), 3.79 (2H, s), 2.47 (3H, s).

[0198] Compuesto 1h-3-1:
4-metil-3-(3-aminobencil)-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano
[Formula Química 58]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-3-1 en lugar del compuesto 1g-1-5.

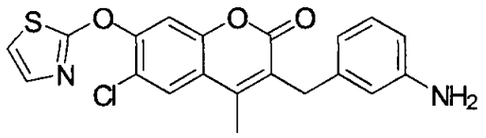
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.46 (3H, s), 4.00 (2H, s), 6.50-6.67 (3H, m), 6.92 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.21-7.33 (3H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.9 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 365 (M + H).

[0199] Compuesto 1h-3-3:

4-metil-3-(3-aminobencil)-7-(tiazol-2-iloxi)-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 59]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-3-3 en lugar del compuesto 1g-1-5.

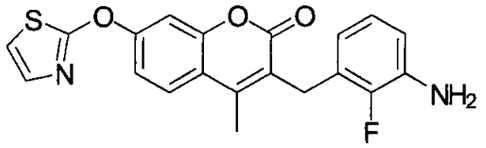
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.45 (3H, s), 3.83 (2H, s), 4.96 (2H, brs), 6.35-6.37 (3H, m), 6.86-6.92 (1H, m), 7.28 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.32 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.73 (1H, s), 8.09 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 399 (M + H).

[0200] Compuesto 1h-3-4:

4-metil-3-(2-fluoro-3-aminobencil)-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 60]



(Esquema de síntesis 1)

El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-3-4 en lugar del compuesto 1g-1-5.

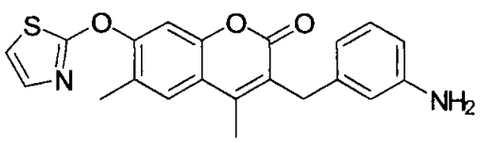
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 3.92 (2H, s), 6.24 (1H, ddd, J = 1.5, 7.0 Hz, JHF = 7.0 Hz), 6.61 (1H, ddd, J = 1.5, 8.3 Hz, JHF = 8.3 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 7.0, 8.3 Hz), 7.34-7.38 (4H, m), 7.49 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.9 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 383 (M + H).

[0201] Compuesto 1h-3-8:

4-metil-3-(3-aminobencil)-7-(tiazol-2-iloxi)-6-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 61]



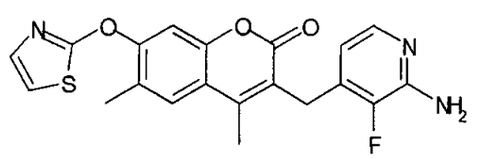
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-3-8 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.27 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.84 (2H, s), 4.97 (2H, s), 6.33-6.40 (3H, m), 6.90 (1H, dd, J = 8.2, 8.2 Hz), 7.27-7.31 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.84 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 379 (M + H).

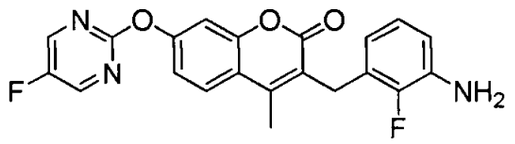
Compuesto 1h-3-19:

3-(2-amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,6-dimetil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



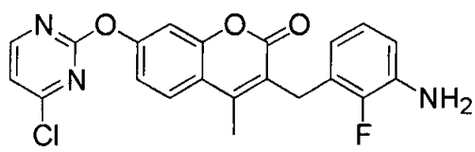
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-19 en lugar del compuesto 4a-0-4.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 7.87 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.45 (1H, s), 7.35-7.25 (2H, m), 6.27 (1H, dd, J = 4.8 Hz), 6.10 (2H, brs), 3.93 (2H, s), 2.46 (3H, s), 2.28 (3H, s).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 398 (M + H).

Compuesto 1h-2a-4:
3-{2-fluoro-3-aminobencil}-4-metil-7-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó 2-cloro-5-fluoropirimidina en lugar de 2-bromopirimidina.
RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.44 (2H, s), 7.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 2.3, 8.8 Hz), 6.81 (1H, m), 6.63 (1H, m), 6.55 (1H, m), 4.06 (2H, s), 3.70 (2H, s), 2.44 (3H, s).
MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 395.85 (M + H).

Compuesto 1h-2b-4:
3-{2-fluoro-3-aminobencil}-4-metil-7-(4-cloropirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



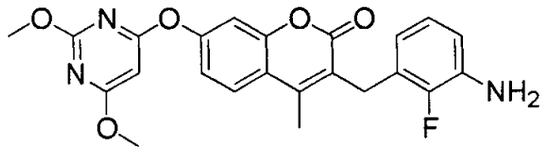
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó 2,4-dicloropirimidina en lugar de 2-bromopirimidina.

RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.51 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 2.3, 8.8 Hz), 6.92 (1H, d, J = 5.7 Hz), 6.82 (1H, m), 6.64 (1H, m), 6.57 (1H, m), 4.07 (2H, s), 3.71 (2H, s), 2.46 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 411.75 (M), 413.80 (M + 2).

Compuesto 1h-5-4:

3-{2-fluoro-3-aminobencil}-4-metil-7-(2,4-dimetoxipirimidin-6-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



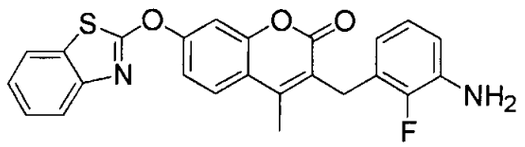
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó 6-cloro-2,4-dimetoxipirimidine en lugar de 2-bromopirimidina.

RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.64 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 2.3, 8.8 Hz), 6.81 (1H, m), 6.64 (1H, m), 6.57 (1H, m), 5.86 (1H, s), 4.05 (2H, s), 3.97 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.70 (2H, brs), 2.44 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 438.06 (M + H).

Compuesto 1h-3a-4:

3-(2-fluoro-3-aminobencil)-4-metil-7-(benzotiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



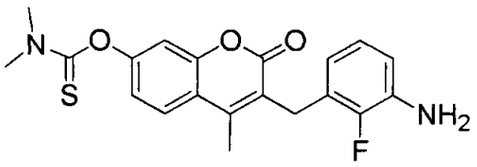
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-3-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó 2-clorobenzotiazol en lugar de 2-bromotiazol.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz) $CDCl_3$ δ (ppm): 7.72 (3H, m), 7.47 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.42 (1H, m), 7.32 (2H, m), 6.82 (1H, m), 6.64 (1H, m), 6.57 (1H, m), 4.07 (2H, s), 3.70 (2H, s), 2.45 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 433.00 (M + H).

Compuesto 1h-1a-4:

4-metil-3-(2-fluoro-3-aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetiltiocarbámico



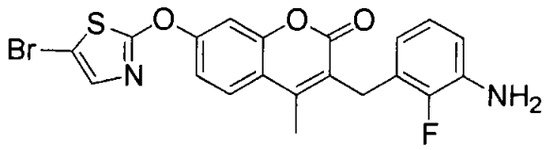
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-3-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó cloruro de dimetiltiocarbamoilo en lugar de 2-bromotiazol.

RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.64 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.06 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J = 2.3, 8.0 Hz), 6.81 (1H, m), 6.63 (1H, m), 6.55 (1H, m), 4.05 (2H, s), 3.70 (2H, s), 3.47 (3H, s), 3.38 (3H, s), 2.43 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 387.04 (M + H).

Compuesto 1h-3b-4:

3-(2-fluoro-3-aminobencil)-4-metil-7-(5-bromotiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



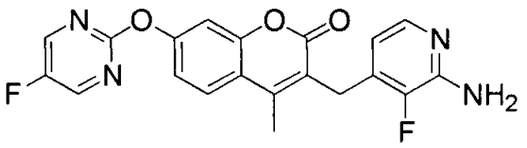
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-3-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó 2,5-dibromotiazol en lugar de 2-bromotiazol.

RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 2.7, 9.7 Hz), 7.19 (1H, s), 6.81 (1H, m), 6.63 (1H, m), 6.55 (1H, m), 4.05 (2H, s), 3.70 (2H, s), 2.43 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 460.67 (M), 462.75 (M + 2).

Compuesto 1h-2a-16:

4-metil-3-(3-fluoro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



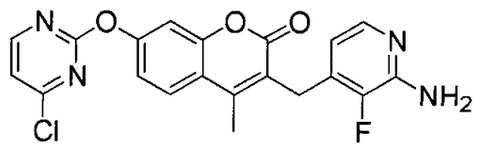
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-16 en lugar del compuesto 4a-0-4, y que se usó 2-cloro-5-fluoropirimidina en lugar de 2-bromopirimidina.

RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.44 (2H, s), 7.71 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 1.9, 8.4 Hz), 6.50 (1H, m), 4.55 (2H, brs), 4.05 (2H, s), 2.43 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 396.98 (M + H).

Compuesto 1h-2b-16:

4-metil-3-(3-fluoro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-(4-cloropirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



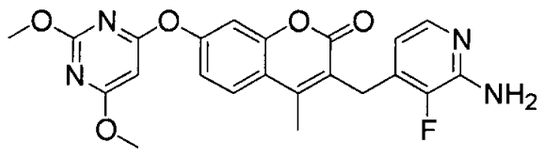
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-16 en lugar del compuesto 4a-0-4, y que se usó 2,4-dicloropirimidina en lugar de 2-bromopirimidina.

RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.52 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.71 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 1.9, 8.4 Hz), 6.93 (1H, d, J = 5.7 Hz), 6.53 (1H, m), 4.57 (2H, brs), 4.06 (2H, s), 2.46 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 412.98 (M), 414.95 (M + 2).

Compuesto 1h-5-16:

4-metil-3-(3-fluoro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-(2,4-dimetoxipirimidin-6-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



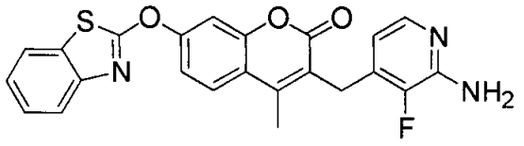
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-16 en lugar del compuesto 4a-0-4, y que se usó 2,4-dimetoxi-6-cloropirimidina en lugar del 2-bromopirimidina.

RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.72 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.17 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 2.3, 8.8 Hz), 6.52 (1H, m), 5.87 (1H, s), 4.57 (2H, brs), 4.04 (2H, s), 3.98 (3H, s), 3.89 (3H, s), 2.44 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 439.02 (M + H).

Compuesto 1h-3a-16:

4-metil-3-(3-fluoro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-(benzotiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



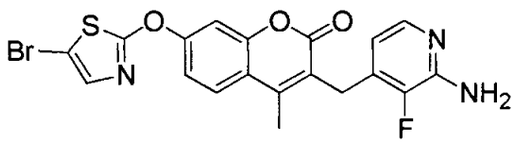
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-16 en lugar del compuesto 4a-0-4, y que se usó 2-clorobenzotiazol en lugar de 2-bromopirimidina.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz) $CDCl_3$ δ (ppm): 7.73 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.43 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 7.33 (1H, m), 6.51 (1H, m), 4.58 (2H, bs), 4.05 (2H, s), 2.46 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 433.96 (M + H).

Compuesto 1h-3b-16:

4-metil-3-(3-fluoro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-(5-bromotiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



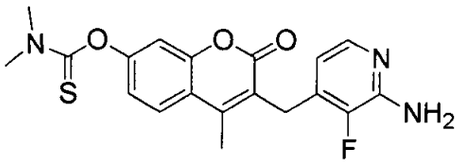
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-16 en lugar del compuesto 4a-0-4, y que se usó 2,5-dibromotiazol en lugar del 2-bromopirimidina.

RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.71 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 7.20 (1H, s), 6.50 (1H, m), 4.56 (2H, s), 4.04 (2H, s), 2.44 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 461.90 (M), 463.90 (M + 2).

Compuesto 1h-1a-16:

2-oxo-2H-3-(2-amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4-metil-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetiltiocarbámico



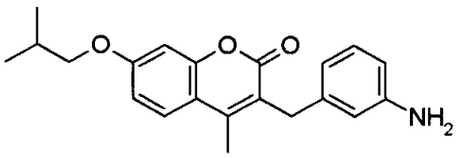
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-16 en lugar del compuesto 4a-0-4, y que se usó cloruro de dimetiltiocarbamoilo en lugar de 2-bromopirimidina.

RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.71 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.08 (1H, s), 7.06 (1H, d, J = 4.6 Hz), 6.50 (1H, m), 4.55 (2H, brs), 4.04 (2H, s), 3.47 (3H, s), 3.38 (3H, s), 2.43 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 388.00 (M + H).

Compuesto 1h-1b-1:

3-(3-aminobencil)-7-isobutoxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



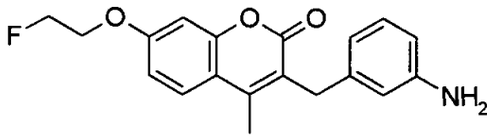
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1b-1 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN-^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0.98 (3H, s), 1.00 (3H, s), 1.95-2.12 (1H, m), 2.39 (3H, s), 3.79 (2H, s), 3.86 (2H, d, J = 6.5 Hz), 4.96 (2H, br.s), 6.32-6.41 (3H, m), 6.82-7.00 (3H, m), 7.72 (1H, d, J = 9.5 Hz).

ESI (LC-MS modo positivo) m/z: 338 (M + H).

Compuesto 1h-1c-1:

3-(3-aminobencil)-7-(2-fluoroetoxi)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



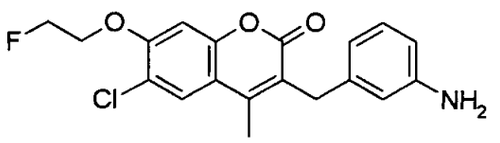
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1c-1 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN-^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.40 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.27-4.32 (1H, m), 4.37-4.45 (1H, m), 4.66-4.71 (1H, m), 4.84-4.89 (1H, m), 4.96 (2H, br.s), 6.32-6.39 (3H, m), 6.90 (1H, dd, J = 8.6, 7.3 Hz), 6.96-7.07 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.6 Hz).

ESI (LC-MS modo positivo) m/z: 328 (M + H).

Compuesto 1h-1c-3:

3-(3-aminobencil)-6-cloro-7-(2-fluoroetoxi)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



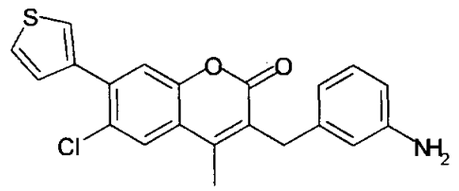
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1c-3 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN-^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.41 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.36-4.43 (1H, m), 4.46-4.54 (1H, m), 4.68-4.75 (1H, m), 4.86-4.93 (1H, m), 4.96 (2H, br.s), 6.32-6.39 (3H, m), 6.90 (1H, dd, J = 8.6, 7.0 Hz), 7.29 (1H, s), 7.90 (1H, s).

ESI (LC-MS modo positivo) m/z: 362 (M + H).

Compuesto 1h-11-3:

4-metil-3-(3-aminobencil)-7-(tiofen-3-il)-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopirano

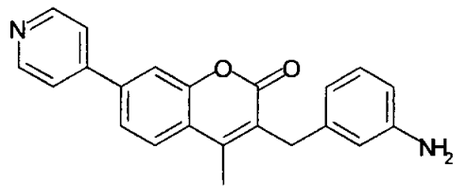


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-11-3 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.68 (1H, s), 7.57((1H, dd, J = 3.05, 1.14 Hz), 7.34-7.39 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J = 3.82, 1.14 Hz), 7.06 (1H, t, J = 8.01 Hz), 6.64 (1H, d, J = 8.01 Hz), 6.60 (1H, s), 6.53 (1H, dd, J = 7.63, 1.53 Hz), 3.99 (2H, s), 2.44 (3H, s), 2.27 (2H, br).

Compuesto 1h-12-1:

4-metil-3-(3-aminobencil)-7-(piridin-4-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano



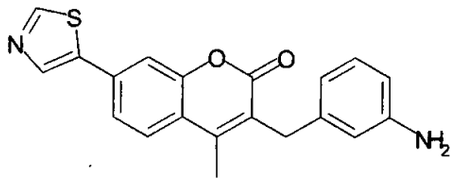
Se agregaron 2 mL de una mezcla de MeOH y H_2O (9:1), zinc metálico (81 mg, 1.2 mmol) y cloruro de amonio (20 mg, 1.6 mmol) al compuesto 1g-12-1 (23 mg, 0.062 mmol), y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por dos días. Entonces fue purificada mediante cromatografía de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 30: 1) para dar el compuesto del título (15 mg, 73%).

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.72 (2H, d, J = 6.10 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.01 Hz), 7.59-7.53 (4H, m), 7.06 (1H, t, J = 7.63 Hz), 6.66 (1H, d, J = 7.63 Hz), 6.62 (1H, s), 6.53 (1H, dd, J = 7.63, 2.29 Hz), 4.01 (2H, s), 2.49 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 343.40 (M + 1).

Compuesto 1h-16-1:

4-metil-3-(3-aminobencil)-7-(tiazol-5-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano

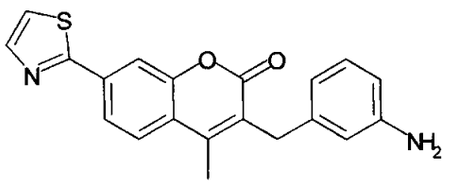


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-16-1 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.82 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 8.01 Hz), 7.52 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.39 Hz), 7.09 (1H, t, J = 7.63 Hz), 6.66 (1H, d, J = 7.63 Hz), 6.62 (1H, s), 6.53 (1H, d, J = 7.63 Hz), 3.99 (2H, s), 2.46 (3H, s).

Compuesto 1h-17-1:

4-metil-3-(3-aminobencil)-7-(tiazol-2-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano

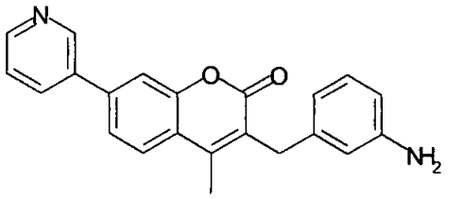


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-17-1 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.02 (1H, d, J = 3.05 Hz), 7.94 (2H, s), 7.91 (1H, d, J = 3.43 Hz), 7.90 (1H, s), 6.91 (1H, t, J = 8.01 Hz), 6.40-6.36 (3H, m), 4.95 (2H, s), 3.86 (2H, s), 2.47 (3H, s).

Compuesto 1h-18-1:

4-metil-3-(3-aminobencil)-7-(piridin-3-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano



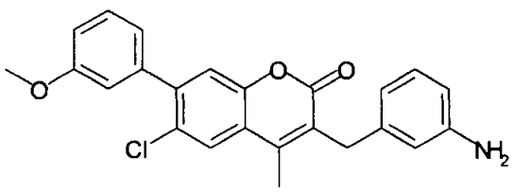
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-12-1, excepto que se usó el compuesto 1g-18-1 en lugar del compuesto 1g-12-1.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.89 (1H, d, J = 1.91 Hz), 8.66 (1H, dd, J = 4.96, 1.53 Hz), 7.92 (1H, dt, J = 8.01, 1.91 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.01 Hz), 7.54-7.51 (2H, m), 7.42 (1H, dd, J = 7.63, 0.30 Hz), 7.06 (1H, t, J = 8.01 Hz), 6.66 (1H, d, J = 8.01 Hz), 6.62 (1H, s), 6.52 (1H, dd, J = 8.01, 1.91 Hz), 4.01 (2H, s), 2.49 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 343.27 (M + 1).

Compuesto 1h-19-3:

4-metil-3-(3-aminobencil)-6-cloro-7-(3-metoxifenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano

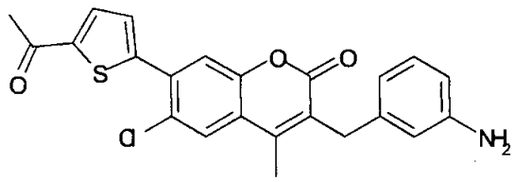


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-19-3 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.69 (1H, s), 7.38 (1H, t, J = 7.63 Hz), 7.32 (1H, s), 7.09-6.96 (4H, m), 6.64 (1H, d, J = 7.25 Hz), 6.60 (1H, s), 6.52 (1H, dd, J = 8.01, 2.29 Hz), 3.99 (2H, s), 3.87 (3H, s), 3.62 (2H, bs), 2.46 (3H, s).

Compuesto 1h-21-3:

4-metil-3-(3-aminobencil)-6-cloro-7-(5-acetiltiofen-2-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano



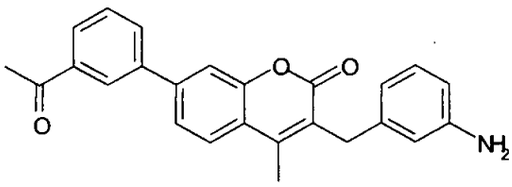
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-21-3 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.79 (2H, d, J = 4.96 Hz), 8.17 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.46 (1H, t), 7.13 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 7.63 Hz), 4.06 (2H, s), 2.60 (3H, s), 2.41 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 424.09 (M + H).

Compuesto 1h-22-1:

4-metil-3-(3-aminobencil)-7-(3-acetilfenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano



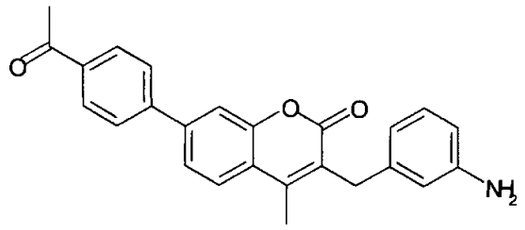
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-12-1, excepto que se usó el compuesto 1g-22-1 en lugar del compuesto 1g-12-1.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.23 (1H, t), 8.05 (1H, d, J = 8.01 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.39 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.53 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.01 Hz), 7.65 (2H, t), 6.91 (1H, t), 6.43 (3H, m), 4.98 (2H, s), 3.85 (2H, s), 2.71 (3H, s), 2.50 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 384.35 (M + 1).

Compuesto 1h-23-1:

4-metil-3-(3-aminobencil)-7-(4-acetilfenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano

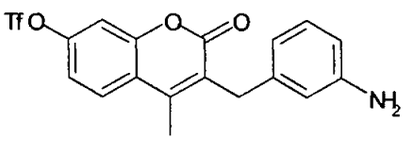


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-12-1, excepto que se usó el compuesto 1g-23-1 en lugar del compuesto 1g-12-1.

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 413.27 (M + Na).

Compuesto 1h-1e-1:

4-metil-3-(3-aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido trifluorometanosulfónico



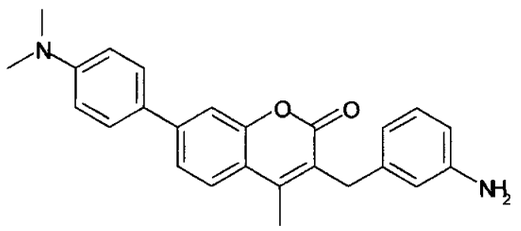
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-12-1, excepto que se usó el compuesto 1g-1e-1 en lugar del compuesto 1g-12-1.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.67 (1H, d, J = 8.77 Hz), 7.22 (2H, m), 7.05 (1H, t), 6.59 (3H, t, d, J = 8.39 Hz), 5.29 (1H, s), 4.02 (2H, s), 2.46 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 414.10 (M + 1).

Compuesto 1g-28-1:

4-metil-3-(3-aminobencil)-7-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano



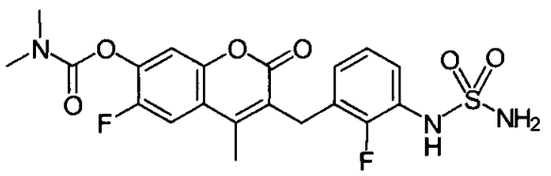
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-12-1, excepto que se usó el compuesto 1g-28-1 en lugar del compuesto 1g-12-1.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.65 (5H, m), 6.63 (2H, d, J = 8.77 Hz), 6.65 (2H, s, d, J = 8.39 Hz), 6.53 (2H, dd, J = 8.6 Hz), 4.02 (2H, s), 3.64 (2H, bs), 3.15 (6H, s), 2.43 (3H, s).

[0202] Compuesto 1j-1-5-1:

3-{2-fluoro-3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-fluoro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 62]



Se agregó ácido fórmico (754 μL, 10.0 mmol) a clorosulfonil isocianato (1.74 mL, 20.0 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Entonces se agregó ciclorometano (10 mL) a esto, y la mezcla se agitó adicionalmente por 2 horas. Esta solución (3.71 mL) fue añadida a una solución del compuesto 1h-1-5 (2.88 g, 7.42 mmol) y piridina (1.21 mL, 15 mmol) en diclorometano (50 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Entonces se adicionó acetato de etilo a la solución de reacción, y la solución se lavó con solución de carbonado de sodio y solución salina saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente fue destilado bajo presión reducida. El residuo resultante fue

purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (680 mg, 20%).

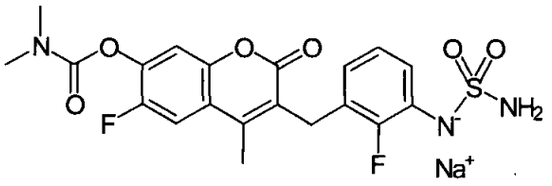
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.42 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.97 (2H, s), 6.84 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.10 (2H, brs), 7.33 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 11.4 Hz), 9.12 (1H, brs).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 468 (M + 2H − Na).

[0203] Compuesto 1j-1-5-1Na:

Sal sódica del 3-{2-fluoro-3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-fluoro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 63]



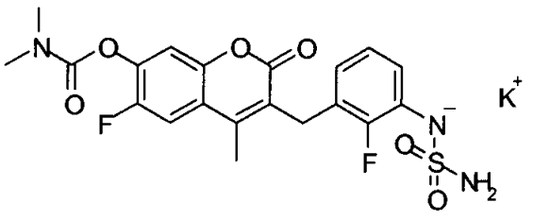
Un equivalente de solución en de hidróxido de sodio se agregó por gotas a temperatura ambiente a una mezcla del compuesto 1j-1-5-1 y cloruro de metileno. Treinta minutos después, el solvente fue destilado para dar el compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.39 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.88 (2H, s), 5.43 (1H, brs), 6.21 (1H, m), 6.67 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 11.2 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 468 (M + 2H − Na).

Compuesto 1j-1-5-1K:

Sal de potasio del 3-{2-fluoro-3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-fluoro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó KOH en lugar de NaOH.

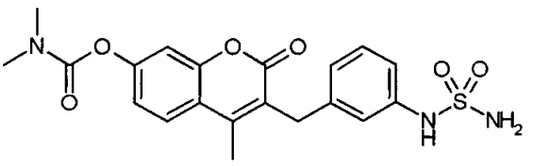
RMN ^{1}H (CD_3OD) δ (ppm): 7.67 (1.0H, d, J = 11.0 Hz), 7.40-7.25 (2H, m), 6.88 (1.0H, t, J = 7.9 Hz), 6.64 (1.0H, t, J = 7.9 Hz), 4.04 (2.0H, s), 3.15 (3H, s), 3.03 (3H, s), 2.44 (3H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 468 (M + 2H − K).

[0204] Compuesto 1j-1-1-1:

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 64]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-1-1 en lugar del compuesto 1h-1-5.

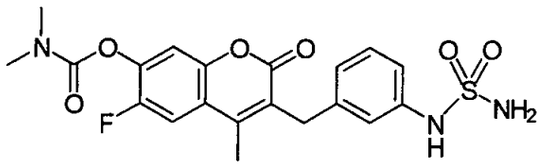
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.43 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.87-7.09 (5H, m), 7.18 (1H, dd, J = 8.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 432 (M + H).

[0205] Compuesto 1j-1-2-1:

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-fluoro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 65]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-1-2 en lugar del compuesto 1h-1-5.

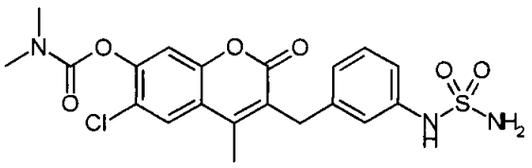
RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2.46 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.15 (3H, s), 4.02 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.06-7.22 (3H, m), 7.27 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 11.1 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 450 (M + H).

[0206] Compuesto 1j-1-3-1:

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 66]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-1-3 en lugar del compuesto 1h-1-5.

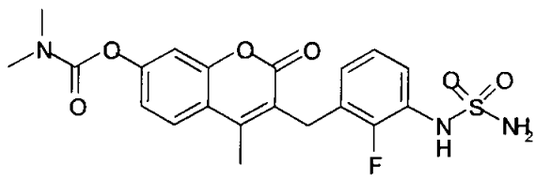
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.42 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.95 (2H, s), 6.80-7.20 (4H, m), 7.25 (1H, s), 7.60 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 466 (M + H).

[0207] Compuesto 1j-1-4-1:

3-(3-aminosulfonilamino-2-fluoro-bencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 67]



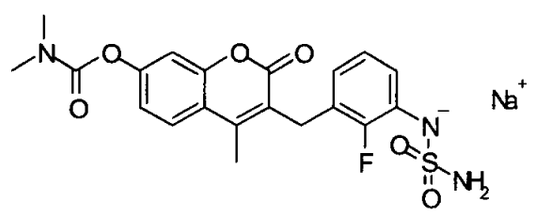
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-1-4 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.97 (2H, s), 6.82 (1H, brt, J = 8.6 Hz), 6.99 (1H, brt, J = 8.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.33 (1H, brt, J = 8.6 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.9 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 450 (M + H).

Compuesto 1j-1-4-1Na:

Sal sódica del 3-{3-(aminosulfonil)amino-2-fluoro-bencil}-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

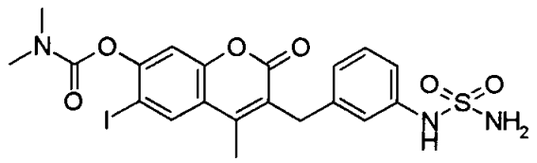


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-4-1 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.41 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.88 (2H, s), 6.18-6.23 (1H, m), 6.67 (1H, dd, J = 7.6, 7.9 Hz), 7.14-7.22 (2H, m), 7.24 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.6 Hz).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 450 (M + 2H − Na).

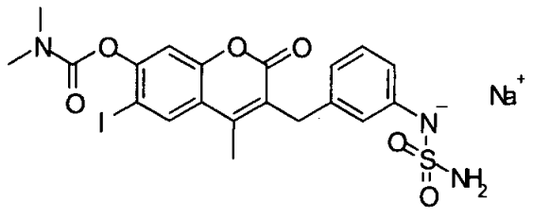
[0208] Compuesto 1j-1-7-1:
3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-yodo-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 68]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-1-7 en lugar del compuesto 1h-1-5.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.45 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.93 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.94 (1H, s), 7.02-7.05 (2H, m), 7.16 (1H, dd, J = 8.1, 8.1 Hz), 7.38 (1H, s), 8.24 (1H, s).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 558 (M + H).

Compuesto 1j-1-7-1Na:
Sal sódica del 3-{3-(sulfamoilamino)bencil}-6-yodo-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



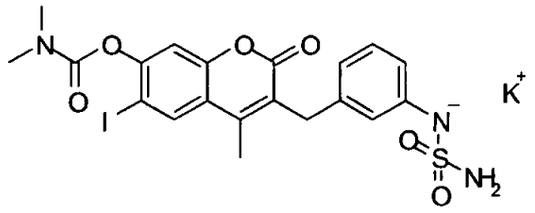
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-7-1 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.83 (2H, s), 6.36 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.68 (1H, s), 6.77 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 7.6, 7.9 Hz), 7.35 (1H, s), 8.20 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 558 (M + 2H − Na).

Compuesto 1j-1-7-1K:

Sal de potasio del 3-{3-(sulfamoilamino)bencil}-6-yodo-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-7-1 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

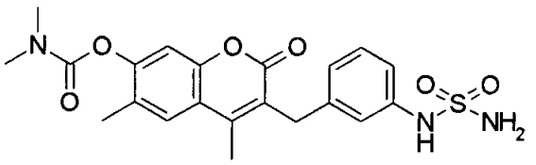
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.45 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.85 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.74 (1H, s), 6.83 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 7.6, 7.8 Hz), 7.36 (1H, s), 8.21 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 558 (M + 2H − K).

[0209] Compuesto 1j-1-8-1:

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-metil-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 69]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-1-8 en lugar del compuesto 1h-1-5.

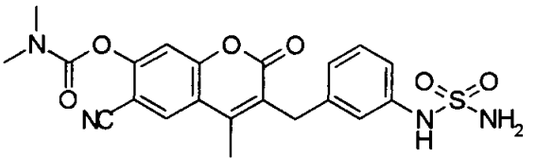
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.22 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.93 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.95 (1H, s), 7.02-7.05 (2H, m), 7.16 (1H, dd, J = 8.1, 8.1 Hz), 7.21 (1H, s), 7.75 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 446 (M + H).

[0210] Compuesto 1j-1-9-1:

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-ciano-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 70]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-1-9 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.97 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.94 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.97 (1H, s), 7.02-7.05 (2H, m), 7.16 (1H, dd, J = 8.1, 8.1 Hz), 7.60 (1H, s), 8.46 (1H, s).

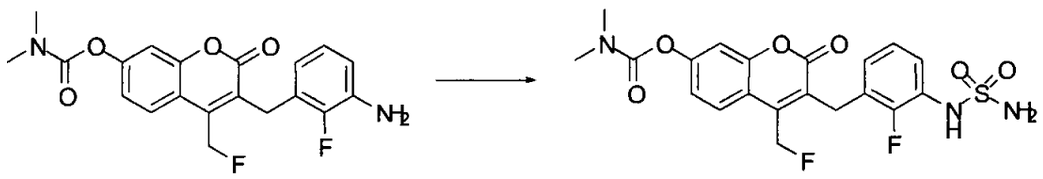
Uno de los picos de CH_3 se superpuso con el pico de DMSO.

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 457 (M + H).

[0211] Compuesto 1j-1-4-1F:

3-(3-aminosulfonilamino-2-fluoro-bencil)-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 71]



Se mezclaron clorosulfonil isocianato (0.150 mL) y ácido fórmico (0.065 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se agregó diclorometano (1.2 mL) a esta mezcla y se disolvió, y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente por 4 horas. Se tomaron 0.060 mL de la solución, y se agregaron a 0 °C a una solución de 3-(3-amino-2-fluorobencil)-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico (compuesto 1h-1-4F) (25.2 mg) en diclorometano (1.0 mL)/ piridina (0.0065 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Entonces se adicionó hidrógeno carbonato de sodio saturado a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El líquido extraído fue lavado con solución salina saturada, y la capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida, y el residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de capa delgada de gel de sílice (aminogel) (diclorometano: metanol = 90: 10) para dar el compuesto del título (12.0 mg).

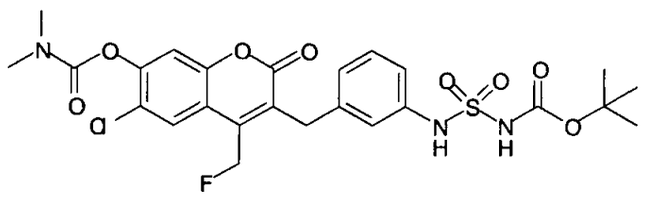
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.93 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.06 (2H, s), 5.84 (2H, d, J = 45.8 Hz), 6.84 (1H, brt, J = 7.7 Hz), 7.01 (1H, brt, J = 7.7 Hz), 7.12 (1H, brs), 7.29-7.40 (2H, m), 7.92 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 9.15 (1H, brs).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 468 (M + H).

[0212] Compuesto 1j-1-3-1F-otro:

3-{3-((tert-butoxicarbonil)aminosulfonil)aminobencil}-6-cloro-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 72]



Se agregaron trietilamina (34 μL, 0.25 mmol) y N-(ter-butoxicarbonil)-N-{4-(dimetilazanioiliden)-1,4-dihidropiridin-1-ilsulfonil}azanida (49 mg, 0.16 mmol) en serie de una solución de 3-(3-aminobencil)-6-cloro-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico (compuesto 1h-1-3F) (33 mg, 0.082 mmol) en diclorometano anhidro (1.0 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue entonces vertida en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Entonces se obtuvo un sólido crudo por concentración al vacío, y se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo: hexano = 1: 2) para dar el compuesto del título (30 mg, 63%) como un polvo blanco.

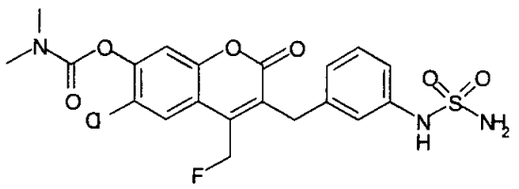
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8.07 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.20-6.80 (m, 6H), 5.86 (d, J = 46.2 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).

ESIMS m/z: 528 (M-tBu + 2H).

[0213] Compuesto 1j-1-3-1F:

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-cloro-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 73]



Se agregó ácido trifluoroacético (0.1 mL) a una solución de 3-{3-((tert-butoxicarboniloxi)aminosulfonil)aminobencil}-6-cloro-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico (compuesto 1j-1-3-1F-otro) (23 mg, 0.039 mmol) en diclorometano anhidro (1.0 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla de reacción fue entonces vertida en hidrógeno carbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Entonces se obtuvo un sólido crudo mediante concentración al vacío, y se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo: hexano = 1: 1) para dar el compuesto del título (19 mg, 100%) como un polvo amarillo pálido.

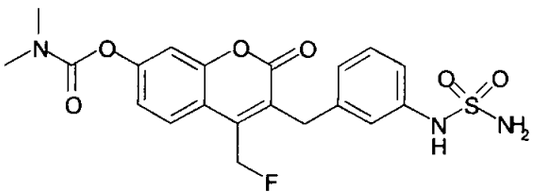
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 9.40(brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (s + d, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 46.2 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.95 (s, 3H).

ESIMS m/z: 484 (M + H).

[0214] Compuesto 1j-1-1-1F:

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 74]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-1-1F en lugar del compuesto 1h-1-5.

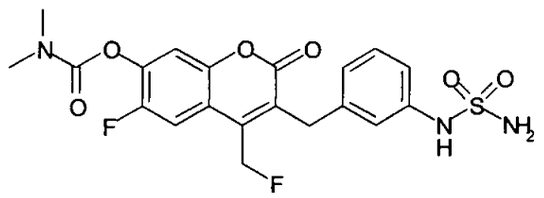
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.93 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.02 (2H, s), 5.83 (2H, d, J = 46.0 Hz), 6.81 (1H, brd, J = 7.4 Hz), 6.96 (1H, brs), 7.05 (3H, m), 7.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 9.39 (1H, brs).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 450 (M + H).

[0215] Compuesto 1j-1-2-1F:

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-fluoro-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 75]



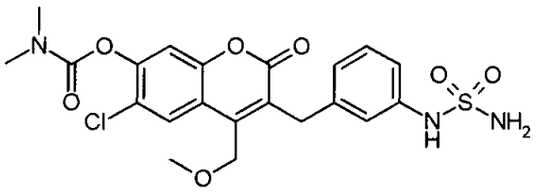
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-1-2F en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.94 (3H, s), 3.09 (3H, s), 4.03 (2H, s), 5.82 (2H, d, J = 46.0 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.96 (1H, s), 7.05 (2H, m), 7.17 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.54 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.89 (1H, d, J = 9.7 Hz), 9.36 (1H, brs).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 468 (M + H).

Compuesto 1j-1-3-1OMe:

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-cloro-4-metoximetil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



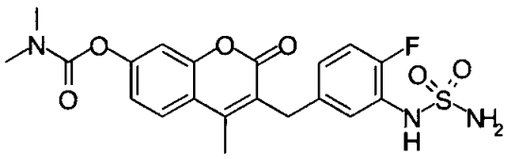
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 7d-1-3OMe en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.38 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.06-6.95 (m, 4H), 6.82 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 4.72 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.95 (s, 3H).

ESIMS m/z: 496 (M + H).

Compuesto 1j-1-36-1:

3-{(3-aminosulfonil)amino-4-fluorobencil}-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



Se agitaron el compuesto 1j-1-1-1 (300 mg, 0.70 mmol) y bis(tetrafluoroborato) de N,N-difluoro-2,2'-bipiridinio (256 mg, 0.70 mmol) en acetonitrilo a 50°C por 10 horas. El compuesto del título se obtuvo por cromatografía de gel de sílice con un solvente mezclado de acetato de etilo y hexano.

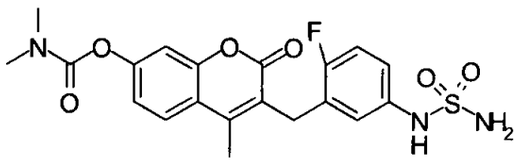
RMN-^{1}H (270 MHz, THF-d_8) δ (ppm): 2.96 (3H, s), 3.08 (3H, s), 4.00 (2H, s), 6.29 (2H, br), 6.96 (2H, m), 7.10 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.30 (1H, br).

Uno de los picos de metilo se superpuso con el pico para el solvente.

ESI (LC-MS modo positivo) m/z: 450 (M + H).

Compuesto 1j-1-37-1:

3-{(3-aminosulfonil)amino-6-fluorobencil}-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



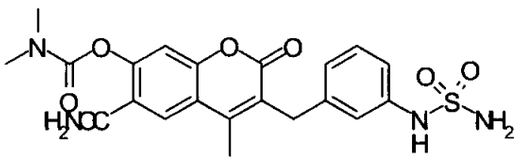
El compuesto del título se obtuvo como una fracción separada de cromatografía de columna de la mezcla de reacción para el compuesto 1j-1-36-1.

RMN-^{1}H (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2.50 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.15 (3H, s), 4.06 (2H, s), 6.99 (2H, m), 7.20 (3H, m), 7.83 (1H, dd, J = 8.6, 0.7 Hz).

ESI (LC-MS modo positivo) m/z: 450 (M + H).

Compuesto 1j-1-38-1:

3-(3-(aminosulfonil)aminobencil)-6-carbamoil-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-1-38 en lugar del compuesto 1h-1-5.

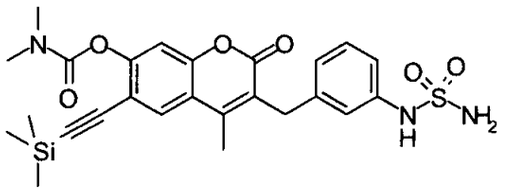
RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.90 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.95 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.95-7.08 (4H, m), 7.17 (1H, dd, J = 7.4, 8.1 Hz), 7.29 (1H, s), 7.50 (1H, brs), 7.81 (1H, brs), 8.00 (1H, s), 9.37 (1H, brs).

El pico de CH_3 se superpuso con el pico de DMSO.

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 475 (M + H).

Compuesto 1j-1-39-1:

3-(3-(aminosulfonil)aminobencil)-4-metil-2-oxo-6-trimetilsilaniletinil-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



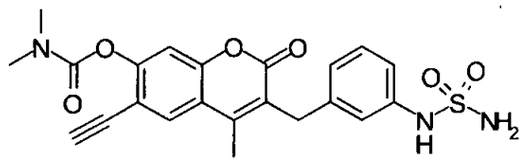
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-1-39 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 0.23 (9H, s), 2.46 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.93 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.93-7.09 (4H, m), 7.16 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.15 (1H, s), 7.70 (1H, s), 9.13 (1H, brs).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 528 (M + H).

Compuesto 1j-1-40-1:

3-(3-(aminosulfonil)aminobencil)-6-etinil-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



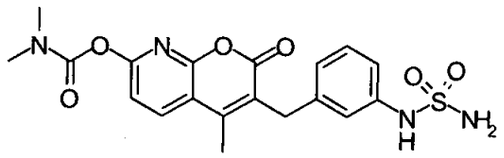
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-1-40 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.46 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.93 (2H, s), 4.45 (1H, s), 6.84 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.96 (1H, s), 6.96-7.12 (3H, m), 7.16 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.38 (1H, s), 7.99 (1H, s), 9.36 (1H, brs).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 456 (M + H).

Compuesto 1j-1-72-1:

3-(3-(aminosulfonil)aminobencil)-4-metil-2-oxo-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



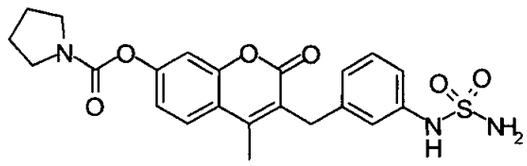
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó 3-(3-aminobencil)-4-metil-2-oxo-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-il éster del ácido dimetilcarbámico (compuesto 1h-1-72) en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.47 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.94 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.90-7.22 (1H, brs), 6.97 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 7.6, 7.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.1 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 433 (M + H).

Compuesto 1j-1d-1-1:

3-(3-(aminosulfonil)aminobencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido pirrolidin-1-carboxílico



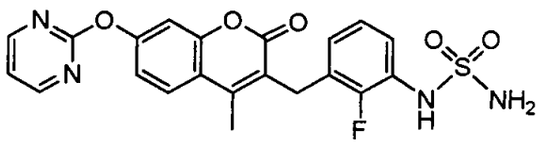
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-1d-1 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 1.84-1.94 (4H, m), 2.46 (3H, s), 3.36 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.52 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.93 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 7.3

Hz), 6.94-7.08 (4H, m), 7.13-7.21 (2H, m), 7.26 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.7 Hz).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 458 (M + H).

[0216] Compuesto 1j-2-4-1:
3-{2-fluoro-3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

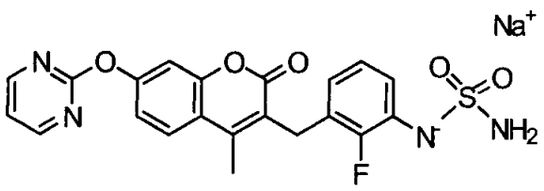
[Formula Química 76]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-2-4 en lugar del compuesto 1h-1-5.
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.46 (3H, s), 3.99 (2H, s), 6.80-6.88 (1H, m), 6.97-7.05 (1H, m), 7.06 (2H, br.s), 7.28 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.30-7.38 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.69 (2H, d, J = 4.9 Hz), 9.13 (1H, br.s).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 457 (M + H).

[0217] Compuesto 1j-2-4-1Na:
Sal sódica del 3-{2-fluoro-3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 77]



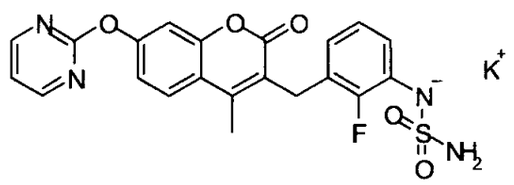
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-2-4-1 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.43 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.12-6.21 (1H, m), 6.60-6.70 (1H, m), 7.13-7.29 (2H, m), 7.33 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.69 (2H, d, J = 4.8 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 457 (M + 2H − Na).

Compuesto 1j-2-4-1K:

Sal de potasio de 3-(3-sulfamoilamino-2-fluorobencil)-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-2-4-1 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar del NaOH.

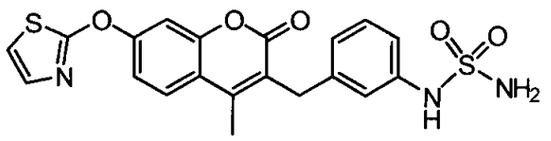
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 3.91 (2H, s), 6.27-6.32 (1H, m), 6.73 (1H, dd, J = 7.7, 7.9 Hz), 7.18-7.27 (2H, m), 7.33 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.89(1H, d, J = 8.9 Hz), 8.69 (1H, d, J = 4.8 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 457 (M + 2H − K).

[0218] Compuesto 1j-3-1-1:

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 78]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-3-1 en lugar del compuesto 1h-1-5.

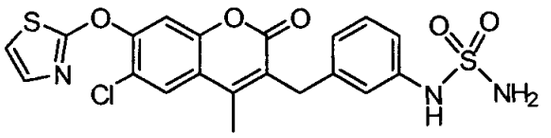
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.49 (3H, s), 4.04 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.04-7.09 (3H, m), 7.11-7.14 (1H, m), 7.22-7.31 (3H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.9 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 444 (M + H).

[0219] Compuesto 1j-3-3-1:

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 79]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-3-3 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 3.95 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.97 (1H, s), 7.02-7.05 (2H, m), 7.17 (1H, dd, J = 6.9, 6.9 Hz), 7.29 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.34 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.75 (1H, s), 8.12 (1H, s).

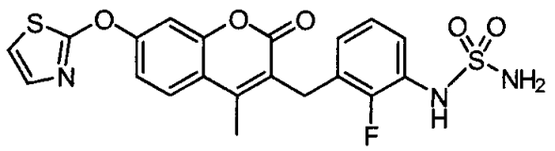
Uno de los picos de CH_3 se superpuso con el pico de DMSO.

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 478 (M + H).

[0220] Compuesto 1j-3-4-1:

3-{2-fluoro-3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 80]



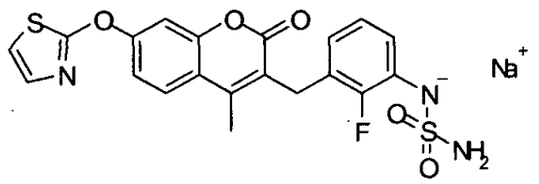
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-3-4 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.46 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.82-6.87 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.10 (1H, brs), 7.31-7.39 (4H, m), 7.49 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.9 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 462 (M + H).

Compuesto 1j-3-4-1Na:

Sal sódica de 3-(3-sulfamoilamino-2-fluorobencil)-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



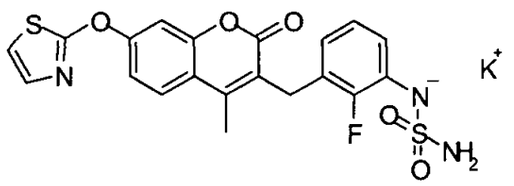
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-3-4-1 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.42 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.20-6.25 (1H, m), 6.68 (1H, dd, J = 7.9, 8.1 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.2, 8.4 Hz), 7.33-7.37 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.9 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 462 (M + 2H − Na).

Compuesto 1j-3-4-1K:

Sal de potasio de 3-(3-sulfamoilamino-2-fluorobencil)-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-3-4-1 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

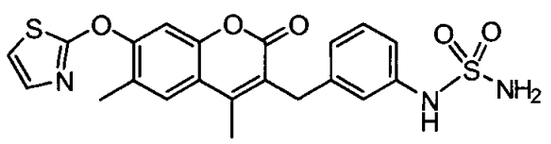
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 3.92 (2H, s), 6.39-6.45 (1H, m), 6.79 (1H, dd, J = 7.1, 8.1 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 7.9, 8.1 Hz), 7.34-7.38 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.9 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 462 (M + 2H − K).

[0221] Compuesto 1j-3-8-1:

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-6-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 81]



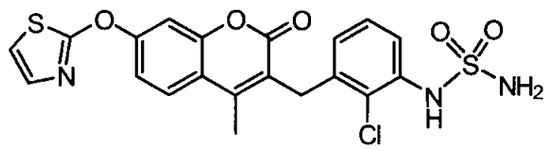
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-3-8 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.26 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.93 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.93-7.10 (3H, m), 7.16 (1H, dd, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.26-7.30 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.85 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 458 (M + H).

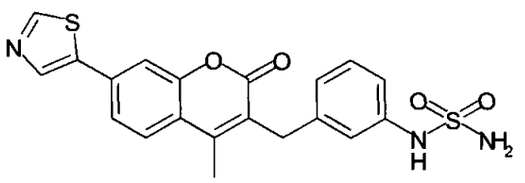
[0222] Compuesto 1j-3-6-1:
3-{2-cloro-3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 82]



A la síntesis del compuesto 1j-3-4-1, se sintetizó el compuesto del título como un subproducto del mismo.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.39 (3H, s), 4.03 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.12-7.20 (3H, m), 7.35-7.44 (4H, m), 7.52 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.96 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.66 (1H, s).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 478 (M + H).

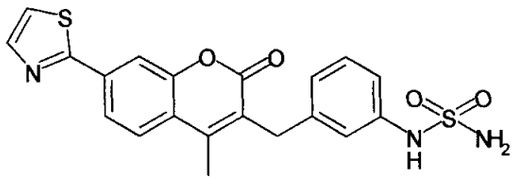
Compuesto 1j-16-1-1:
4-metil-3-(3-(aminosulfonil)aminobencil)-7-(tiazol-5-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-16-1 en lugar del compuesto 1h-1-5.
RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.17 (1H, s), 8.53 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 8.39 Hz), 7.79 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J = 8.39, 1.91 Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.63 Hz), 7.03 (1H, d, J = 9.54 Hz), 6.99 (1H, s), 6.84 (1H, d, J = 7.63 Hz), 3.95 (2H, s), 2.47 (3H, s).
MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 450.02 (M + Na).

Compuesto 1j-17-1-1:

4-metil-3-(3-(aminosulfonil)aminobencil)-7-(tiazol-2-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano



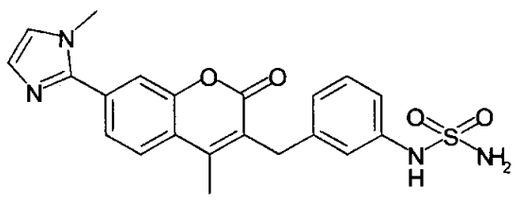
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-17-1 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.03 (1H, d, J = 3.05 Hz), 7.96 (2H, s), 7.92 (2H, s), 7.17 (1H, t, J = 6.87 Hz), 7.06-6.99 (3H, m), 6.86 (1H, dd, J = 8.39, 1.91 Hz), 3.95 (2H, s), 2.50 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 449.88 (M + Na).

Compuesto 1j-20-1-1:

4-metil-3-(3-(aminosulfonil)aminobencil)-7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano

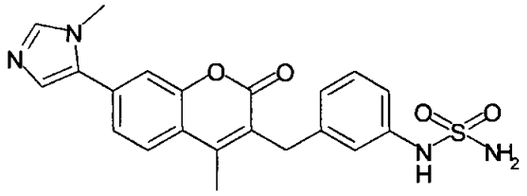


El compuesto 1h-20-1 (4-metil-3-(3-aminobencil)-7-(1-metil-1H-imidazol-2-ilo)-2-oxo-2H-1-benzopirano) se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-20-1 en lugar del compuesto 1g-1-5.

El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-20-1 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7.93 (1H, d, J = 8.39 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.39 Hz), 7.70 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.17 (1H, t, J = 7.63 Hz), 7.05 (1H, s), 7.03 (1H, d, J = 6.10 Hz), 6.99 (1H, s), 6.84 (1H, d, J = 7.63 Hz), 3.97 (2H, s), 3.85 (3H, s), 2.50 (3H, s).
MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 424.95 (M + 1).

Compuesto 1j-32-1-1:
4-metil-3-(3-(aminosulfonil)aminobencil)-7-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano



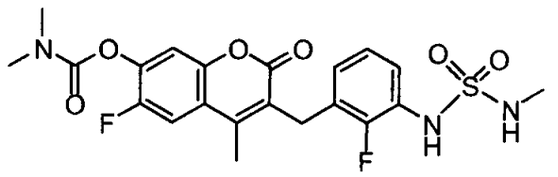
El compuesto 1h-32-1 (4-metil-3-(3-aminobencil)-7-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano) se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-32-1 en lugar del compuesto 1g-1-5.

El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-32-1 en lugar del compuesto 1h-1-5.
RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.34 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.78 (1H, s), 7.54 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.17 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.02 (4H, m), 6.85 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.95 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.48 (3H, s).
MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 425.01 (M + 1).

[0223] Compuesto 1j-1-5-2:

6-fluoro-4-metil-3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 83]



Se agregó N-(N-metilsulfamoil)-2-oxazolidinona (27.0 mg, 0.15 mmol) a una solución en acetonitrilo (4 mL) del compuesto 1h-1-5 (26 mg, 0.07 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C por 18 horas. Entonces se adicionó acetato de etilo a la solución de reacción, y la solución se lavó con solución de carbonato de sodio y solución salina saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente fue destilado bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (14.7 mg, 45%).

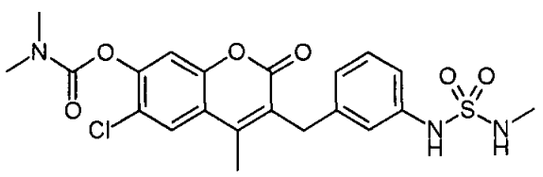
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.43 (3H, s), 2.53 (3H, d, J = 5.1 Hz), 2.94 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.88 (1H, dd, J = 6.3, 7.9 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 7.22 (1H, q, J = 5.1 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 9.6, 8.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 11.4 Hz), 9.38 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 482 (M + H).

[0224] Compuesto 1j-1-3-2:

3-(3-(N-metilsulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 84]



Se disolvió cloruro de sulfurilo (2.04 mL, 24.8 mmol) en diclorometano (120 mL), y se agregaron a esto una solución de metilamina en THF (11.64 mL, 23.3 mmol) y dimetilaminopiridina (también referida como "DMAP" aquí) (2.84 g, 23.3 mmol) a −78 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas para dar el cloruro de sulfamoilo correspondiente. Se agregaron 3-(3-aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico (compuesto 1h-1-3) (3.0 g, 7.76 mmol), piridina (3.2 mL) y diclorometano (60 mL) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se agregó agua a la solución de reacción, y la solución se extrajo con diclorometano. Después de lavado con solución de hidrógeno carbonato de sodio y solución salina saturada, la capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio abhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (540 mg).

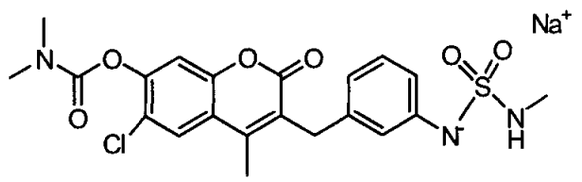
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 2.68 (3H, d, J = 5.1 Hz), 3.05 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.02 (2H, s), 4.57 (1H, m), 6.54 (1H, br), 6.90-7.00 (2H, m), 7.09 (1H, brs), 7.19-7.30 (1H, m), 7.66 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 480 (M + H).

[0225] Compuesto 1j-1-3-2Na:

Sal sódica de 6-cloro-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 85]



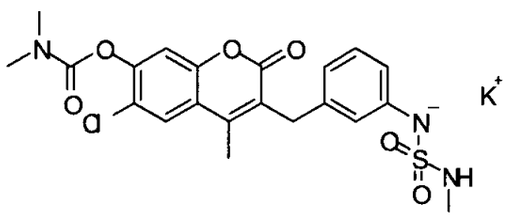
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-3-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.28 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.78 (1H, br), 6.29 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.66 (1H, brs), 6.73 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.1, 8.1 Hz), 7.46 (1H, s), 7.97 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 480 (M + 2H − Na).

Compuesto 1j-1-3-2K:

Sal de potasio de 3-(3-(N-metilsulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-3-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

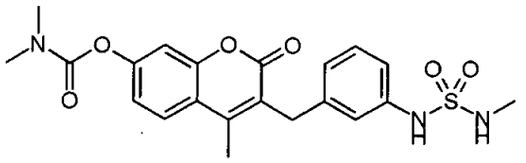
RMN ^{1}H (CD_3OD) δ (ppm): 7.91 (1 H, d, J = 5.6 Hz), 7.32 (1H, s), 7.14-6.98 (3H, m), 6.77 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.02 (2H, s), 3.18 (3H, s), 3.02 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.48 (3H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 480 (M + 2H − K).

[0226] Compuesto 1j-1-1-2:

4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 86]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-1 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 2.64 (3H, d, J = 5.1 Hz), 3.08 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.55-4.65 (1H, m), 6.54-7.30 (6H, m), 7.59 (1H, d, J = 5.4 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 446 (M + H).

Compuesto 1j-1-1S3-2:

4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-tioxo-2H-1-benzopirano-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



Se disolvieron 50 mg (0.11 mmol) del compuesto 1j-1-1-2 en 1,4-dioxano, y se agregaron 30 mg (0.07 mmol) de reactivo de Lawson a esto. La mezcla se calentó bajo reflujo bajo atmósfera de nitrógeno por 4 horas. La mezcla de reacción fue purificada mediante HPLC para dar 5 mg (10%) del compuesto 1j-1-1S3-2 como un polvo amarillo.

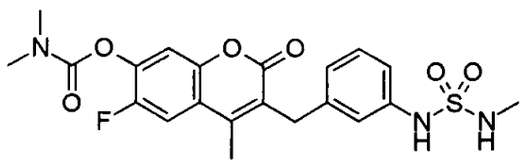
RMN-^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.42 (6H, s), 2.95 (3H, s), 3.08 (3H, s), 4.40 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.96 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 7.7, 7.6 Hz), 7.22 (1H, brs), 7.30 (1H, dd, J = 9.0,2.0 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.96 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.53 (1H, brs).

ESI (LC-MS modo positivo) m/z: 462 (M + H).

[0227] Compuesto 1j-1-2-2:

6-fluoro-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 87]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-2 en lugar del compuesto 1h-1-5.

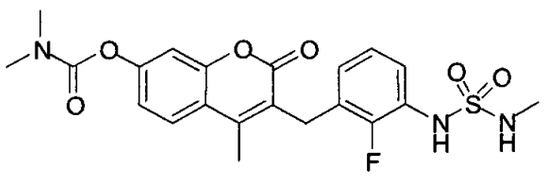
RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2.47 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.15 (3H, s), 4.03 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.03-7.13 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 11.0 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 464 (M + H).

[0228] Compuesto 1j-1-4-2:

3-(3-metilaminosulfonilamino-2-fluoro-bencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 88]

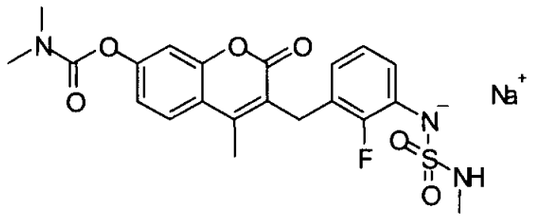


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-4 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.87 (1H, brt, J = 7.6 Hz), 7.01 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.15-7.32 (4H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.37 (1H, brs).

Uno de los picos de CH_3 se superpuso con el pico de DMSO.
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 464 (M + H).

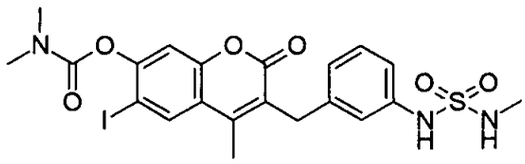
Compuesto 1j-1-4-2Na:
Sal sódica de 3-(3-(N-metilsulfamoil)amino-2-fluorobencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-4-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.
RMN ^1H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.35 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.88 (2H, s), 6.20-6.25 (1H, m), 6.66 (1H, dd, J = 7.7, 7.9 Hz), 7.14-7.21 (2H, m), 7.24 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.6 Hz).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 464 (M + 2H − Na).

[0229] Compuesto 1j-1-7-2:
6-yodo-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 89]

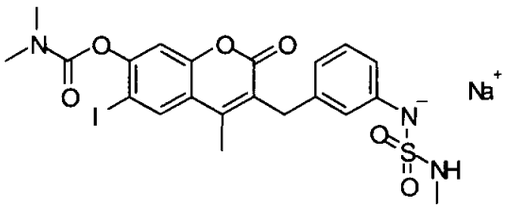


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-7 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.43 (3H, d, J = 2.7 Hz), 2.45 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.93 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.98-7.03 (2H, m), 7.14-7.23 (2H, m), 7.38 (1H, s), 8.24 (1H, s).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 572 (M + H).

Compuesto 1j-1-7-2Na:

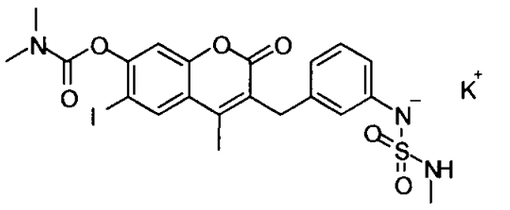
Sal sódica de 3-(3-(N-metilsulfamoil)aminobencil)-6-yodo-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-7-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.34 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.86 (2H, s), 6.52 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.79 (1H, s), 6.85 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 7.7, 7.8 Hz), 7.36 (1H, s), 8.22 (1H, s).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 572 (M + 2H − Na).

Compuesto 1j-1-7-2K:

Sal de potasio de 3-(3-(N-metilsulfamoil)aminobencil)-6-yodo-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-7-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

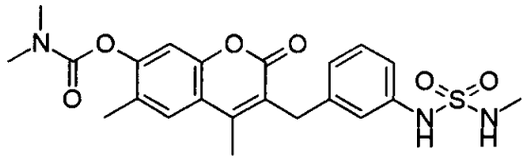
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.36 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.88 (2H, s), 6.61 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.84 (1H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 7.6, 8.1 Hz),7.37 (1H, s), 8.22 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 572 (M + 2H − K).

[0230] Compuesto 1j-1-8-2:

6-metil-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 90]



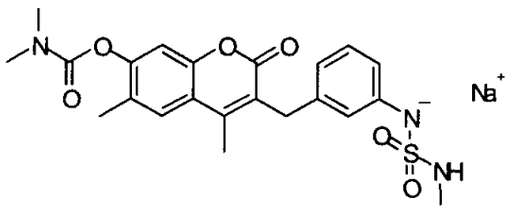
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-8 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.23 (3H, s), 2.42 (3H, d, J = 5.4 Hz), 2.46 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.93 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.00-7.04 (2H, m), 7.14-7.22 (3H, m), 7.75 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 460 (M + H).

Compuesto 1j-1-8-2Na:

Sal sódica de 3-(3-(N-metilsulfamoil)aminobencil)-4,6-dimetil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



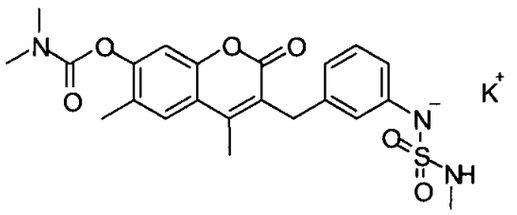
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-8-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.22 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.84 (2H, s), 6.44 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.75 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 7.4, 8.1 Hz), 7.20 (1H, s), 7.72 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 460 (M + 2H − Na).

Compuesto 1j-1-8-2K:

Sal de potasio de 3-(3-(N-metilsulfamoil)aminobencil)-4,6-dimetil-2-oxo-2H-1-benzopirano-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-8-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

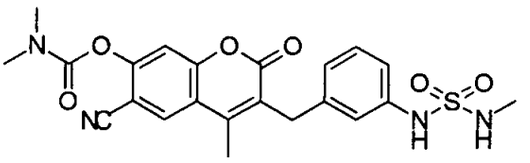
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.22 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.84 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.78 (1H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.93(1H, dd, J = 7.5, 8.3 Hz), 7.19 (1H, s), 7.72 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 460 (M + 2H − K).

[0231] Compuesto 1j-1-9-2:

6-ciano-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 91]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-9 en lugar del compuesto 1h-1-5.

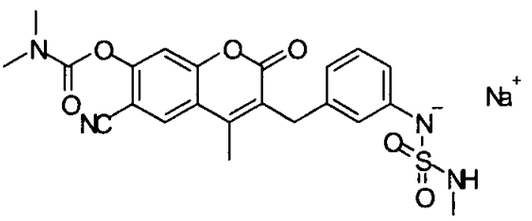
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.42 (3H, d, J = 5.4 Hz), 2.97 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.94 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.01-7.04 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.46 (1H, s).

Uno de los picos de CH_3 se superpuso con el pico de DMSO.

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 471 (M + H).

Compuesto 1j-1-9-2Na:

Sal sódica de 6-ciano-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

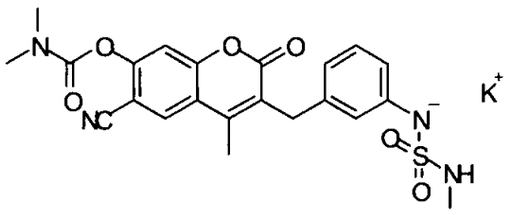


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-9-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.42 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.82 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 6.74 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.65 (s, 1H), 6.30 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 3.81 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).
ESIMS m/z: 471 (M + 2H − Na).

Compuesto 1j-1-9-2K:

Sal de potasio de 6-ciano-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

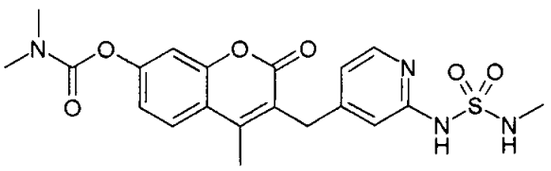


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-9-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar del NaOH.
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.44 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.89 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 6.78 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.62 (s, 1H), 6.33 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 3.84 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
ESIMS m/z: 471 (M + 2H − K).

[0232] Compuesto 1j-1-10-2:

4-metil-3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 92]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-10 en lugar del compuesto 1h-1-5.

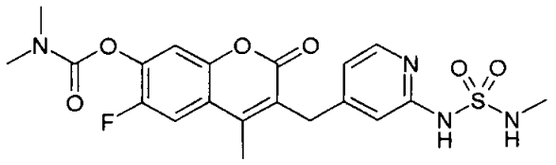
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.40-2.60 (6H, m), 2.93 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.96 (2H, s), 6.75-6.84 (2H, m), 6.85-7.10 (1H, brs), 7.18 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.04-8.10 (1H, m).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 447 (M + H).

[0233] Compuesto 1j-1-11-2:

4-metil-3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-6-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 93]



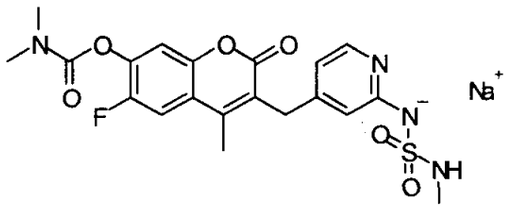
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-11 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.40-2.60 (6H, m), 2.92 (3H, s), 3.04 (3H, s), 4.02 (2H, s), 6.75-6.82 (2H, m), 6.82-7.05 (1H, brs), 7.48 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.87 (1H, d, J = 10.2 Hz), 8.07 (1H, m), 10.00-10.25 (1H, brs).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 465 (M + H).

Compuesto 1j-1-11-2Na:

Sal sódica de 3-(2-(N-metilsulfamoil)aminopiridin-4-ilmetil)-6-fluoro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



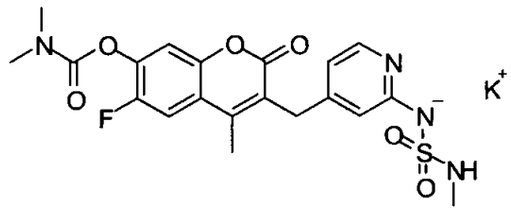
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-11-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2.45 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.95 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J = 5.1 Hz, J < 1.0 Hz), 6.61 (1H, brs), 7.30 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 11.1Hz), 7.90 (1H, d, J = 5.1 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 465 (M + 2H − Na).

Compuesto 1j-1-11-2K:

Sal de potasio de 3-(2-(N-metilsulfamoil)aminopiridin-4-ilmetil)-6-fluoro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



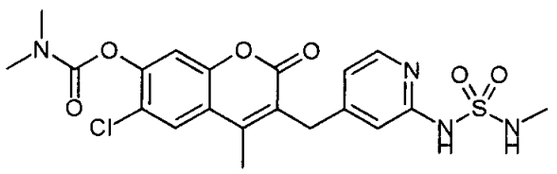
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-11-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2.45 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.95 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J = 5.1 Hz, J < 1.0 Hz), 6.61 (1H, brs), 7.30 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 11.1 Hz), 7.90 (1H, d, J = 5.1 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 465 (M + 2H − K).

[0234] Compuesto 1j-1-12-2:
4-metil-3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 94]

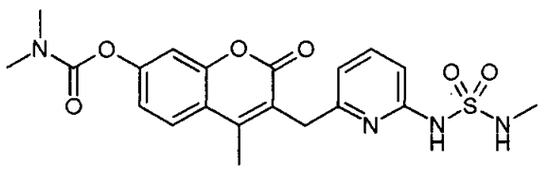


El 2-oxo-2H-3-(2-aminopiridin-4-ilmetil)-4-metil-6-cloro-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico (compuesto 1h-1-12) se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 5d-0-12 en lugar del compuesto 1e-0-5.

El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-12 en lugar del compuesto 1h-1-5.
RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2.51 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.18 (3H, s), 4.13 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.35 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 7.8 Hz).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 481 (M + H).

[0235] Compuesto 1j-1-13-2:
4-metil-3-{6-(metilaminosulfonil)aminopiridin-2-ilmetil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

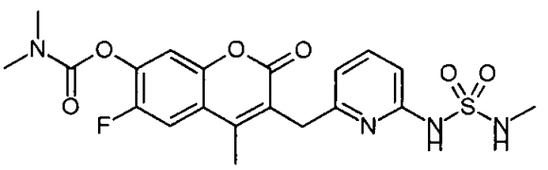
[Formula Química 95]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-13 en lugar del compuesto 1h-1-5.
RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2.50 (3H, d, J = 8.1 Hz), 3.01 (3H, s), 3.13 (3H, s), 4.15 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J = 8.1 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.1 Hz).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 447 (M + H).

[0236] Compuesto 1j-1-14-2:
4-metil-3-{6-(metilaminosulfonil)aminopiridin-2-ilmetil}-6-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 96]

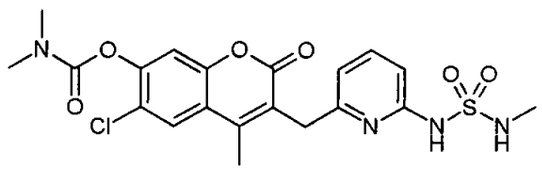


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-14 en lugar del compuesto 1h-1-5.
RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2.25 (3H, d, J = 1.9 Hz), 3.01 (3H, s), 3.15 (3H, s), 4.15 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 6.5 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.1 Hz), 7.66 (1H, d, J = 11.0 Hz).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 465 (M + H).

[0237] Compuesto 1j-1-15-2:
4-metil-3-{6-(metilaminosulfonil)aminopiridin-2-ilmetil}-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 97]

2/2
08/82053.



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-15 en lugar del compuesto 1h-1-5.

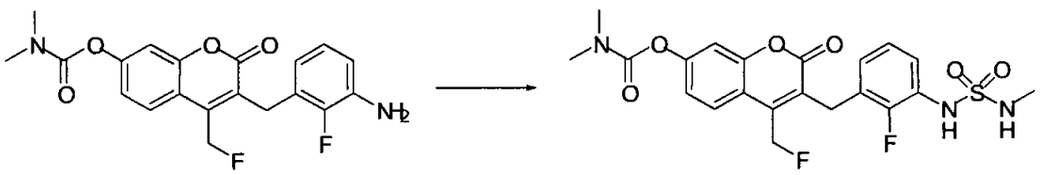
RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2.50 (3H, brs), 3.02 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.14 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.32 (1H, s), 7.62 (1H, dd, J = 7.6 Hz), 7.89 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 481 (M + H).

[0238] Compuesto 1j-1-4-2F:

3-(3-metilaminosulfonilamino-2-fluoro-bencil)-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 98]



Se agregó acetonitrilo (1.0 mL) a 3-(3-amino-2-fluorobencil)-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico (compuesto 1h-1-4F) (18.5 mg), y se agregaron trietilamina (0.022 mL) y metilamida del ácido 2-oxo-oxazolidinon-3-sulfónico (19.0 mg) a la suspensión resultante mientras se agita a temperatura ambiente. La suspensión se calnetó bajo reflujo por 11 horas, luego se agregaron a esto trietilamina (0.022 mL) y metilamida del ácido 2-oxo-oxazolidinon-3-sulfónico (19.0 mg), y la mezcla se calen´to adicionalmente bajo reflujo por 8 horas. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la solución de reacción se diluyó con un solvente mezclado de acetato de etilo y THF (relación en volumen 1:1). La capa

orgánica se lavó con solución de carbonato de sodio 0.5 M y solución salina saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida, y el residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de capa delgada de gel de sílice (gel amino) (diclorometano: metanol = 95: 5) para dar el compuesto del título (9.8 mg).

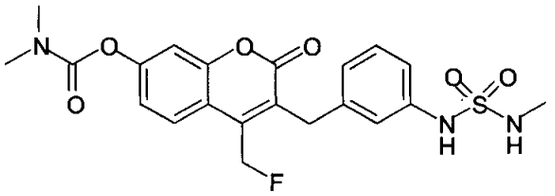
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.74 (3H, d, J = 5.4 Hz), 3.04 (3H, s), 3.13 (3H, s), 4.11 (2H, s), 5.67 (2H, d, J = 46.7 Hz), 6.97-7.05 (2H, m), 7.10-7.30 (2H, m), 7.37-7.45 (1H, m), 7.78 (1H, dt, J = 7.2, 1.8 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 482 (M + H).

[0239] Compuesto 1j-1-1-2F:

3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetil carbámico

[Formula Química 99]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-4-2F, excepto que se usó el compuesto 1h-1-1F en lugar del compuesto 1h-1-4F.

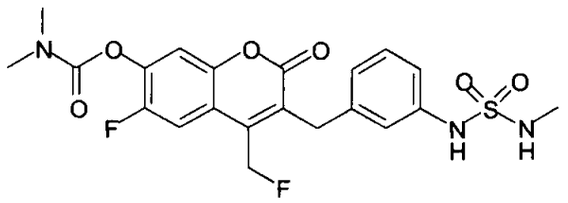
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.42 (3H, d, J = 5.1 Hz), 2.93 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.02 (2H, brs), 5.84 (2H, d, J = 46.2 Hz), 6.84 (1H, brd, J = 7.7 Hz), 7.00 (1H, brs), 7.02 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.10-7.30 (3H, m), 7.31 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 9.56 (1H, brs).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 464 (M + H).

[0240] Compuesto 1j-1-2-2F:

3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-6-fluoro-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetil carbámico

[Formula Química 100]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-4-2F, excepto que se usó el compuesto 1h-1-2F en lugar del compuesto 1h-1-4F.

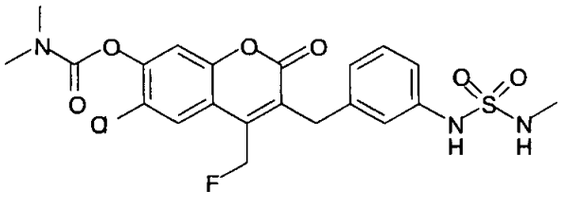
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.42 (1H, d, J = 5.1 Hz), 2.94 (3H, s), 3.09 (3H, s), 4.03 (2H, brs), 5.83 (2H, d, J = 46.3 Hz), 6.84 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.00 (1H, s), 7.02 (1H, brd, J = 7.7 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.23 (1H, q, J = 5.1 Hz), 7.54 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 11.9, 2.3 Hz), 9.55 (1H, brs).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 482 (M + H).

[0241] Compuesto 1j-1-3-2F:

6-cloro-4-fluorometil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetil carbámico

[Formula Química 101]



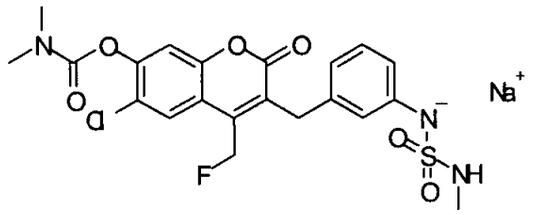
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-4-2F, excepto que se usó el compuesto 1h-1-3F en lugar del compuesto 1h-1-4F.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 9.57(brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 46.2 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.42 (d, J = 4.8 Hz, 3H).

ESIMS m/z: 498 (M + H).

Compuesto 1j-1-3-2FNa:

Sal sódica de 3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-6-cloro-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetil carbámico



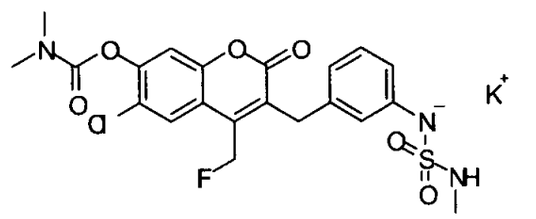
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-3-2F en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.29 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.90 (2H, s), 5.84 (1H, d, J = 46.2 Hz), 6.31 (1H, brd, J = 7.3 Hz), 6.65 (1H, brs), 6.76 (1H, brd, J = 7.3 Hz), 6.84 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.53 (1H, s), 8.02 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 498 (M + 2H − Na).

Compuesto 1j-1-3-2FK:

Sal de potasio de 3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-6-cloro-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetil carbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el

compuesto 1j-1-3-2F en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

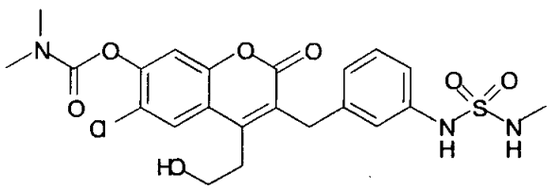
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.29 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.90 (2H, s), 5.84 (1H, d, J = 46.2 Hz), 6.31 (1H, brd, J = 7.3 Hz), 6.65 (1H, brs), 6.76 (1H, brd, J = 7.3 Hz), 6.84 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.53 (1H, s), 8.02 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 498 (M + 2H − K).

[0242] Compuesto 1j-1-3-2OH:

6-cloro-4-(2-hidroxietil)-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetil carbámico

[Formula Química 102]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-4-2F, excepto que se usó el compuesto 7d-1-3OH en lugar del compuesto 1h-1-4F.

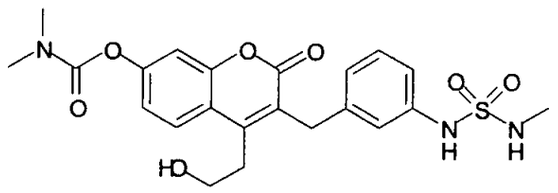
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8.07 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.42 (d, J = 4.8 Hz, 3H).

ESIMS m/z: 510 (M + H).

[0243] Compuesto 1j-1-1-2OH:

4-(2-hidroxietil)-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetil carbámico

[Formula Química 103]



La introducción del grupo hidroximetilo se realizó para el compuesto 1g-1-1 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 7c-1-3OH (para dar el compuesto 7c-1-1OH), y la reducción del grupo nitro se realizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5 (para dar el compuesto 7d-1-1OH). Adicionalmente, la sulfamidación se realizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-4-2F para dar el compuesto del título.

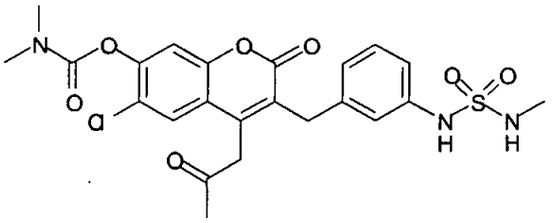
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20-6.80 (m, 5H), 5.25 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.60 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.79 (s, 1H).

ESIMS m/z: 476 (M + H).

[0244] Compuesto 1j-1-3-2CO:

6-cloro-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-4-(2-oxopropil)-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetil carbámico

[Formula Química 104]

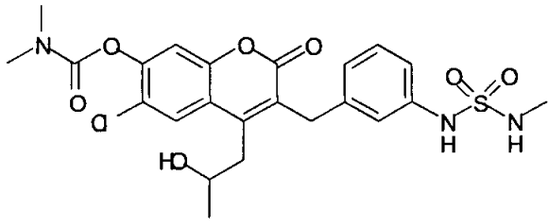


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-4-2F, excepto que se usó el compuesto 7g-1-3CO en lugar del compuesto 1h-1-4F.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 9.56 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.42 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H).
ESIMS m/z: 522 (M + H).

[0245] Compuesto 1j-1-3-2MeOH:
6-cloro-4-(2-hidroxipropil)-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetil carbámico

[Formula Química 105]

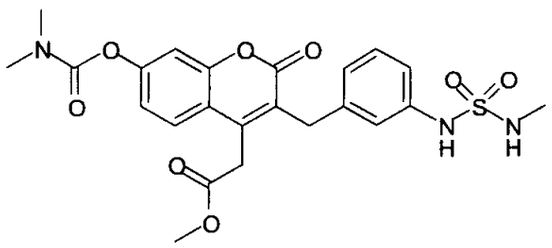


La reducción del grupo nitro se realizó para el 6-cloro-4-(2-hidroxipropilo)-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetil carbámico (compuesto 7c-1-3MeOH) bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5 (para dar el compuesto 7d-1-3MeOH), y la sulfamidación entonces se realizó bajo la misma condición que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-4-2F para dar el compuesto del título.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 9.54 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.24 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.42 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 5.5 Hz, 3H).
ESIMS m/z: 524 (M + H).

[0246] Compuesto 1j-1-3-2COOMe:

Metil éster del ácido {3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-7-dimetilcarbamoiloxi-2-oxo-2H-1-benzopiran-4-il}acético

[Formula Química 106]



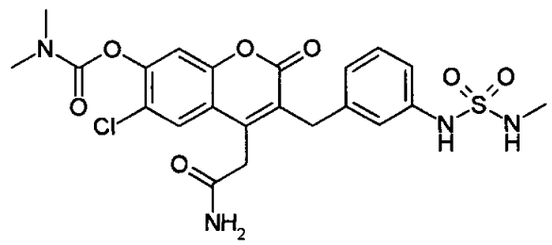
La reducción del gurpo nitro se realizó para el metil éster del ácido {3-(3-nitrobencil)-7-dimetilcarbamoiloxi-2-oxo-2H-1-benzopiran-4-il}acético (compuesto 7f-1-1COOMe) bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5 (para dar el compuesto 7g-1-1COOMe), y la sulfamidación entonces se realizó bajo la misma condición que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-4-2F para dar el compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.23-7.13 (m, 3H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.43 (d, J = 4.8 Hz, 3H).

ESIMS m/z: 504 (M + H).

Compuesto 1j-1-3-2CONH2:

4-carbamoilmetil-6-cloro-3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetil carbámico



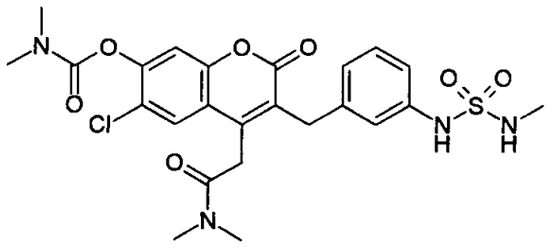
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 7g-1-3CONH2 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6 + CD_3OD (1:4)) δ (ppm): 8.57 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.65 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 4.72 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.17 (s, 3H).

ESIMS m/z: 523 (M + H).

Compuesto 1j-1-3-2CONMe2:

6-cloro-4-dimetilcarbamoilmetil-3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetil carbámico



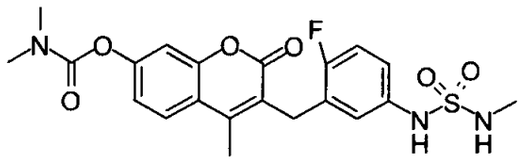
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 7g-1-3CONMe2 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.32 (s, 1H), 7.30-7.15 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.80 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.45 (s, 1H), 6.02 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

ESIMS m/z: 551 (M + H).

Compuesto 1j-1-37-2:

3-(3-(metilaminosulfonil)amino-6-fluorobencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetil carbámico



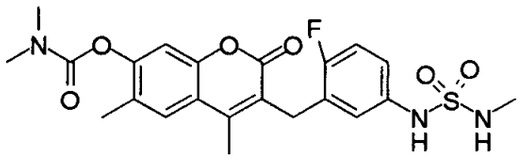
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-36-1, excepto que se usó el compuesto 1j-1-1-2 en lugar del compuesto 1j-1-1-1.

RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.37 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.93 (2H, s), 6.87 (1H, m), 7.04-7.22 (4H, m), 7.27 (1H, br), 7.88 (1H, d, J = 10.8 Hz), 9.40 (1H, br).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 464 (M + H).

Compuesto 1j-1-65-2:

3-(3-(metilaminosulfonil)amino-6-fluorobencil)-4,6-dimetil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetil carbámico



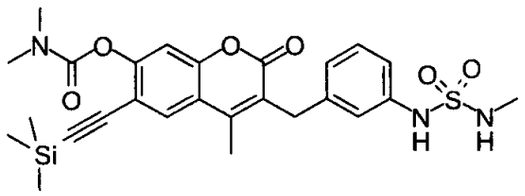
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-36-1, excepto que se usó el compuesto 1j-1-8-2 en lugar del compuesto 1j-1-1-1.

RMN-^{1}H (CD_3OD 270 MHz) δ (ppm): 2.30 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.03 (2H, s), 6.99-7.04 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.71 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 478 (M + H).

Compuesto 1j-1-39-2:

3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-4-metil-2-oxo-6-trimetilsilaniletinil-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetil carbámico



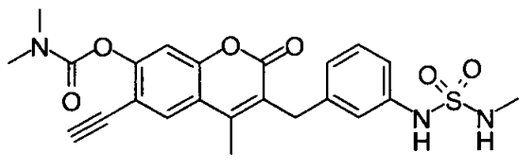
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-39 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 0.24 (9H, s), 2.43 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.47 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.94 (2H, s), 6.63 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.74-6.82 (3H, m), 6.89-7.03 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.70 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 542 (M + H).

Compuesto 1j-1-40-2:

3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-6-etinil-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetil carbámico



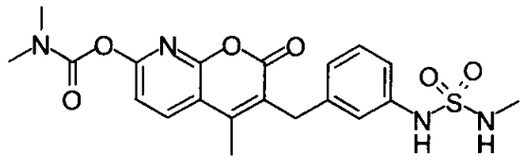
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-40 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.42 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.46 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.93 (2H, s), 4.45 (1H, s), 6.86 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.93-7.10 (2H, m), 7.07-7.35 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.99 (1H, s), 9.54 (1H, brs).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 470 (M + H).

Compuesto 1j-1-72-2:

3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-4-metil-2-oxo-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-il éster del ácido dimetil carbámico



El compuesto 3-(3-aminobencil)-4-metil-2-oxo-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-il éster del ácido dimetil carbámico (compuesto 1h-1-72) se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1-72 en lugar del compuesto 1g-1-5.

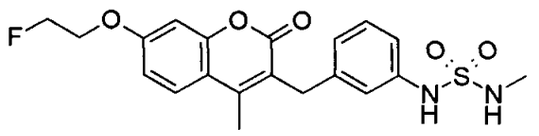
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-72 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.42 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.94 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.01 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.14-7.20 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.2 Hz), 9.53 (1H, brs).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 447 (M + H).

Compuesto 1j-1c-1-2:

3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-7-(2-fluoroetoxi)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1c-1 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN-^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.41 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.28-4.33 (1H, m), 4.39-4.44 (1H, m), 4.67-4.71 (1H, m), 4.84-4.88 (1H, m), 6.64 (1H, d, J

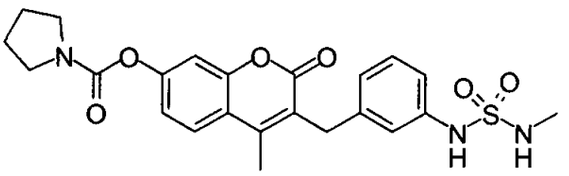
= 7.6 Hz), 6.99-7.06 (4H, m), 7.16 (1H, dd, J = 8.1,7.8 Hz), 7.21 (1H, br.s), 7.77 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.51 (1H, br.s).

Uno de los picos de CH_3 se superpuso con el pico de DMSO.

ESI (LC-MS modo positivo) m/z: 421 (M + H).

Compuesto 1j-1d-1-2:

3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano-7-il éster del ácido pirrolidin-1-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1d-1 en lugar del compuesto 1h-1-5.

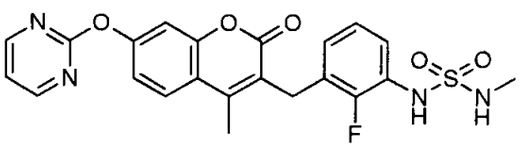
RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 1.84-1.94 (4H, m), 2.42 (3H, d, J = 3.3 Hz), 2.46 (3H, s), 3.36 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.52 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.93 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.98-7.05 (2H, m), 7.13-7.23 (3H, m), 7.26 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.9 Hz), 9.53 (1H, brs).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 472 (M + H).

[0247] Compuesto 1j-2-4-2:

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 107]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-4 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.45 (3H, s), 3.99 (2H, s), 6.83-6.92 (1H, m), 6.97-7.06 (1H, m), 7.17 (1H, br.s), 7.34-7.40 (4H, m), 7.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.69 (2H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 9.38 (1H, br.s).

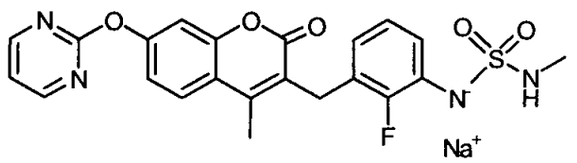
Uno de los picos de CH_3 se superpuso con el pico de DMSO.

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 471 (M + H).

[0248] Compuesto 1j-2-4-2Na:

Sal sódica de 3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 108]



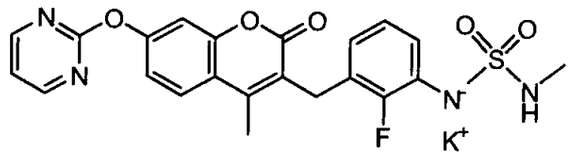
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-2-4-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.33 (3H, d, J = 3.3 Hz), 2.43 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.10-6.19 (1H, m), 6.58-6.66 (1H, m), 7.17 (1H, ddd, J = 8.3, 1.5 Hz, JHF = 8.3 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.33 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.69 (2H, d, J = 4.8 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 471 (M + 2H − Na).

Compuesto 1j-2-4-2K:

Sal de potasio de 3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



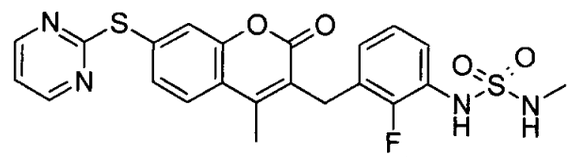
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-2-4-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.69 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 7.88 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.33 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 7.25 (dd, 1H, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.16 (td, 1H, J = 8.5, 1.4 Hz), 6.59 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.10 (t, 1H, J = 6.3 Hz), 4.76 (q, 1H, J = 5.8 Hz), 3.88 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (d, 3H, J = 5.6 Hz).

ESI (LC-MS modo positivo) m/z: 471 (M + 2H − K).

Compuesto 1j-2-4S1-2:

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iltio)-2-oxo-2H-1-benzopirano

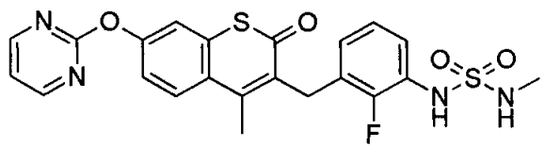


El compuesto 1h-2-4S1 se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-2-4S1 en lugar del compuesto 4a-0-4.

El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-4S1 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN-^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.48 (3H, s), 4.01 (2H, s), 6.83-6.92 (1H, m), 6.98-7.05 (1H, m), 7.16 (1H, brs), 7.25-7.35 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.70-7.74 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.64 (2H, d, J = 4.8 Hz).
ESI (LC-MS modo positivo) m/z: 487 (M + H).

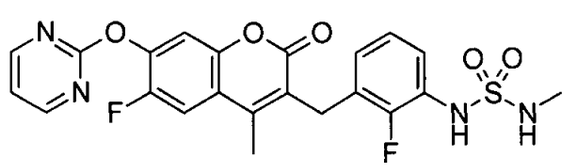
Compuesto 1j-2-4S2-2:
3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzotiopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-4S2 en lugar del compuesto 1h-2-16.
RMN-^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.54 (3H, s), 4.08 (2H, s), 6.70 (1H, dd, J = 7.3 Hz, JHF = 7.3 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.9 Hz, JHF = 7.9 Hz), 7.14 (1H, brs), 7.28 (1H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 7.34 (1H, dt, J = 4.9, 1.3 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.70 (2H, dd, J = 4.9, 1.2 Hz), 9.44 (1H, brs).
Uno de los picos de CH_3 se superpuso con el pico de DMSO.
ESI (LC-MS modo positivo) m/z: 487 (M + H).

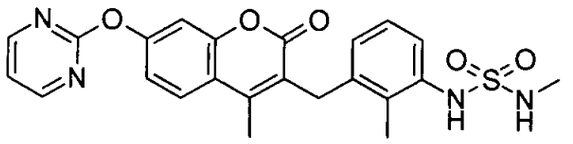
[0249] Compuesto 1j-2-5-2:
3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-6-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 109]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-5 en lugar del compuesto 1h-1-5.
RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2.40 (3H, s), 2.68 (3H, s), 4.09 (2H, s), 6.78-7.04 (3H, m), 7.17-7.39 (4H, m), 7.70-7.89 (1H, m), 8.61-8.63 (2H, m).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 489 (M + H).

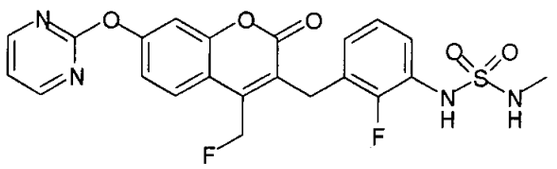
Compuesto 1j-2-6-2:
3-{2-metil-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-6 en lugar del compuesto 1h-2-16.
RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.61 (2H, d, J = 4.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.27 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz), 7.13 (1H, t, J = 5.0 Hz), 7.07 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.73 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.17 (1H, s), 4.36 (1H, q), 4.03 (2H, s), 2.79 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.41 (3H, s), 2.38 (3H, s).
MS (Micromass, Quattromicro, ESI−) m/z: 465.08 (M − H).

[0250] Compuesto 1j-2-4-2F:
3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-fluorometil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 110]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-4F en lugar del compuesto 1h-1-5.

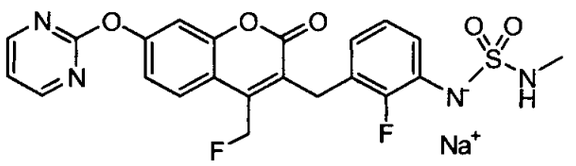
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 9.36 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.96 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36-7.18 (m, 3H), 7.02 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 46.2 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.51 (d, J = 5.1 Hz, 3H).

ESIMS m/z: 489 (M + H).

[0251] Compuesto 1j-2-4-2FNa:

Sal sódica de 3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-fluorometil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 111]



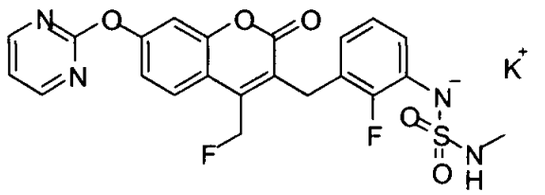
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-2-4-2F en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8.68 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.92 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.09 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 46.2 Hz, 2H), 4.71 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.30 (d, J = 5.7 Hz, 3H).

ESIMS m/z: 489 (M + 2H − Na).

Compuesto 1j-2-4-2FK:

Sal de potasio de 3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-fluorometil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



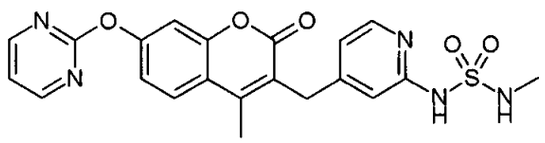
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-2-4-2F en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.69 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 7.94 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.34 (t, 1H, J = 4.7 Hz), 7.30 (dd, 1H, J = 8.8, 2.3 Hz), 7.18 (t, 1H, J = 8.9 Hz), 6.62 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 6.13 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 5.92 (d, 2H, J = 46.2 Hz), 4.80 (q, 1H, J = 5.7 Hz), 3.96 (s, 2H), 2.33 (d, 3H, J = 5.7 Hz).

[0252] Compuesto 1j-2-10-2:

3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 112]



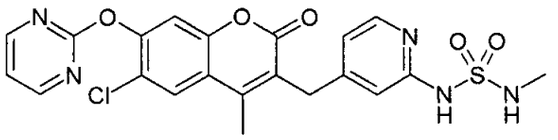
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-10 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.53 (3H, s), 2.82 (3H, s), 4.18 (2H, s), 7.10-7.35 (4H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 8.01 (1H, d, J = 6.2 Hz), 8.61 (2H, brs).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 454 (M + H).

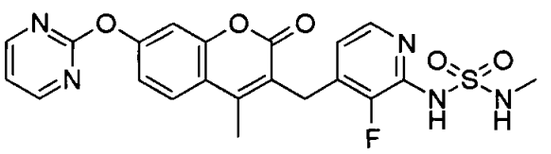
[0253] Compuesto 1j-2-12-2:
3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 113]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-12 en lugar del compuesto 1h-1-5.
RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2.52 (3H, s), 2.64 (3H, s), 4.11 (2H, s), 7.11 (1H, d, J = 6.5 Hz), 7.13 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J = 4.9 Hz), 7.37 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 6.5 Hz), 8.62 (2H, d, J = 4.9 Hz).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 488 (M + H).

Compuesto 1j-2-16-2:
3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



Se agregaron metilamina (158 µL, 317 µmol) y DMAP (38.7 mg, 317 µmol) a −78 °C a una solución de cloruro de sulfurilo (28 µL, 340 µmol) en diclorometano (2 mL), y la mezcla entonces se agitó a temperatura ambiente por 2 horas para dar el cloruro de sulfamoilo correspondiente. Se agregaron 3-(2-amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 1h-2-16) (60 mg, 159 µmol), piridina (65 µL, 795 µmol)

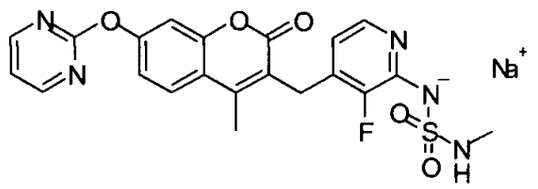
y diclorometano (2 mL) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Después de la adición de agua, la capa orgánica se extrajo con diclorometano. Después de lavado con solución de hidrógeno carbonato de sodio y solución salina saturada, la capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (32 mg, 43%).

RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2.54 (3H, s), 2.62 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.84 (1H, dd, J = 5.4 Hz), 7.20-7.30 (3H, m), 7.80-7.95 (2H, m), 8.63 (2H, d, J = 4.9 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 472 (M + H).

Compuesto 1j-2-16-2Na:

Sal sódica de 3-(2-(N-metilsulfamoil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



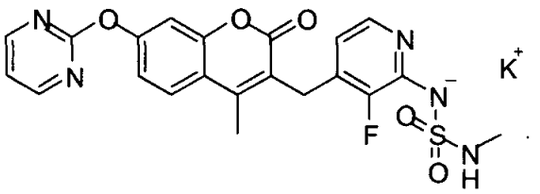
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-2-16-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.30 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.89 (2H, s), 5.68 (1H, brs), 6.09-6.23 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.34 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.69 (1H, d, J = 4.8 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 472 (M + 2H − Na).

Compuesto 1j-2-16-2K:

Sal de potasio de 3-(2-(N-metilsulfamoil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



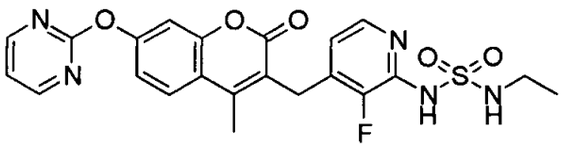
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-2-16-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.36 (3H, s), 2.47 (3H, s), 3.93 (2H, s), 6.26-6.40 (1H, m), 7.27 (1H, dd, J = 2.3, 8.6 Hz), 7.34 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.64 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.69 (1H, d, J = 4.8 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 472 (M + 2H − K).

Compuesto 1j-2-16-2a:

3-{2-(etilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



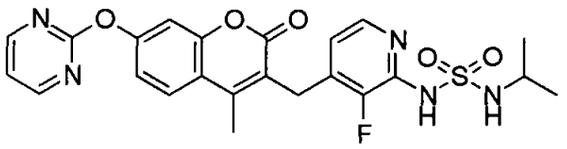
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó etilamina en lugar de metilamina.

RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 1.11 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.54 (3H, s), 3.03 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.12 (2H, s), 6.84 (1H, dd, J = 5.4 Hz), 7.20-7.30 (3H, m), 7.80-7.95 (2H, m), 8.63 (2H, d, J = 4.6Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 486 (M + H).

Compuesto 1j-2-16-2b:

3-{2-(isopropilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



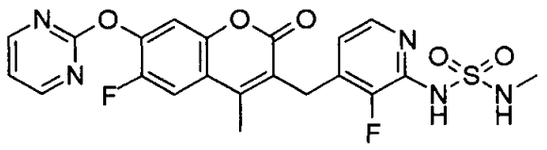
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó isopropilamina en lugar de metilamina.

RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 0.85-1.30 (6H, m), 2.52 (3H, s), 3.45-4.20 (1H, m), 4.11 (2H, s), 6.82 (1H, dd, J = 5.4 Hz), 7.20-7.30 (3H, m), 7.80-7.95 (2H, m), 8.63 (2H, d, J = 4.6Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 500 (M + H).

Compuesto 1j-2-17-2:

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-fluoro-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

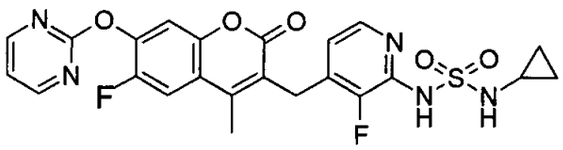


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-17 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.40-2.70 (3H, m), 4.03 (2H, s), 6.75-6.83 (1H, m), 6.97 (1H, brs), 7.38 (1H, dd, J = 4.5 Hz), 7.66 (1H, d, J = 6.5 Hz), 7.93 (1H, d, J = 11.1Hz), 7.90-7.95 (1H, m), 8.70 (2H, d, J = 4.5), 10.36 (1H, brs).

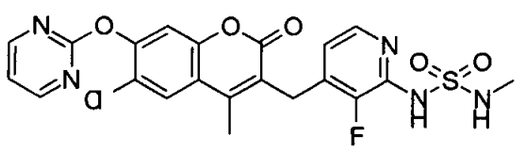
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 490 (M + H).

Compuesto 1j-2-17-2c:
3-{2-(ciclopropilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-fluoro-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-17 en lugar del compuesto 1h-2-16, y qye se usó ciclopropilamina en lugar de metilamina.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 0.40-0.60 (4H, m), 2.24-2.35 (1H, m), 2.40-2.70 (3H, m), 4.02 (2H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J = 4.5 Hz), 7.66 (1H, d, J = 6.5 Hz), 7.93 (1H, d, J = 11.1 Hz), 7.90-7.95 (1H, m), 8.70 (2H, d, J = 4.5).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 516 (M + H).

Compuesto 1j-2-18-2:
3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-cloro-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto 3-(2-amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4-metil-6-cloro-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 1h-2-18) se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-18 en lugar del compuesto 4a-0-4.

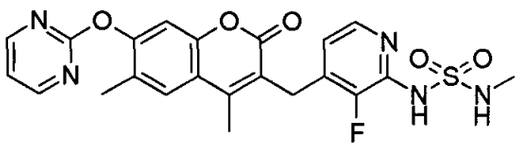
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-18 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.47 (3H, s), 2.76 (3H, s), 4.08 (2H, s), 6.85 (1H, dd, J = 5.1 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 4.9 Hz), 7.31 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.61 (2H, d, J = 4.9 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 506 (M + H).

Compuesto 1j-2-19-2:

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



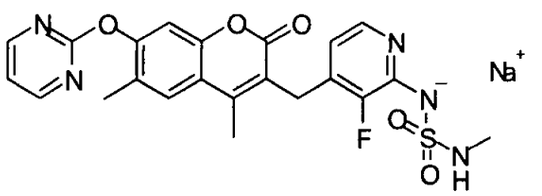
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-19 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2.24 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.62 (3H, s), 4.11 (2H, s), 6.81 (1H, dd, J = 5.1 Hz), 7.19 (1H, s), 7.25 (1H, t, J = 4.7 Hz), 7.79 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.61 (2H, d, J = 4.9 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 486 (M + H).

Compuesto 1j-2-19-2Na:

Sal sódica de 3-(2-(N-metilsulfamoil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,6-dimetil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



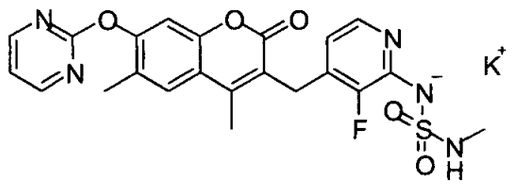
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-2-19-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.15 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.89 (2H, s), 5.66 (1H, brs), 6.07-6.21 (1H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.82 (1H, s), 8.67 (2H, dd, J = 0.9, 4.8 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 486 (M + 2H − Na).

Compuesto 1j-2-19-2K:

Sal de potasio de 3-(2-(N-metilsulfamoil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,6-dimetil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



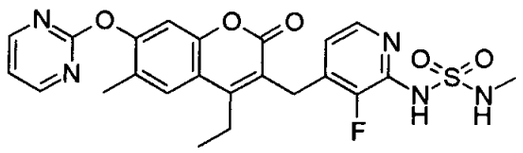
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-2-19-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.15 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.47 (3H, s), 3.93 (2H, s), 6.30-6.42 (1H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.83 (1H, s), 8.67 (2H, dd, J = 0.8, 4.8 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 486 (M + 2H − K).

Compuesto 1j-2-19-2Me:

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-etilo-6-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-19Me en lugar del compuesto 1h-2-16.

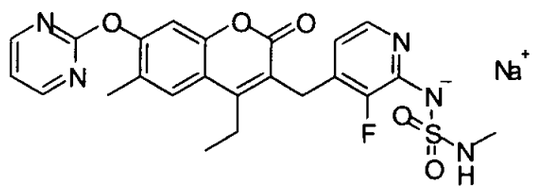
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 1.13 (1H, t, J = 7.4 Hz), 2.17 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.92 (1H, brq, J = 7.4 Hz), 4.00 (2H), 6.82 (1H, brt, J = 4.9 Hz), 7.00 (1H, brq, J = 4.8 Hz), 7.32 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.34 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.67 (2H, d, J = 4.8 Hz), 10.36 (1H, s).

Uno de los picos de metilo se superpuso con el pico de DMSO.

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 500 (M + H).

Compuesto 1j-2-19-2MeNa:

Sal sódica de 3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-etil-6-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



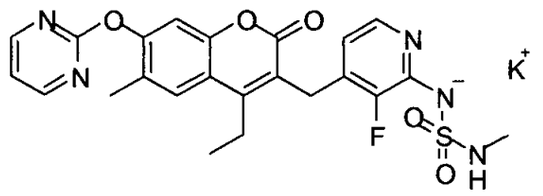
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-2-19-2Me en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 1.12 (1H, t, J = 7.4 Hz), 2.16 (3H, s), 2.28 (1H, d, J = 5.8 Hz), 2.87 (1H, brq, J = 7.4 Hz), 3.17 (3H, s), 3.85 (2H, s), 5.50 (1H, q, J = 5.8 Hz), 6.04 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.32 (1H, s), 7.32 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.82 (1H, s), 8.67 (2H, d, J = 4.8 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 500 (M + 2H − Na).

Compuesto 1j-2-19-2MeK:

Sal de potasio de 3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-etil-6-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



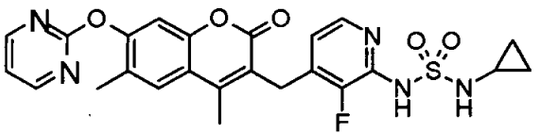
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-2-19-2Me en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 1.12 (1H, t, J = 7.4 Hz), 2.16 (3H, s), 2.28 (1H, d, J = 5.8 Hz), 2.87 (1H, brq, J = 7.4 Hz), 3.17 (3H, s), 3.85 (2H, s), 5.50 (1H, q, J = 5.8 Hz), 6.04 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.32 (1H, s), 7.32 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.82 (1H, s), 8.67 (2H, d, J = 4.8 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 500 (M + 2H − K).

Compuesto 1j-2-19-2c:

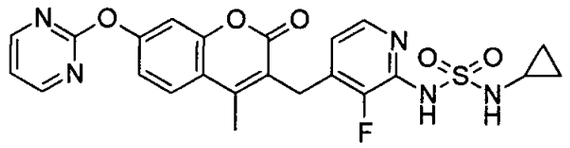
3-{2-(ciclopropilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-19 en lugar del compuesto 1h-2-16, y que se usó ciclopropilamina en lugar de metilamina.

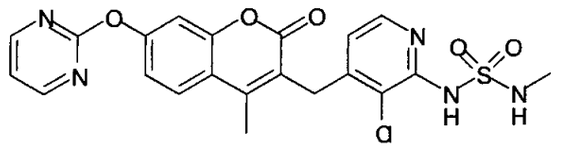
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 0.46-0.55 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.26-2.37 (1H, m), 4.03 (2H, s), 6.76-6.86 (1H, m), 7.30-7.33 (2H, m), 7.54 (1H, brs), 7.85 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.67 (2H, d, J = 4.8 Hz), 10.50 (1H, brs).
Uno de los picos de CH_3 se superpuso con el pico de DMSO.
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 512 (M + H).

Compuesto 1j-2-16-2c:
3-{2-(ciclopropilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó ciclopropilamina en lugar de metilamina.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 0.40-0.60 (4H, m), 2.24-2.35 (1H, m), 2.40-2.70 (3H, m), 4.02 (2H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 7.28 (1H, dd, J = 1.9, 8.4 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 4.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52 (1H, brs), 7.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.90-7.95 (1H, m), 8.69 (2H, d, J = 4.5), 10.49 (1H, brs).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 498 (M + H).

Compuesto 1j-2-41-2:
3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-cloropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto 2-(di-ter-butiloxicarbonil)amino-3-cloro-4-metilpiridina (compuesto 5b-0-41) fue sintetizado usando 3-cloro-4-metil-2-aminopiridina

bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5b-0-13.

El compuesto 2-(di-ter-butiloxicarbonil)amino-3-cloro-4-bromometilpiridina (compuesto 5c-0-41) fue sintetizado usando el compuesto 5b-0-41 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5c-0-13.

El compuesto etil éster del ácido 2-{2-(di-ter-butiloxicarbonil)amino-3-cloropiridin-4-ilmetil}-3-oxobutírico (compuesto 5t-0-41) fue sintetizado usando compuesto 5c-0-41 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5t-0-10.

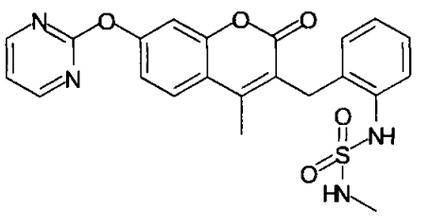
El compuesto 3-(3-cloro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 5d-0-41) fue sintetizado usando el compuesto 5t-0-41 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

El compuesto 3-(3-cloro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 1h-2-41) se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-41 en lugar del compuesto 4a-0-4.

El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-41 en lugar del compuesto 1h-2-16.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 4.04 (2H, s), 6.75 (1H, m), 7.29 (1H, dd, J = 2.2, 8.9 Hz), 7.34 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.2 Hz),

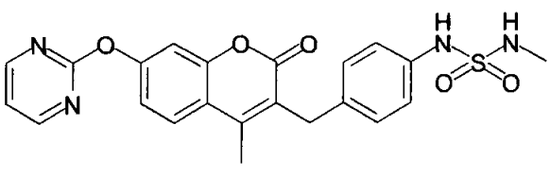
7.65 (1H, brd, J = 4.8 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.04 (1H, m), 8.69 (2H, d, J = 4.8 Hz).
Uno de los picos de metilo se superpuso con el pico de DMSO.
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 488 (M + H).

Compuesto 1j-2-45-2:
3-{2-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-45 en lugar del compuesto 1h-2-16.
RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.94 (1H, s), 8.69 (2H, d, J = 5.0 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.33 (2H, m), 7.26 (1H, dd, J = 2.3, 8.8 Hz), 7.23-7.04 (3H, m), 6.91 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.09 (2H, s), 2.61 (3H, d, J = 5.0 Hz), 2.37 (3H, s).
MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 452.97 (M + H).

Compuesto 1j-2-46-2:
3-{4-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



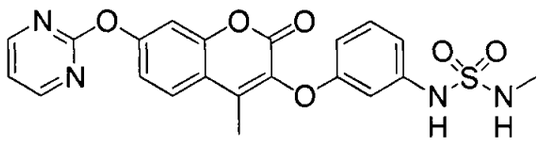
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-46 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.59 (2H, d, J = 5.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.23 (3H, m), 7.18 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.13-7.09 (3H, m), 6.43 (1H, s), 4.40 (1H, m), 4.03 (2H, s), 2.71 (3H, d, J = 5.4 Hz), 2.48 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI−) m/z: 451.03 (M − H).

Compuesto 1j-2-52-2:

3-(3-(metilaminosulfonil)amino-fenoxi)-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



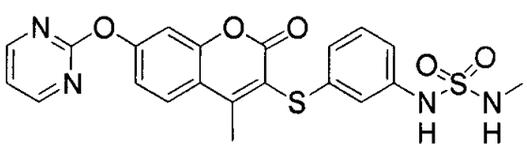
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-52 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.67 (1H, bs), 8.69 (2H, d, J = 5.0 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.34 (3H, m), 7.19 (1H, m), 6.88 (1H, m), 6.82 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz), 2.45 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.37 (3H, s).

MS (ESI+) m/z: 455.09 (M + H).

Compuesto 1j-2-53-2:

3-(3-(metilaminosulfonil)amino-tiofenoxi)-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-53 en lugar del compuesto 1h-2-16.

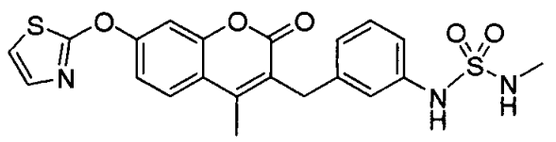
RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 9.65 (1H, bs), 8.70 (2H, d, J = 5.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.35 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J = 2.3, 8.8 Hz), 7.20 (1H, m), 7.00 (1H, m), 6.96 (1H, m), 6.85 (1H, m), 2.75 (3H, s), 2.42 (3H, d, J = 4.6 Hz).

MS (ESI+) m/z: 471.03 (M + H).

[0254] Compuesto 1j-3-1-2:

3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 114]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-1 en lugar del compuesto 1h-1-5.

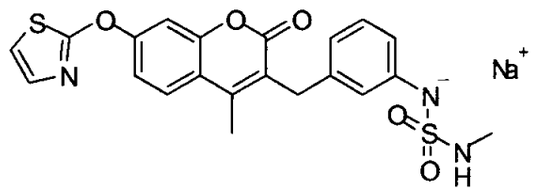
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.43 (3H, d, J = 3.1 Hz), 3.94 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.99-7.05 (2H, m), 7.13-7.25 (2H, m), 7.32-7.40 (3H, m), 7.49 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.9 Hz).

Uno de los picos de metilo se superpuso con el pico de DMSO.

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 458 (M + H).

Compuesto 1j-3-1-2Na:

Sal sódica de 3-(3-(N-metilsulfamoil)aminobencil)-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-3-1-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

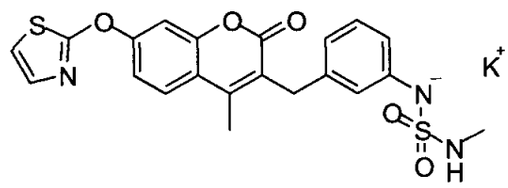
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.47 (3H, s), 3.91 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.85-7.04 (2H, m), 7.07 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.33-7.38 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.7 Hz).

Uno de los picos de CH_3 se superpuso con el pico de DMSO.

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 458 (M + 2H − Na).

Compuesto 1j-3-1-2K:

Sal de potasio de 3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-3-1-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.47 (3H, s), 3.86 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.78-6.85 (2H, m), 6.94 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.32-7.38 (3H, m), 7.47 (1H, dd, J = 1.2, 2.3 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.9 Hz).

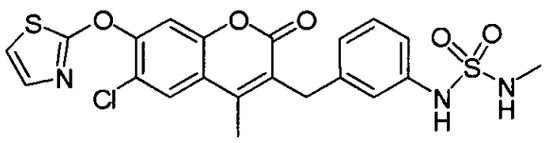
Uno de los picos de CH_3 se superpuso con el pico de DMSO.

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 458 (M + 2H − K).

[0255] Compuesto 1j-3-3-2:

3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 115]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-3 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.42 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.95 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.01-7.04 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 7.25 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.29 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.75 (1H, s), 8.13 (1H, s), 9.56 (1H, s).

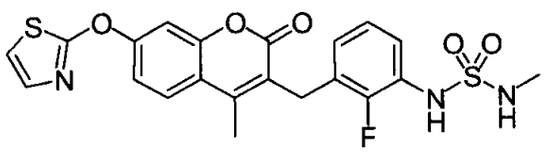
Uno de los picos de CH_3 se superpuso con el pico de DMSO.

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 492 (M + H).

[0256] Compuesto 1j-3-4-2:

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 116]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-4 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.46 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.85-6.90 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.29 (1H, ddd, J = 1.5, 7.8

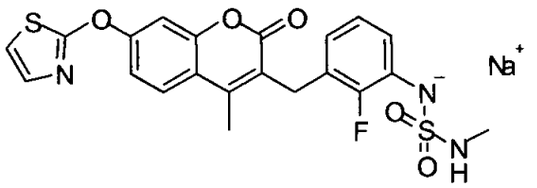
Hz, JHF = 7.8 Hz), 7.34-7.39 (3H, m), 7.49 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.9 Hz), 9.39 (1H, brs).

Uno de los picos de CH_3 se superpuso con el pico de DMSO.

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 476 (M + H).

Compuesto 1j-3-4-2Na:

Sal sódica de 3-(3-(N-metilsulfamoil)amino-2-fluorobencil)-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



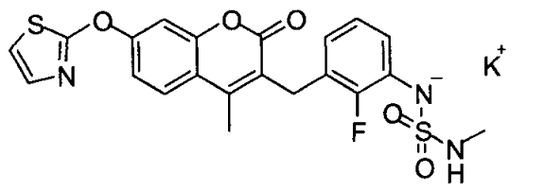
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-3-4-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.37 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.89 (2H, s), 5.36 (1H, brs), 6.28-6.32 (1H, m), 6.69 (1H, dd, J = 7.8, 8.1 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 7.8, 8.6 Hz), 7.31-7.40 (3H, m), 7.47 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 8.6 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 476 (M + 2H − Na).

Compuesto 1j-3-4-2K:

Sal de potasio de 3-(3-(N-metilsulfamoil)amino-2-fluorobencil)-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el

compuesto 1j-3-4-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

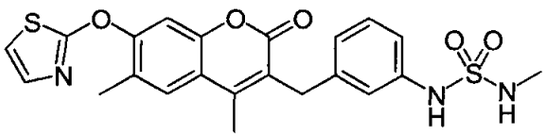
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.40 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.91 (2H, s), 5.66 (1H, brs), 6.37-6.42 (1H, m), 6.75 (1H, dd, J = 7.9, 8.0 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.0, 8.4 Hz), 7.34-7.38 (3H, m), 7.48 (1H, dd, J = 1.3, 2.3 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.9 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 476 (M + 2H − K).

[0257] Compuesto 1j-3-8-2:

3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-6-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 117]



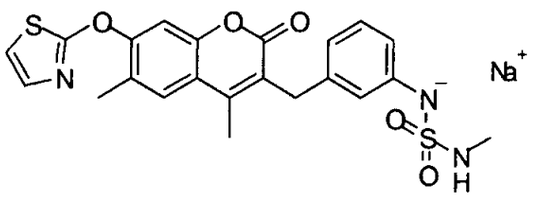
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-8 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.26 (3H, s), 2.41 (3H, d, J = 4.1 Hz), 2.46 (3H, s), 3.93 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.97-7.04 (2H, m), 7.13-7.24 (2H, m), 7.26-7.30 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.85 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 472 (M + H).

Compuesto 1j-3-8-2Na:

Sal sódica de 3-(3-(N-metilsulfamoil)aminobencil)-4,6-dimetil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



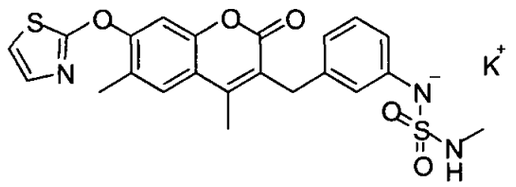
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-3-8-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.27 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.87 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 7.1 Hz), 6.80-6.99 (4H, m), 7.27-7.31 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.84 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 472 (M + 2H − Na).

Compuesto 1j-3-8-2K:

Sal de potasio de 3-(3-(N-metilsulfamoil)aminobencil)-4,6-dimetil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



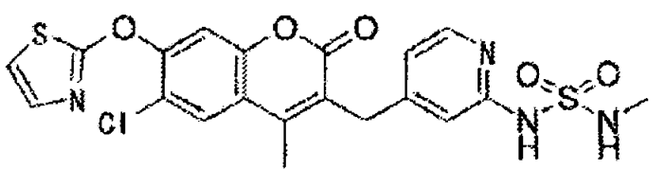
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-3-8-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.27 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.87 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.79-6.99 (4H, m), 7.27-7.31 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.84 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 472 (M + 2H − K).

Compuesto 1j-3-12-2:

3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-cloro-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto 3-(2-aminopiridin-4-ilmetil)-4-metil-6-cloro-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 1h-3-12) se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-12 en lugar del compuesto 4a-0-4.

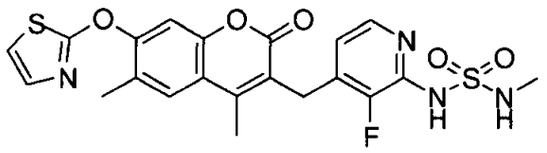
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-12 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.42 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.95 (2H, s), 6.74-6.77 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.75 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 4.9Hz), 8.13 (s, 1H).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 493 (M + H).

Compuesto 1j-3-19-2:

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto 3-{2-amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 1h-3-19) se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-18 en lugar del compuesto 4a-0-4.

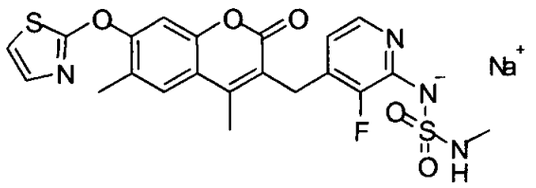
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-19 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2.34 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.62 (3H, s), 4.10 (2H, s), 6.81 (1H, dd, J = 5.1 Hz), 7.13 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.20-7.30(2H, m), 7.80 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 5.1 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 491 (M + H).

Compuesto 1j-3-19-2Na:

Asl sódica de 3-(2-(N-metilsulfamoil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,6-dimetil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



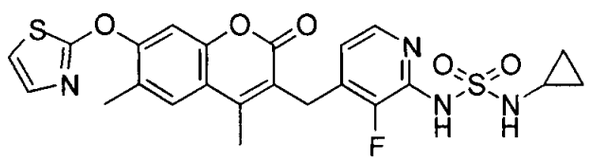
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-3-19-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 7.86 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.45 (1H, s), 7.35-7.25 (2H, m), 6.09 (1H, br), 3.87 (2H, s), 2.45 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.27 (3H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 491 (M + 2H − Na).

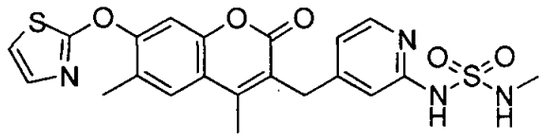
Compuesto 1j-3-19-2c:

3-{2-(ciclopropilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-19 en lugar del compuesto 1h-2-16, y que se usó ciclopropilamina en lugar de metilamina.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 0.47-0.55 (4H, m), 2.23-2.37 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.49 (3H, s), 4.02 (2H, s), 6.76-6.87 (1H, m), 7.29 (2H, s), 7.47 (1H, s), 7.55 (1H, brs), 7.89 (1H, s), 7.89-7.94 (1H, m), 10.48 (1H, brs).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 517 (M + H).

Compuesto 1j-3-20-2:
3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



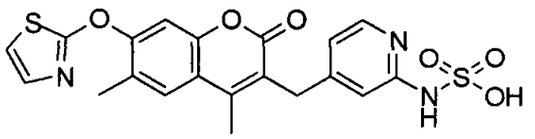
El compuesto 3-(2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-hidroxi-6-metil-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 5d-0-20) fue sintetizado usando el compuesto 5t-0-10 y 4-metilresorcinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

El compuesto 3-(2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-(tiazol-2-ilmetil)-6-metil-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 1h-3-20) se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-20 en lugar del compuesto 4a-0-4.

El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-20 en lugar del compuesto 1h-2-16.

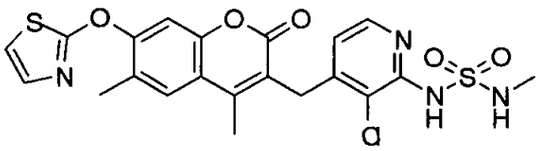
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.28 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.47 (3H, s), 3.96 (2H, s), 6.82-6.84 (2H, m), 6.96 (1H, br), 7.27-7.31 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8..07 (1H, d, J = 4..3 Hz), 10.25 (1H,br).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 473 (M + H).

Compuesto 1j-3-20-4:
Ácido {4-[4,6-dimetil-2-oxo-7-(tiazol-2-iloxi)-2H-1-benzopirano-3-ilmetil]piridin-2-ilo}sulfámico



RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.28 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.90 (2H), 6.50-6.55 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.25-7.35 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.80-8.00 (3H, m).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 460 (M + H).

Compuesto 1j-3-44-2:
3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-cloropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



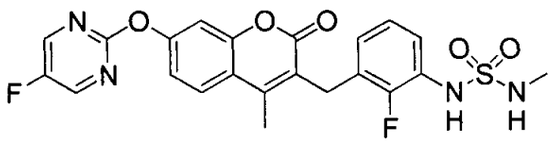
El compuesto 3-(3-cloro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-hidroxi-6-metil-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 5d-0-44) fue sintetizado usando compuesto 5t-0-41 y 4-metilresorcinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

El compuesto 3-(3-cloro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-(tiazol-iloxi)-6-metil-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 1h-0-44) se sintetizó bajo las

mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-44 en lugar del compuesto 4a-0-4.

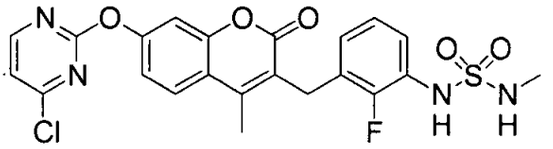
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-44 en lugar del compuesto 1h-2-16.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.29 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.17 (3H, dd, J = 1.3, 5.3 Hz), 4.03 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 3.3 Hz), 9.95 (1H, brs).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 507 (M + H).

Compuesto 1j-2a-4-2:
3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2a-4 en lugar del compuesto 1h-2-16.
RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.44 (2H, s), 7.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (1H, m), 7.22 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 2.3, 9.2 Hz), 7.0 (2H, m), 6.58 (1H, brs), 4.38 (1H, m), 4.08 (2H, s), 2.76 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.47 (3H, s).
MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 488.76 (M + H).

Compuesto 1j-2b-4-2:
3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(4-cloropirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



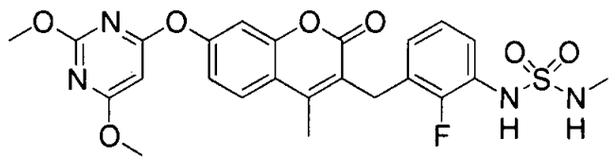
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2b-4 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.51 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.15 (1H, J = 2.3, 8.8 Hz), 7.01 (2H, m), 6.93 (1H, d, J = 5.7 Hz), 6.58 (1H, brs), 4.39 (1H, m), 4.09 (2H, s), 2.77 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.48 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 504.63 (M + H).

Compuesto 1j-5-4-2:

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(2,4-dimetoxipirimidin-6-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



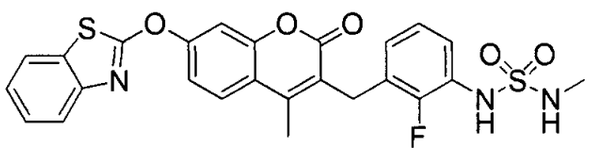
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-5-4 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 2.3, 8.8 Hz), 7.02 (1H, m), 6.97 (1H, m), 6.61 (1H, brs), 5.88 (1H, s), 4.43 (1H, m), 4.08 (2H, s), 3.98 (3H, s), 3.89 (3H, s), 2.76 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.46 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 531.07 (M + H).

Compuesto 1j-3a-4-2:

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(benzotiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



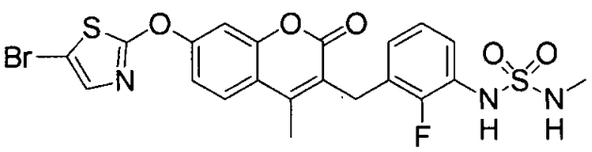
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3a-4 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.74 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.38 (4H, m), 7.02 (1H, m), 6.99 (1H, m), 6.62 (1H, bs), 4.44 (1H, m), 4.09 (2H, s), 2.76 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.48 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 526.01 (M + H).

Compuesto 1j-3b-4-2:

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(5-bromotiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



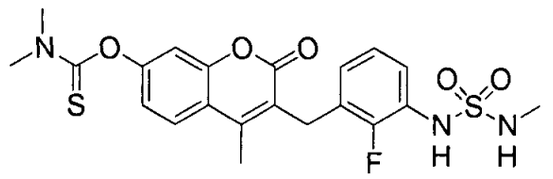
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3b-4 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (1H, m), 7.30 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 2.3, 8.8 Hz), 7.20 (1H, s), 7.01 (1H, m), 6.96 (1H, m), 6.61 (1H, brs), 4.43 (1H, m), 4.07 (2H, s), 2.76 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.46 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 553.79 (M), 555.78 (M + 2).

Compuesto 1j-1a-4-2:

4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetiltiocarbámico



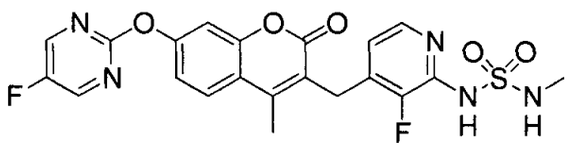
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1a-4 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.66 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.06 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.96 (1H, m), 6.58 (1H, m), 4.40 (1H, m), 4.07 (2H, s), 3.47 (3H, s), 3.38 (3H, s), 2.76 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.45 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 480.09 (M + H).

Compuesto 1j-2a-16-2:

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



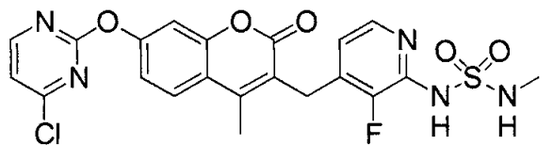
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2a-16 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.44 (2H, s), 7.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (1H, m), 7.22 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 2.3, 9.2 Hz), 7.0 (2H, m), 6.58 (1H, brs), 4.38 (1H, m), 4.08 (2H, s), 2.76 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.47 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 488.76 (M + H).

Compuesto 1j-2b-16-2:

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(4-cloropirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



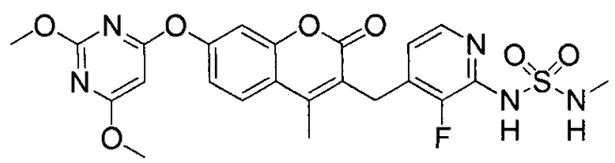
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2b-16 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.52 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.96 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 7.09 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 5.7 Hz), 6.90 (1H, m), 5.47 (1H, m), 4.09 (2H, s), 2.76 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.49 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 505.87 (M), 507.86 (M + 2).

Compuesto 1j-5-16-2:

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(2,4-dimetoxipirimidin-6-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



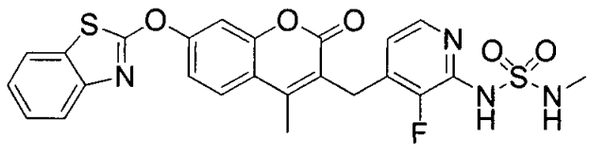
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-5-16 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.94 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 2.3, 8.8 Hz), 7.09 (1H, m), 6.88 (1H, m), 5.89 (1H, s), 5.47 (1H, m), 4.08 (2H, s), 3.98 (3H, s), 3.89 (3H, s), 2.76 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.47 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 531.91 (M + H).

Compuesto 1j-3a-16-2:

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(benzotiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



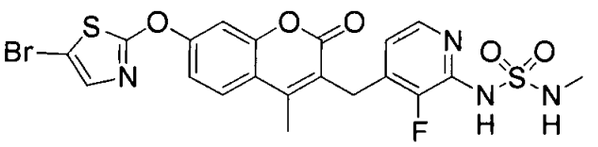
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3a-16 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.94 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.73 (3H, m), 7.52 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.43 (1H, m), 7.39 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 7.33 (1H, m), 7.15 (1H, m), 6.88 (1H, m), 5.48 (1H, m), 4.09 (2H, s), 2.76 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.48 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 526.73 (M + H).

Compuesto 1j-3b-16-2:

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(5-bromotiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

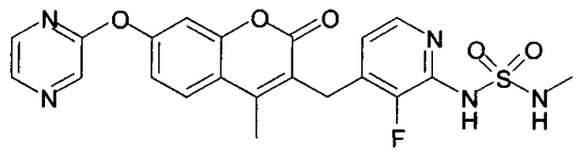


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3b-16 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.94 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.20 (1H, s), 7.09 (1H, m), 6.89 (1H, m), 5.47 (1H, m), 4.07 (2H, s), 2.76 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.46 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 554.62 (M), 556.54 (M + 2).

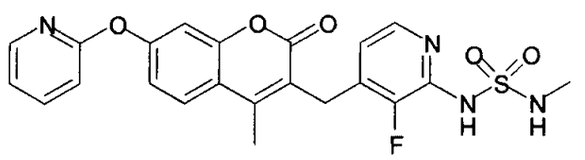
Compuesto 1j-4-16-2:
3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirazin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto 3-{2-amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirazin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 1h-4-16) se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-16 en lugar del compuesto 4a-0-4, y que se usó bromopirazina en lugar de 2-bromopirimidina.

El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-4-16 en lugar del compuesto 1h-2-16.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 2.52 (3H, s), 4.01 (2H, s), 3.96 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.78-7.85 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J = 1.3, 2.5 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.5 Hz) 8.42 (1H, brs).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 472 (M + H).

Compuesto 1j-6-16-2:
3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(piridin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto 3-{2-amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(piridin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 1h-6-16) se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-16 en lugar del compuesto 4a-0-4, y que se usó 2-bromopiridina en lugar de 2-bromopirimidina.

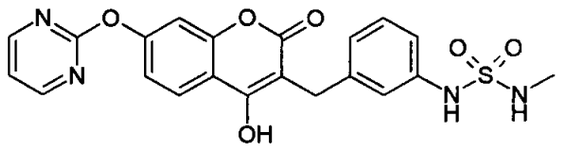
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-6-16 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2.52 (3H, s), 2.60 (3H, s), 4.09 (2H), 6.75 (1H, brt, J = 5.3 Hz), 7.07-7.28 (4H, m), 7.73 (1H, m), 7.83-7.95 (2H, m), 8.21 (1H, dd, J = 1.2, 4.9 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 471 (M + H).

Compuesto 1j-2-47-2:

3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-4-hidroxi-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



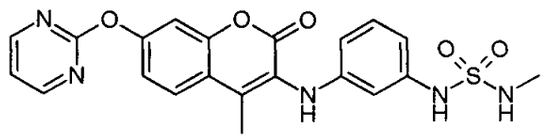
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-47 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.51 (s, 1H), 8.68 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.33 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.19 (dd, 1H, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.02-7.00 (m, 2H), 6.87 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 3.81 (s, 2H), 2.43 (d, 3H, J = 4.9 Hz).

ESIMS m/z: 455 (M + H).

Compuesto 1j-2-51-2:

3-(3-(metilaminosulfonil)aminofenilamino)-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



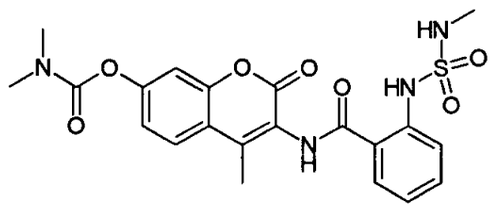
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-51 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.42 (s, 1H), 8.69 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.33 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.05 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.44 (m, 2H), 2.42 (d, 3H, J = 5.4 Hz), 2.26 (s, 3H).

ESIMS m/z: 454 (M + H).

Compuesto 1j-1-59-2:

3-(2-(metilaminosulfonil)aminobenzoilamino)-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

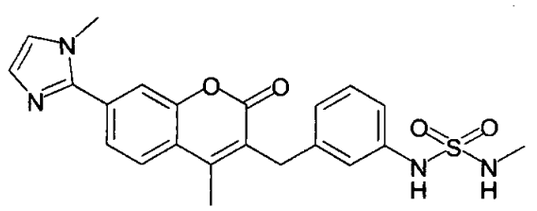


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-59 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.67 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.69 (q, 1H, J = 4.9 Hz), 7.62-6.59 (m,

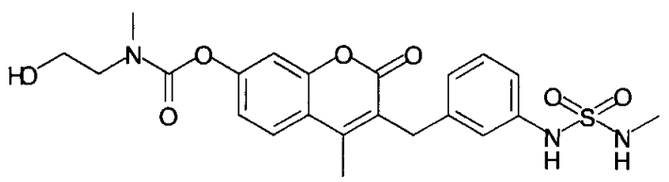
2H), 7.34 (d, 1H. J = 2.3 Hz), 7.26-7.22 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.48 (d, 3H, J = 4.9 Hz), 2.42 (s, 3H).
ESIMS m/z: 475 (M + H).

Compuesto 1j-20-1-2:
4-metil-3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-20-1 en lugar del compuesto 1h-1-5.
RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.57 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 8.39 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.39 Hz), 7.71 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.21-7.16 (2H, m), 7.05 (3H, s), 6.88 (1H, d, J = 7.25 Hz), 3.97 (2H, s), 3.85 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.43 (3H, s).
MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 439.00 (M + 1).

Compuesto 1j-30-1-2:
4-metil-3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido N-metil-N-2-hidroxietilcarbámico

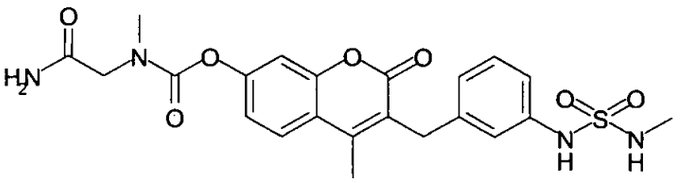


El compuesto 1j-0-1-2 (7-hidroxi-4-metil-3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopirano) se sintetizó bajo las

mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 4a-0-1 en lugar del compuesto 1h-1-5.

El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-31-1-2, excepto que se usó N-metil-N-2-hidroxietilamina en lugar de la N-metil-N-carbamoilmetilamina.
RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, MeOD-d_4) δ (ppm): 7.83 (1H, d, J = 8.77 Hz), 7.25-7.09 (5H, m), 7.03 (1H, d, J = 7.25 Hz), 4.06 (2H, s), 3.78 (2H, t), 3.60 (2H, t), 3.22-3.10 (3H, bs), 2.50 (3H, s), 2.46 (3H, s).
MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 498.35 (M + Na).

Compuesto 1j-31-1-2:
4-metil-3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido N-metil-N-carbamoilmetilcarbámico



El compuesto 1j-0-1-2 (7-hidroxi-4-metil-3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopirano) se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 4a-0-1 en lugar del compuesto 1h-1-5.

Luego, se agregaron trietilamina (86 µL, 0.62 mmol) y p-NO_2PhCOCl (27 µL, 0.13 mmol) a una solución en dimetilformamida (1 mL) del compuesto 1j-0-1-2 (33.4 mg, 0.09 mmol) a temperatura ambiente, y después de agitación por 30 minutos, se agregó además N-metil-N-carbamoilmetilamina (33uL, 0.27 mmol), y la mezcla se agitó por 10 minutos. Entonces se adicionó agua, y la capa orgánica se extrajo dos veces con acetato de etilo, y se purificó mediante

cromatografía de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 20: 1) para dar el compuesto del título (18 mg, 41%).

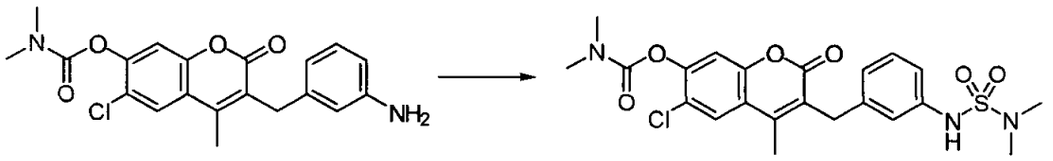
RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, MeOD-d_4) d (ppm): 7.85 (1H, dd, J = 8.39 Hz), 7.27-7.10 (5H, m), 6.97 (1H, d, J = 7.63 Hz), 4.09 (1H, s), 4.06 (3H, s), 3.30-3.21 (3H, bs), 2.50 (3H, s), 2.46 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 511.42 (M + 1).

[0258] Compuesto 1j-1-3-3:

6-cloro-4-metil-3-{3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 118]



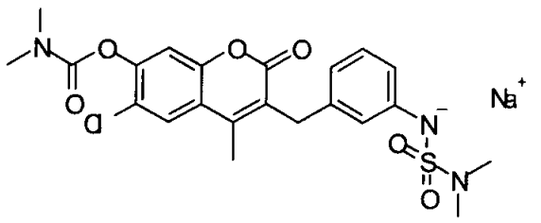
El compuesto 1h-1-3 (50 mg, 0.129 mmol) se disolvió en diclorometano (1 mL), y a esto se agregaron piridina (42 μL, 0.516 mmol) y cloruro de dimetilsulfamoilo (41 μL, 0.387 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. El solvente en la solución de reacción fue destilado bajo presión reducida, y el residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de amino (diclorometano) para dar el compuesto del título (50 mg, 79%) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.45 (3H, s), 2.76 (6H, s), 3.05 (3H, s), 3.22 (3H, s), 4.05 (2H, s), 6.80-7.60 (5H, m), 7.68 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 494 (M + H).

Compuesto 1j-1-3-3Na:

Sal sódica de 3-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dometilcarbámico



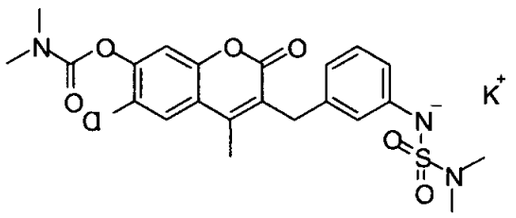
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-3-3 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (CD_3OD) δ (ppm): 7.90 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.03-6.90 (3H, m), 6.65 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.01 (2H, s), 3.18 (3H, s), 3.02 (3H, s), 2.61 (6H, s), 2.46 (3H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 494 (M + 2H − Na).

Compuesto 1j-1-3-3K:

Sal de potasio de 3-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



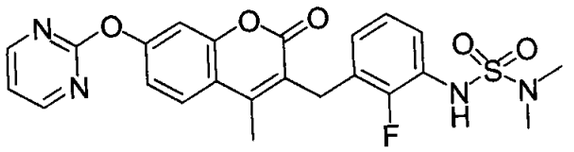
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-3-3 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

RMN ^{1}H (CD_3OD) δ (ppm): 7.90 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.03-6.90 (3H, m), 6.65 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.01 (2H, s), 3.18 (3H, s), 3.02 (3H, s), 2.61 (6H, s), 2.46 (3H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 494 (M + 2H − K).

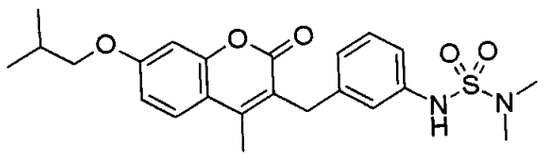
[0259] Compuesto 1j-2-4-3:
3-{2-fluoro-3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 119]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-2-4 en lugar del compuesto 1h-1-3.
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.48 (3H, s), 2.69 (6H, s), 4.00 (2H, s), 6.88-6.97 (1H, m), 6.97-7.06 (1H, m), 7.24-7.40 (4H, m), 7.91 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.69 (2H, d, J = 4.8 Hz), 9.66 (1H, br.s).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 485 (M + H).

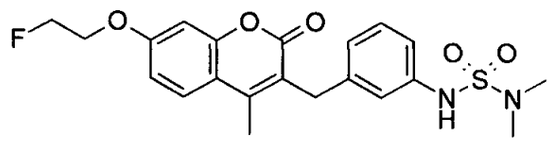
Compuesto 1j-1b-1-3:
3-{3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil}-7-isobutoxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-1b-1 en lugar del compuesto 1h-1-3.
RMN-^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0.98 (3H, s), 1.00 (3H, s), 1.98-2.10 (1H, m), 2.41 (3H, s),2.61 (6H, s), 3.86 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.90 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.94-7.04 (4H, m), 7.18 (1H, dd, J = 7.8,7.6 Hz), 7.75 (1H, d, J = 9.6 Hz), 9.79 (1H, br.s).
ESI (LC-MS modo positivo) m/z: 445 (M + H).

Compuesto 1j-1c-1-3:

3-{3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil}-7-(2-fluoroetoxi)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



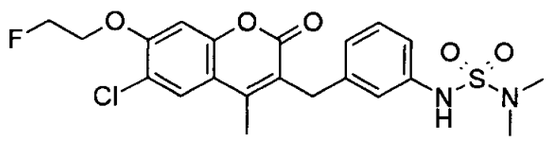
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-1c-1 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN-^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.43 (3H, s), 2.61 (6H, s), 3.91 (2H, s), 4.28-4.33 (1H, m), 4.40-4.44 (1H, m), 4.67-4.71 (1H, m), 4.84-4.89 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.97-7.06 (4H, m), 7.18 (1H, dd, J = 8.0,7.6 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.79 (1H, br.s).

ESI (LC-MS modo positivo) m/z: 435 (M + H).

Compuesto 1j-1c-3-3:

3-{3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil}-6-cloro-7-(2-fluoroetoxi)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



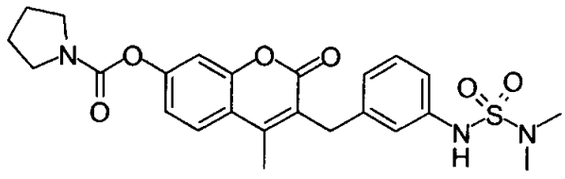
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-1c-3 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN-^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.43 (3H, s), 2.62 (6H, s), 3.91 (2H, s), 4.38-4.43 (1H, m), 4.40-4.45 (1H, m), 4.70-4.75 (1H, m), 4.87-4.92 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.03 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J = 7.9,7.9 Hz), 7.30 (1H, s), 7.93 (1H, s), 9.80 (1H, br.s).

ESI (LC-MS modo positivo) m/z: 469 (M + H).

Compuesto 1j-1d-1-3:

3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido pirrolidin-1-carboxílico



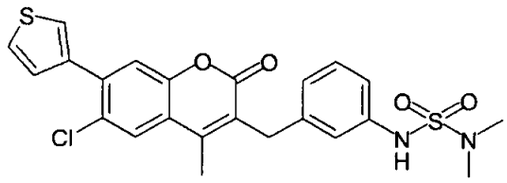
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-2-3, excepto que se usó el compuesto 1h-1d-1 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 1.92-2.04 (4H, m), 2.45 (3H, s), 2.80 (6H, s), 3.50 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.59 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.03 (2H, s), 6.37 (1H, brs), 6.97-7.08 (3H, m), 7.12-7.16 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 9.4 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 486 (M + H).

Compuesto 1j-11-3-3:

4-metil-3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-7-(tiofen-3-il)-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopirano

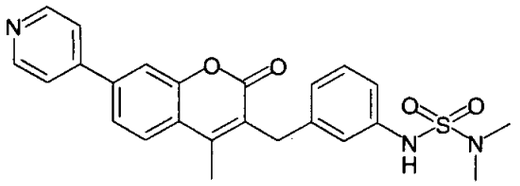


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-11-3 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.70 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 3.05, 1.53 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 4.96, 0.60 Hz), 7.38 (1H, s), 7.35 (1H,

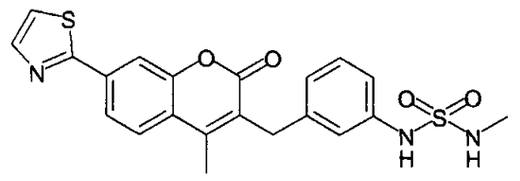
dd, J = 4.96, 1.53 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.63 Hz), 7.10 (1H, s), 7.02 (2H, dd, J = 8.01, 1.91 Hz), 6.43 (1H, s), 4.05 (2H, s), 2.82 (6H, s), 2.47 (3H, s).
MS (Micromass, Quattromicro, ESI−) m/z: 487.25 (M − 1).

Compuesto 1j-12-1-3:
4-metil-3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-7-(piridin-4-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-12-1 en lugar del compuesto 1h-1-3.
RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.72 (2H, d, J = 4.58 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.77 Hz), 7.59 (1H, s), 7.56 (1H, dd, J = 6.87, 1.91 Hz), 7.53 (2H, d, J = 5.72 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.01 Hz), 7.10 (1H, s), 7.05 (1H, d, 8.39 Hz), 7.02 (1H, d, J = 7.25 Hz), 6.43 (1H, s), 4.08 (2H, s), 2.82 (6H, s), 2.52 (3H, s).
MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 450.42 (M + 1).

Compuesto 1j-17-1-2:
4-metil-3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-7-(tiazol-2-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano



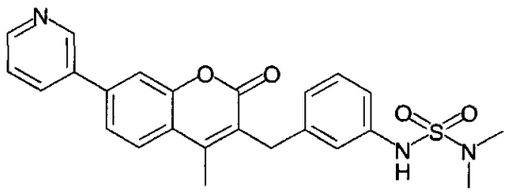
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-17-1 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.53 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 3.05 Hz), 7.96 (2H, s), 7.92 (2H, d, J = 3.43 Hz), 7.17 (2H, t, J = 8.01 Hz), 7.02 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 7.63 Hz), 3.96 (2H, s), 2.50 (3H, s), 2.42 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 463.98 (M + Na).

Compuesto 1j-18-1-3:

4-metil-3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-7-(piridin-3-ilo)-2-oxo-2H-1-benzopirano



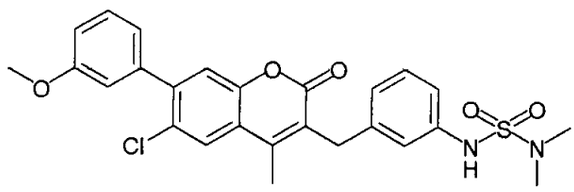
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-18-1 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.91 (1H, s), 8.67 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 8.01 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.77 Hz), 7.55 (1H, s), 7.53 (1H, dd, J = 6.10, 1.53 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 7.25, 0.90 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.01 Hz), 7.11 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.01 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 8.77, 1.91 Hz), 6.40 (1H, s), 4.07 (2H, s), 2.82 (6H, s), 2.52 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 450.44 (M + 1).

Compuesto 1h-19-3-3:

4-metil-3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-6-cloro-7-(3-metoxifenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano



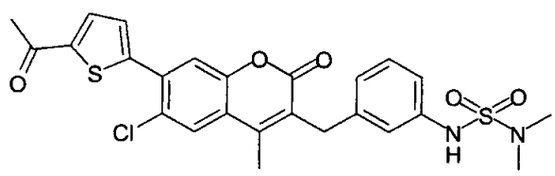
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-19-3 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.71 (1H, s), 7.39 (1H, td, J = 9.16, 1.14 Hz), 7.32 (1H, s), 7.22 (1H, t, J = 8.01 Hz), 7.10 (1H, t, J = 1.53 Hz), 7.04-6.96 (5H, m), 6.40 (1H, s), 4.06 (2H, s), 3.86 (3H, s), 2.82 (6H, s), 2.49 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI−) m/z: 511.03 (M − 1).

Compuesto 1h-21-3-3:

4-metil-3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-6-cloro-7-(5-acetiltiofen-2-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano



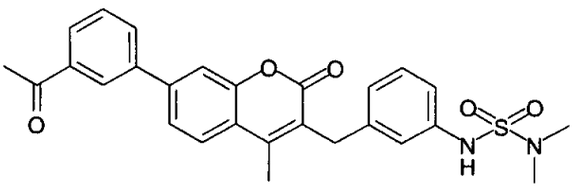
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-21-3 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.77 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.26 (1H, t), 7.02-7.00 (3H, m), 6.76 (1H, s), 4.04 (2H, s), 2.81 (6H, s), 2.59 (3H, s), 2.46 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI−) m/z: 529.15 (M − H).

Compuesto 1j-22-1-3:

4-metil-3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-7-(3-acetilfenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano



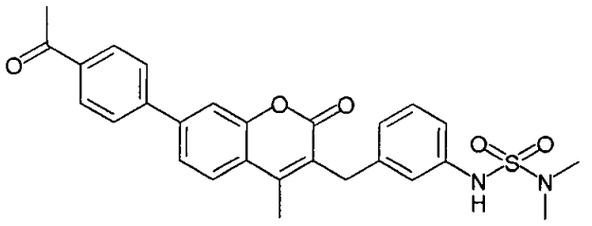
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-22-1 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.22 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 7.63 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.01 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.77 Hz), 7.62-7.54 (4H, m), 7.22 (1H, t), 7.14-7.00 (2H, m), 6.48 (1H, bs), 3.95 (2H, s), 2.81 (6H, s), 2.61 (3H, s), 2.51 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 513.14 (M + Na).

Compuesto 1j-23-1-3:

4-metil-3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-7-(4-acetilfenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano



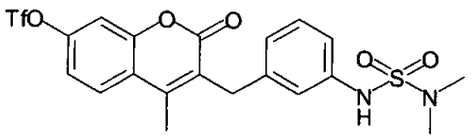
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-23-1 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.08 (2H, d, J = 8.77 Hz), 7.73 (4H, d, J = 8.77 Hz), 7.56 (2H, m), 7.19 (3H, m), 6.48 (1H, bs), 4.15 (2H, s), 2.81 (6H, s), 2.65 (3H, s), 2.51 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI−) m/z: 489.07 (M − 1).

Compuesto 1j-1e-1-3:

4-metil-3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido trifluorometanosulfónico



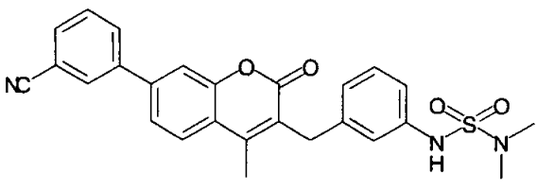
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-1e-1 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.63 (2H, d, J = 8.77 Hz), 7.22 (2H, m), 7.09 (3H, m), 6.23 (1H, bs), 4.02 (2H, s), 2.72 (6H, s), 2.46 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI−) m/z: 519.14 (M − 1).

Compuesto 1j-24-1-3:

4-metil-3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-7-(3-cianofenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano

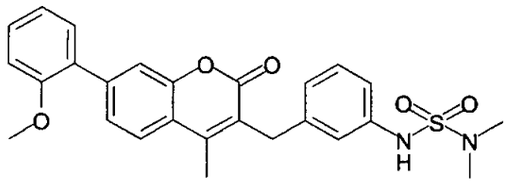


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-11-3, excepto que se usó el compuesto 1j-1e-1-3 en lugar del compuesto 1g-1e-3, y que se usó ácido 3-cianofenilborónico en lugar de ácido tiofen-3-borónico.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.91 (1H, t), 7.82 (1H, d, J = 7.63 Hz), 7.78-7.65 (2H, m), 7.60 (1H, t), 7.46 (2H, m), 7.20 (1H, t), 7.06 (1H, s) 7.03 (2H, t), 6.29 (1H, bs), 4.15 (2H, s), 2.81 (6H, s), 2.51 (3H, s).

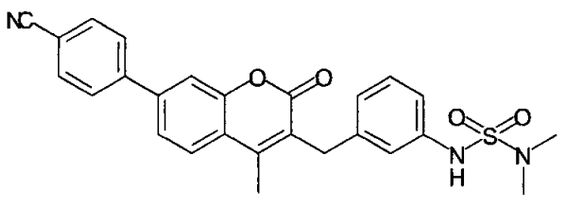
MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 474.27 (M + 1).

Compuesto 1j-25-1-3:
4-metil-3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-7-(2-metoxifenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-11-3, excepto que se usó el compuesto 1j-1e-1-3 en lugar del compuesto 1g-1e-3, y que se usó ácido 2-metoxifenilborónico en lugar de ácido tiofen-3-borónico.
RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.66 (1H, d, J = 8.77 Hz), 7.58 (2H, dd, J = 8.77 Hz), 7.51 (2H, m), 7.25 (1H, t), 7.18 (1H, s), 7.05 (4H, m), 6.45 (1H, bs), 4.15 (2H, s), 3.81 (3H, s), 2.81 (6H, s), 2.49 (3H, s).
MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 479.37 (M + 1).

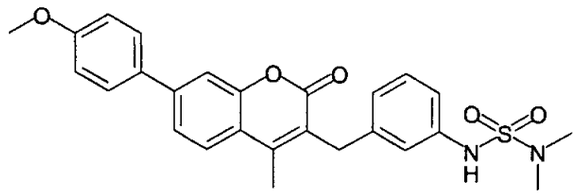
Compuesto 1j-26-1-3:
4-metil-3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-7-(4-cianofenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-11-3, excepto que se usó el compuesto 1j-1e-1-3 en lugar del compuesto 1g-1e-3, y que se usó ácido 4-cianofenilborónico en lugar de ácido tiofen-3-borónico.

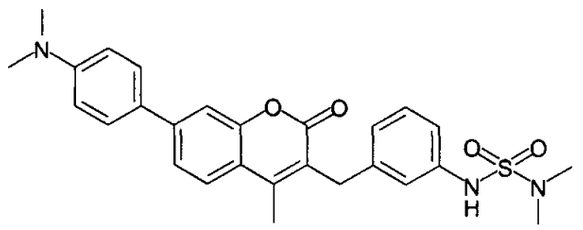
RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.80-7.70 (5H, m), 7.72 (2H, m), 7.22 (1H, t), 7.10 (1H, s) 7.03 (2H, m), 6.29 (1H, bs), 4.15 (2H, s), 2.81 (6H, s), 2.51 (3H, s).
MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 474.27 (M + 1).

Compuesto 1j-27-1-3:
4-metil-3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-7-(4-metoxifenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano



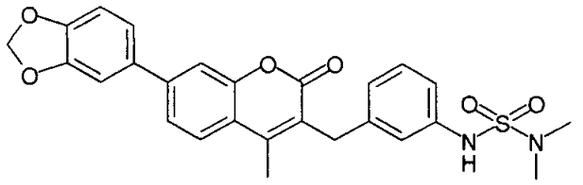
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-11-3, excepto que se usó el compuesto 1j-1e-1-3 en lugar del compuesto 1g-1e-3, y que se usó ácido 4-metoxifenilborónico en lugar de ácido tiofen-3-borónico.
RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.08 (1H, d, J = 8.01 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.91 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.39 Hz), 7.41-7.32 (2H, m), 7.22 (1H, t), 7.10-6.99 (5H, m), 6.29 (1H, bs), 4.08 (2H, s), 3.84 (3H, s), 2.81 (6H, s), 2.51 (3H, s).
MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 474.27 (M + 1).

Compuesto 1j-28-1-3:
4-metil-3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-7-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-28-1 en lugar del compuesto 1h-1-3.
RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.61 (5H, m), 7.25 (1H, t), 7.15-7.08 (3H, s, t), 6.82 (2H, d, J = 8.77 Hz), 6.39 (1H, bs), 4.04 (2H, s), 3.02 (6H, s), 2.79 (6H, s), 2.43 (3H, s).
MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 492.32 (M + 1).

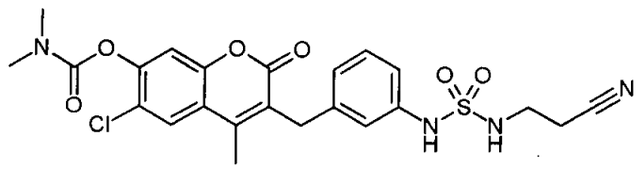
Compuesto 1j-29-1-3:
4-metil-3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-7-(benzo[1,3]dioxol-4-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-11-3, excepto que se usó el compuesto 1j-1e-1-1 en lugar del compuesto 1g-1e-3, y que se usó ácido benzo[1,3]dioxol-4-borónico en lugar de ácido tiofen-3-borónico.
RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.63 (1H, d, J = 8.77 Hz), 7.46 (2H, m), 7.23 (1H, t), 7.13 (5H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.01 Hz), 6.48 (1H, s), 6.02 (2H, s), 4.04 (2H, s), 2.80 (6H, s), 2.47 (3H, s).
MS (Micromass, Quattromicro, ESI−) m/z: 491.34 (M − 1).

[0260] Compuesto 1j-1-21-2:
3-(3-(N-(2-cianoetil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 120]



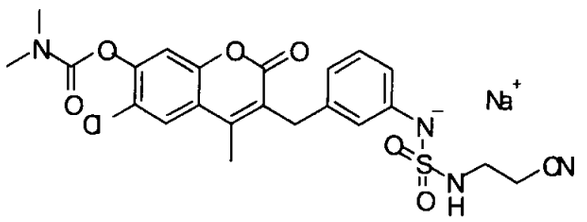
Se disolvió cloruro de sulfurilo (66.5 μL, 872 μmol) en diclorometano (4 mL), y se agregaron a esto 2-cianoetilamina (57.2 μL, 776 μmol) y DMAP (94.7 mg, 776 μmol) a −78oC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente para dar el cloruro de sulfamoilo correspondiente. Se añadieron 3-(3-aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico (100 mg, 258.5 μmol), piridina (0.5 mL) y diclorometano (2 mL) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. Después de lavado con solución de hidrógeno carbonato de sodio y solución salina saturada, la capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (metanol: cloruro de metileno = 1: 20) para dar el compuesto del título (111 mg, 83%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 2.44-2.55 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.15-3.30 (2H, m), 3.99 (2H, s), 6.92-7.15 (3H, m), 7.20 (1H, s), 7.15-7.25 (1H, m), 7.66 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 519 (M + H).

Compuesto 1j-1-21-2Na:

Sal sódica de 3-(3-(N-(2-cianoetil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



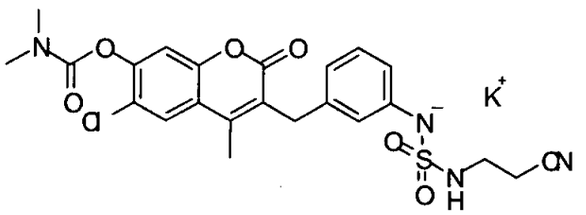
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-21-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (CD_3OD) δ (ppm): 7.89 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.04-6.98 (3H, m), 6.70 (1H, d, J = 7.4 Hz), 3.99 (2H, s), 3.17 (3H, s), 3.02 (3H, s), 2.57-2.52 (2H, m), 2.48 (3H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 519 (M + 2H − Na).

Compuesto 1j-1-21-2K:

Sal de potasio de 3-(3-(N-(2-cianoetil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-21-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

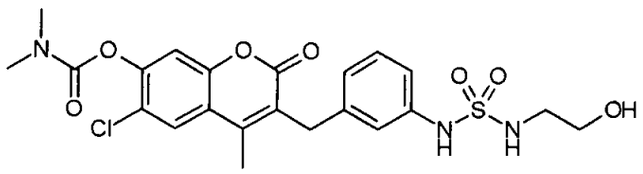
RMN ^{1}H (CD_3OD) δ (ppm): 7.89 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.04-6.98 (3H, m), 6.70 (1H, d, J = 7.4 Hz), 3.99 (2H, s), 3.17 (3H, s), 3.02 (3H, s), 2.57-2.52 (2H, m), 2.48 (3H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 519 (M + 2H − K).

[0261] Compuesto 1j-1-22-2:

3-(3-(N-(2-hidroxietil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 121]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-21-2, excepto que se usó 2-aminoetanol en lugar de 2-cianoetilamina.

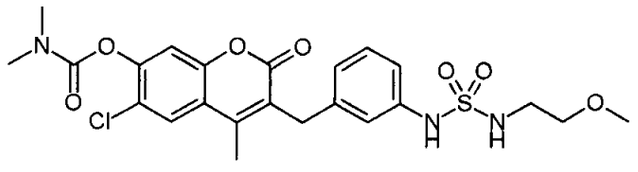
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.12 (2H, m) 3.17 (3H, s), 3.52 (2H, br), 4.02 (2H, s), 6.92-7.05 (2H, m), 7.09 (1H, brs), 7.19-7.30 (1H, m), 7.66 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 510 (M + H).

[0262] Compuesto 1j-1-23-2:

3-(3-(N-(2-metoxietil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 122]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-21-2, excepto que se usó 2-metoxietilamina en lugar de 2-cianoetilamina.

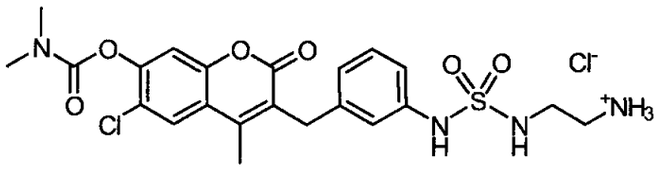
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.15-3.25 (2H, s), 3.41 (3H, s), 3.45-3.55 (2H, m), 4.01 (2H, s), 6.95-7.20 (2H, m), 7.09 (1H, s), 7.19-7.30 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.66 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 524 (M + H).

[0263] Compuesto 1j-1-24-2:

Clorhidrato de 3-(3-(N-(2-aminoetil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 123]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-21-2, excepto que se usó 1,2-etilendiamina en lugar de 2-cianoetilamina.

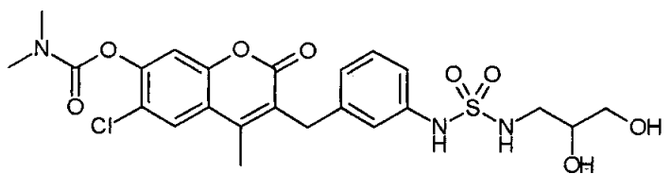
RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2.51 (3H, s), 2.95-3.05 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.14-3.25 (2H, m), 3.17 (3H, s), 4.05 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (1H, brs), 7.22 (1H, dd, J = 8.1 Hz), 7.32 (1H, s), 7.93 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 509 (M − Cl).

[0264] Compuesto 1j-1-25-2:

3-(3-(N-(2,3-dihidroxipropil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 124]

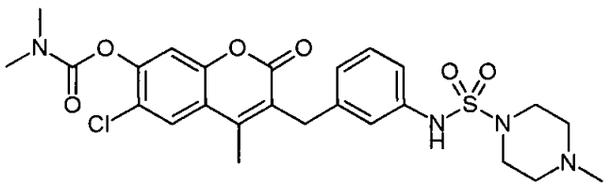


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-21-2, excepto que se usó 2,3-dihidroxipropilamina en lugar del 2-cianoetilamina.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.38 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.30-3.50 (2H, m), 3.52-3.70 (1H, m), 3.89 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.05 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.13 (1H, s), 7.60 (1H, s).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 540 (M + H).

[0265] Compuesto 1j-1-26-2:
6-cloro-4-metil-3-[3-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonilamino)bencil]-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

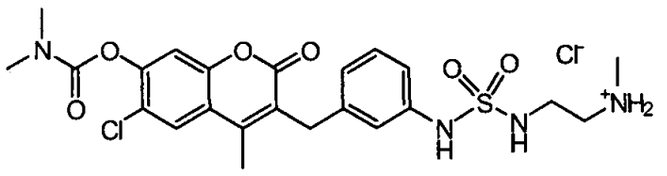
[Formula Química 125]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-21-2, excepto que se usó 1-metilpiperazina en lugar de 2-cianoetilamina.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.22 (3H, s), 2.25-2.36 (4H, m), 2.43 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 4.01 (2H, s), 6.95-7.08 (2H, m), 7.15-7.30 (3H, m), 7.65 (1H, s).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 549 (M + H).

[0266] Compuesto 1j-1-28-2:
Clorhidrato de 3-(3-(N-(N'-metil-2-aminoetil)-metilsulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 126]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-21-2, excepto que se usó 2-metilaminoetilamina en lugar de 2-cianoetilamina.

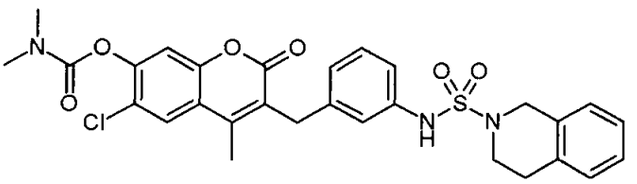
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.41 (3H, brs), 3.00 (6H, s), 3.05 (3H, brs), 3.17 (3H, brs), 3.50-3.65 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.98 (2H, brs), 6.70-7.60 (5H, m), 7.60 (1H, brs).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 523 (M − Cl).

[0267] Compuesto 1j-1-29-2:

6-cloro-3-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilsulfonilamino)bencil]-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 127]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-21-2, excepto que se usó isoquinolina en lugar de 2-cianoetilamina.

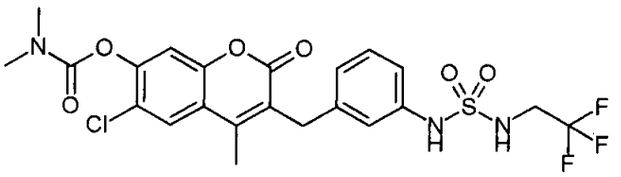
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.30 (3H, s), 2.74 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.48 (2H, m), 3.95 (2H, s), 4.42 (2H, s), 6.92-7.27 (9H, m), 7.56 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 582 (M + H).

[0268] Compuesto 1j-1-30-2:

3-(3-(N-2,2,2-trifluoroetil-sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 128]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-21-2, excepto que se usó 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de 2-cianoetilamina.

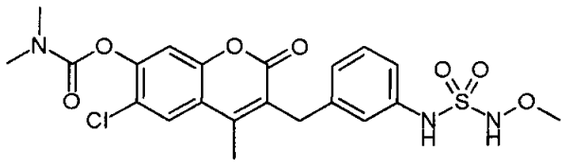
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.45 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.55-3.70 (2H, m), 4.02 (2H, s), 7.00-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.62 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 548 (M + H).

[0269] Compuesto 1j-1-31-2:

3-(3-(N-metoxisulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 129]



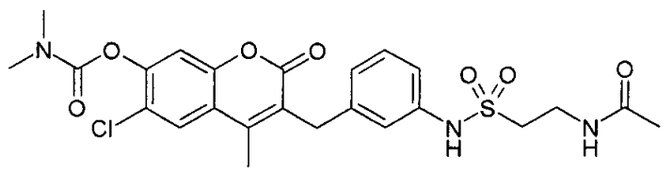
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-21-2, excepto que se usó O-metilhidroxilamina en lugar de 2-cianoetilamina.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.45 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.02 (2H, s), 6.78 (1H, brs), 7.00-7.30 (3H, m), 7.65 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 496 (M + H).

Compuesto 1j-1-32-2:

3-[3-(2-acetilamino-etanosulfonilamino)bencil]-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



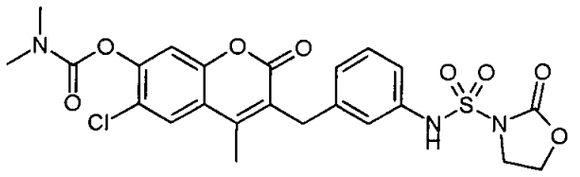
Se agitaron el compuesto 1h-1-3 (5.8 g, 15 mmol), cloruro de 2-ftalimidoetanosulfonilo (6.1 g) y trietilamina (10.4 mL) en diclorometano a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se adicionó agua a la mezcla de reacción, y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio agua y solución salina saturada. Después de secado sobre sulfato de magnesio, la mezcla fue concentrada bajo presión reducida para dar un producto crudo, que fue luego purificado mediante cromatografía de columna para dar un compuesto (9.4 g).

Una porción (5.0 g) del compuesto obtenido, y monohidrato de hidrazina (0.94 mL) se agitaron en un solvente mezclado de etanol/THF a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se agregó agua a la mezcla de reacción, y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con bicarbonato de sodio agua y solución salina saturada. Después de secado sobre sulfato de magnesio, la mezcla fue concentrada bajo presión reducida para dar un producto crudo, el cual fue luego purificado mediante cromatografía de columna para dar un compuesto (848 mg).

Una porción (50.8 mg) del compuesto obtenido, cloruro de acetilo (9.5 µL) y trietilamina (28.5 µL) se agitaron en cloruro de metileno a 0°C por 2 horas. Entonces se adicionó agua a la mezcla de reacción, y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con bicarbonato de sodio agua y solución salina saturada. Después de secado sobre sulfato de magnesio, la mezcla fue concentrada bajo presión reducida para dar un producto crudo, el cual fue luego purificado mediante cromatografía de columna para dar el compuesto del título (56 mg).

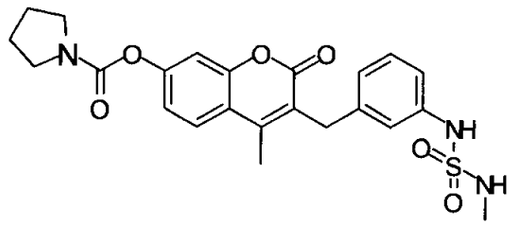
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 1.88 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.10-3.30 (5H, m), 3.50-3.70 (2H, m), 4.00 (2H, s), 6.95-8.00 (6H, m).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 536 (M + H).

Compuesto 1j-1-33-2:
6-cloro-4-metil-2-oxo-3-[3-(2-oxo-oxazolidin-3-sulfonilamino)bencil]-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-2l-2, excepto que se usó oxazolidinona en lugar de 2-cianoetilamina.
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.25 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.60-3.80 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.10-4.30 (2H, m), 6.95-7.10 (3H, m), 7.25 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.50 (1H, s), 8.05 (1H, s), 10.80 (1H, brs).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 536 (M + H).

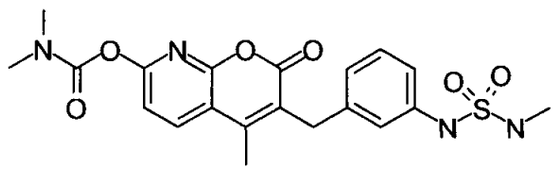
Compuesto 1j-1d-1-2:
3-(3-(N-metilsulfamoil)aminobencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido pirrolidin-1-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1d-1 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 1.84-1.94 (4H, m), 2.42 (3H, d, J = 3.3 Hz), 2.46 (3H, s), 3.36 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.52 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.93 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.98-7.05 (2H, m), 7.13-7.23 (3H, m), 7.26 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.9 Hz), 9.53 (1H, brs).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 472 (M + H).

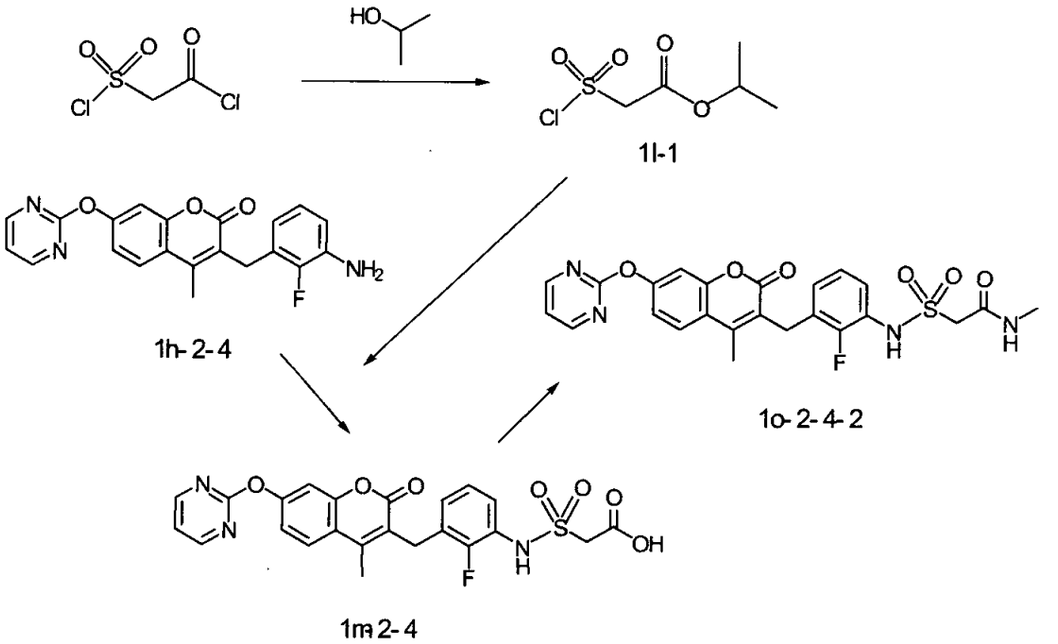
Compuesto 1j-1-72-2:
3-(3-(N-metilsulfamoil)aminobencil)-4-metil-2-oxo-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-72 en lugar del compuesto 1h-1-3.
RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.42 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.94 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.01 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.14-7.20 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.2 Hz), 9.53 (1H, brs).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 447 (M + H).

[0270] Compuesto 1o-2-4-2:
2-{2-fluoro-3-[4-metil-2-oxo-7-(pirimidin-2-iloxi)-2H-1-benzopiran-3-ilmetil]fenilsulfamoilo}-N-metil-acetamida

[Formula Química 130]



[0271] Etapa 1 (Preparación de solución en THF del compuesto 1l-1):

Se agregó 2-propanol (130 μL, 1.69 mmol) a una solución de cloruro de clorosulfonilo acetilo (1180 μL, 1.69 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 0 °C por 20 minutos. La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente por 2 horas para dar una solución en THF del compuesto 1l-1 cuantitativamente.

[0272] Etapa 2 (Síntesis del compuesto 1m-2-4):

Una solución en THF del compuesto 1l-1 obtenido en la Etapa 1 (1.04 mL, 0.585 mmol) se agregó por gotas bajo atmósfera de nitrógeno a una solución del compuesto 1h-2-4 (214.4 mg, 0.568 mmol) y diisopropiletilamina (228 μL, 1.306 mmol) en THF (8 mL). Después de agitación a temperatura ambiente por 40 minutos, se adicionaron una solución de hidróxido de sodio (46.9 mg, 2.346 mmol) en agua (8 mL), y metanol (0.5 mL), y la mezcla se agitó por 1 hora. Entonces se adicionó acetato de etilo (40 mL) a la solución de

reacción, y la solución se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1N (20 mL) y una vez con solución salina saturada (30 mL). La capa orgánica resultante fue secada sobre sulfato de sodio, y el solvente fue destilado bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (diclorometano: metanol = 10: 1) para dar el compuesto 1m-2-4 (65.9 mg, 23%) como un sólido amarillo pálido.
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.47 (3H, s), 3.67 (2H, s), 4.00 (2H, s), 6.80-6.88 (1H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.22-7.36 (3H, m), 7.38 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.69 (2H, d, J = 4.8 Hz).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 500 (M + H).

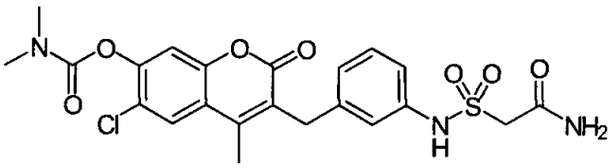
[0273] Etapa 3 (Síntesis del compuesto 1o-2-4-2):

Se agregó N,N-dimetilformamida (1 mL) al compuesto 1m-2-4 (32 mg, 0.064 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (14.5 mg, 0.076 mmol) y 3-hidroxi-3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazol (12.4 mg, 0.076 mmol). Se agregaron a esto una solución de metilamina 2.0 M en THF (96 μL, 0.192 mmol) y diisopropiletilamina (22.3 μL, 0.128 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno por 19 horas. Entonces se adicionó acetato de etilo (20 mL) a la solución de reacción, y la solución se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1N (20 mL), tres veces con solución de hidrógeno carbonato de sodio saturado (20 mL) y una vez adicionalmente con solución salina saturada. La capa orgánica resultante fue secada sobre sulfato de sodio, y el solvente fue destilado bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 10: 1) y se obtuvo el compuesto del título (9 mg, 28%) como un sólido blanco.
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.48 (3H, s), 2.61 (3H, d, J = 4.5 Hz), 4.00 (2H, s), 6.95-7.11 (2H, m), 7.25-7.30 (4H, m), 7.92 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.15-8.23 (1H, m), 8.69 (2H, d, J = 4.8 Hz), 9.71 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 513 (M + H).

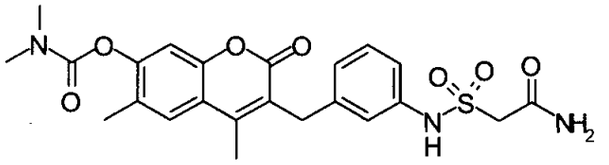
[0274] Compuesto 1o-1-3-1:
3-(3-carbamoilmetanosulfonilamino-bencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 131]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1o-2-4-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-3 en lugar del compuesto 1h-2-4 en la Etapa 2, y que se usó amoníaco en lugar de metilamina en la Etapa 3.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.47 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.86 (2H, s), 3.96 (2H, s), 6.96 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.03-7.08 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.34 (1H, br), 7.50 (1H, s), 7.60 (1H, br), 8.02 (1H, s), 9.78 (1H, br).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 508 (M + H).

Compuesto 1o-1-8-1:
3-(3-carbamoilmetanosulfonilamino-bencil)-4,6-dimetil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

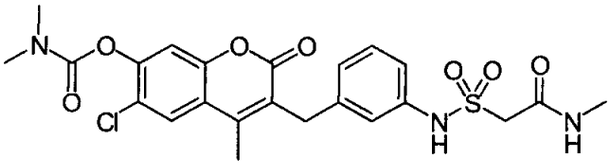


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1o-2-4-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-8 en lugar del compuesto 1h-2-4, y que se usó amoníaco en lugar de metilamina.

RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.86 (2H, s), 3.95 (2H, s), 6.43-6.69 (1H, m), 6.76-7.31 (4H, m), 7.74 (1H, s).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 488 (M + H).

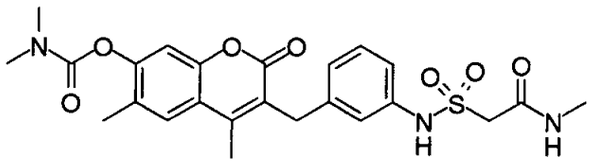
[0275] Compuesto 1o-1-3-2:
3-(3-metilcarbamoilmetanosulfonilamino-bencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 132]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1o-2-4-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-3 en lugar del compuesto 1h-2-4 en la Etapa 2.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.47 (3H, s), 2.56 (3H, d, J = 5.4 Hz), 2.95 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.87 (2H, s), 3.96 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.03-7.09 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.50 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.78 (1H, br).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 522 (M + H).

Compuesto 1o-1-8-2:
4,6-dimetil-3-(3-metilcarbamoilmetanosulfonilamino-bencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1o-2-4-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-8 en lugar del compuesto 1h-2-4.

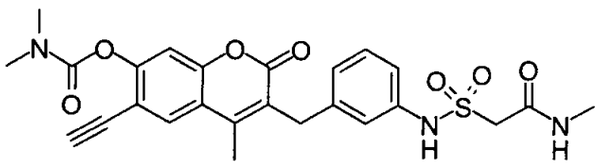
RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.17 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.88 (2H, s), 3.95 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.05-7.12 (2H, m), 7.17-7.27 (2H, m), 7.75 (1H, s).

Uno de los picos de CH_3 se superpuso con el pico de DMSO.

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 502 (M + H).

Compuesto 1o-1-40-2:

6-etinil-4-metil-3-(3-metilcarbamoilmetanosulfonilamino-bencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1o-2-4-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-40 en lugar del compuesto 1h-2-4.

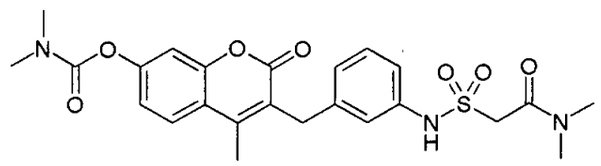
RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.17 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.88 (2H, s), 3.96 (2H, s), 4.43 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.05-7.13 (2H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.99 (1H, s), 9.77 (1H, s).

Uno de los picos de CH_3 se superpuso con el pico de DMSO.

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 512 (M + H).

Compuesto 1o-1-1-3:

3-(3-dimetilcarbamoilmetanosulfonilamino-bencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1o-2-4-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-1 en lugar del compuesto 1h-2-4, y que se usó dimetilamina en lugar de metilamina.

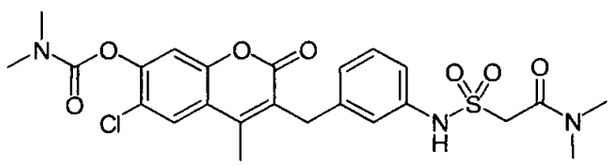
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.46 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.94 (6H, s), 3.06 (3H, s), 3.94 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 6.5 Hz), 7.00-7.25 (5H, m), 7.83 (1H, d, J = 7.8 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 502 (M + H).

[0276] Compuesto 1o-1-3-3:

3-(3-dimetilcarbamoilmetanosulfonilamino-bencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 133]



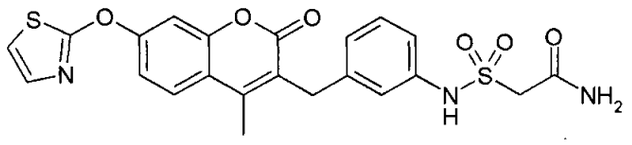
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1o-2-4-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-3 en lugar del compuesto 1h-2-4 en la Etapa 2, y que se usó dimetilamina en lugar de metilamina en Etapa 3.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.47 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.19 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.03-7.09 (2H, m), 7.23 (1H, m), 7.50 (1H, s), 8.02 (1H, s), 9.85 (1H, br).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 537 (M + H).

Compuesto 1o-3-1-1:

2-{3-[4-metil-2-oxo-7-(tiazol-2-iloxi)-2H-1-benzopiran-3-ilmetil]fenilsulfamoil}acetamida



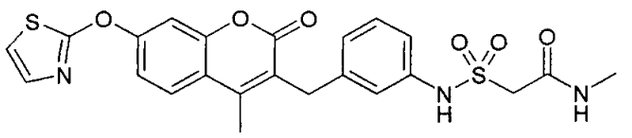
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1o-2-4-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-1 en lugar del compuesto 1h-2-4, y que se usó amoníaco en lugar del metilamina.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.46 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.00 (2H, s), 6.90-7.65 (9H, m).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 486 (M + H).

Compuesto 1o-3-1-2:

N-metil-2-{3-[4-metil-2-oxo-7-(tiazol-2-iloxi)-2H-1-benzopiran-3-ilmetil]fenilsulfamoil}acetamida



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1o-2-4-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-1 en lugar del compuesto 1h-2-4.

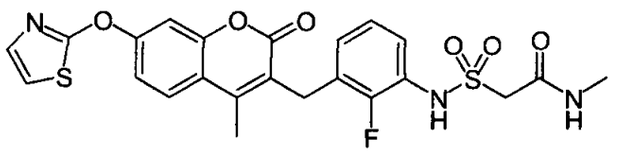
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.46 (3H, s), 2.76-2.78 (1H, m), 3.88 (2H, s), 4.00 (2H, s), 6.90-7.65 (9H, m).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 500 (M + H).

[0277] Compuesto 1o-3-4-2:

2-{2-fluoro-3-[4-metil-2-oxo-7-(tiazol-2-iloxi)-2H-1-benzopiran-3-ilmetil]fenilsulfamoil}-N-metil-acetamida

[Formula Química 134]



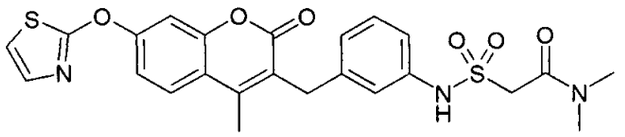
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1o-2-4-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-4 en lugar del compuesto 1h-2-4 en la Etapa 2.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.46 (3H, s), 2.60 (3H, d, J = 4.6 Hz), 3.97 (2H, s), 3.99 (2H, s), 6.92-7.07 (2H, m), 7.28-7.39 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.18 (1H, d, J = 4.6 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 518 (M + H).

Compuesto 1o-3-1-3:

N,N-dimetil-2-{3-[4-metil-2-oxo-7-(tiazol-2-iloxi)-2H-1-benzopiran-3-ilmetil]fenilsulfamoil}acetamida



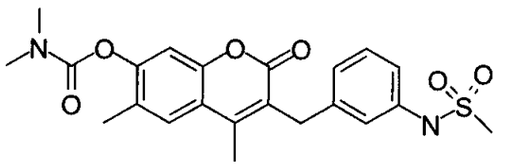
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1o-2-4-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-1 en lugar del compuesto 1h-2-4, y que se usó dimetilamina en lugar de metilamina.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2.46 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.00 (2H, s), 6.90-7.65 (9H, m).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 514 (M + H).

Compuesto 1j-1-6-4:

3-(3-metanosulfoniloamino-bencil)-4,6-dimetil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



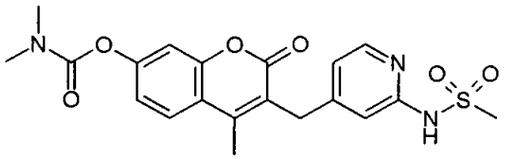
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-6 en lugar del compuesto 1h-2-16, y que se usó cloruro de ácido metanosulfónico en lugar de cloruro de N-metilsulfamoilo.

RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.22 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.89 (6H, s), 3.04 (3H, s), 3.95 (2H, s), 6.96 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.00-7.08 (2H, m), 7.18-7.28 (2H, m), 7.75 (1H, s), 9.63 (1H, brs).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 445 (M + H).

Compuesto 1j-1-10-4:

3-(2-metanosulfonilaminopiridin-4-ilmetil)-4-metil-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



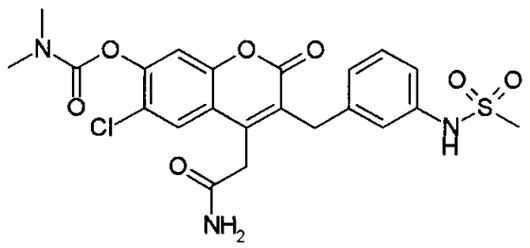
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-10 en lugar del compuesto 1h-2-16, y que se usó cloruro de ácido metanosulfónico en lugar de cloruro de N-metilsulfamoilo.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.73 (brs, 1H), 8.06 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.87 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.26 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.19 (dd, 1H, J = 8.7, 6.0 Hz), 6.85 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 6.78 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

ESIMS m/z: 432 (M + H).

Compuesto 1j-1-3-4CONH2:

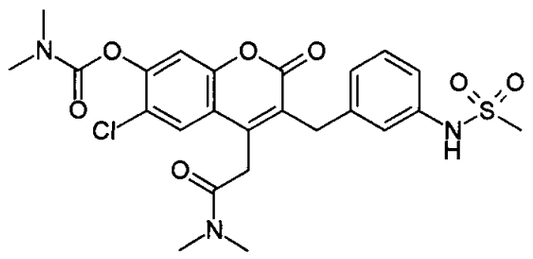
4-carbamoilmetil-6-cloro-3-(3-(metanosulfonil)aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



Se agregaron Et_3N (13 ·L, 0.093 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (3.6 ·L, 0.050 mmol) a una solución de 3-(3-aminobencil)-4-carbamoilmetil-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico (20 mg, 0.047 mmol) en cloruro de metileno (1.0 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El solvente fue destilado mediante concentración bajo presión reducida, y el residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna para dar el compuesto del título (5.0 mg, 22%) como un sólido blanco.
RMN ^1H (270 MHz, DMSO-d_6 + CD_3OD (1:4)) δ (ppm): 8.57 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.82-7.74 (m, 3H), 4.74 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).
ESIMS m/z: 508 (M + H).

Compuesto 1j-1-3-4CONMe2:

6-cloro-4-dimetilcarbamoilmetil-3-(3-(metanosulfonil)aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



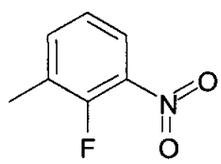
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-4CONH2, excepto que se usó el compuesto 7d-1-3CONMe2 en lugar del compuesto 7d-1-3CONH2.
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.40 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 3H), 3.97 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.92 (s, 3H).
ESIMS m/z: 536 (M + H).

[0278] (Proceso Generales-2 y -3)

A continuación se explicarán los ejemplos de fabricación asociados con los Procesos Generales 2 y 3 mencionados previamente.

[0279] Compuesto 2a-1:
2-fluoro-1-metil-3-nitrobenceno

[Formula Química 135]



Se agregó fluoruro de cesio (97.5 g, 642 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a una solución de 2-cloro-1-metil-3-nitrobenceno (73.4 g, 428 mmol) en DMSO (185 mL), y la mezcla se agitó a 140 °C por 10 horas. La mezcla de reacción fue entonces vertida en ácido clorhídrico 0.5 N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con solución salina saturada y secado sobre sulfato de magnesio. Se obtuvo un producto crudo por concentración al vacío, y luego se purificó mediante destilación a presión reducida (punto de ebullición: 118 °C a 122 °C/ 15 mm Hg) para dar el compuesto del título (54.4 g, 82%) como un aceite amarillo.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 7.96 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.34 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 2.4 Hz, 3H).

HPLC Rt = 2.03 min.

Condiciones de HPLC:

Columna: Combi ODS (ODS, 5 µm, 4.6 mm I.D. × 50 mm, Wako Pure Chemical Industries), COSMOSIL (ODS, 5 µm, 4.6 mm I.D. × 50 mm, Nacalai Tesque), Intersil C18 (ODS, 5 µm, 4.6 mm I.D. × 50 mm, GL Sciences), o SunFire C18 (ODS, 5 µm, 4.6 mm I.D. × 50 mm, Waters);

Fase Móvil: Agua (A) que contiene 0.05% de ácido trifluoroacético, y acetonitrilo (B) que contiene 0.05% de ácido trifluoroacético;

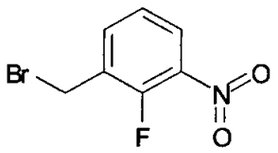
Método de elución: elución de gradiente de solvente por etapas (composición de solvente cambió de 10% de B a 95% de B en 3.5 minutos, luego cambió a 10% de B en 1 minuto, y se mantuvo a 10% de B por 0.5 minuto);

Velocidad de flujo: 4.0 mL/min.

[0280] Compuesto 1a-1:

1-bromometil-2-fluoro-3-nitrobenceno

[Formula Química 136]

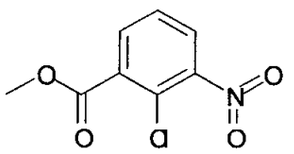


Se agregó peróxido de benzoilo (10.7 g, 44 mmol) bajo reflujo bajo atmósfera de nitrógeno a una solución de 2-fluoro-1-metil-3-nitrobenceno (compuesto 2a-1) (68.2 g, 440 mmol) y N-bromosuccinimida (95.0 g, 528 mmol) en tetracloruro de carbono (1500 mL), y la mezcla se agitó bajo reflujo por 5 horas. Las impurezas fueron entonces removidas por filtración, y se obtuvo un producto crudo por concentración al vacío. Entonces fue purificado mediante cromatografía de columna (hexano), y se obtuvo el compuesto del título (68.7 g, 65%) como un aceite amarillo a marrón claro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8.14 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 6.5, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 1.4 Hz, 2H).
HPLC Rt = 2.25 min.
Las condiciones de HPLC eran las mismas que para el ejemplo de fabricación para el compuesto 2a-1.

[0281] Compuesto 3a-1:
Metil éster del ácido 2-cloro-3-nitrobenzóico

[Formula Química 137]

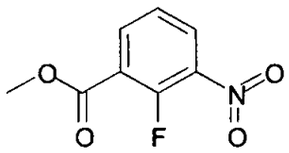


Se agregó ácido sulfúrico concentrado (2.0 mL) a una solución de ácido 2-cloro-3-nitrobenzóico (10.0 g, 49.6 mmol) en metanol (80 mL), y la mezcla se agitó bajo reflujo durante la noche. Después de remover el metanol por concentración al vacío, se agregó agua, y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado en serie con agua, hidrógeno carbonato de sodio saturado y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Se obtuvo el compuesto del título (10.6 g, 99%) por concentración al vacío como un sólido blanco.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 7.95 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.48 (t, 1H), 3.98 (s, 3H).
HPLC Rt = 11.88 min.
Condiciones de HPLC:
Columna: YMC-ODS A (150 × 6.0 mm);
Eluyente: 0-20 min, MeCN/H2O = 10/90 a 100/0 (gradiente),
20-30 min, MeCN/H2O = 100/0 (isocrático);
Velocidad de flujo: 1 mL/min.

[0282] Compuesto 2b-1:

Metil éster del ácido 2-fluoro-3-nitrobenzóico

[Formula Química 138]



Se agregó fluoruro de cesio (11.2 g) a una solución de metil éster del ácido 2-cloro-3-nitrobenzóico (10.6 g, 49.0 mmol) en DMSO (49 mL), y la mezcla se agitó a 140 °C por 40 minutos. La mezcla de reacción fue entonces vertida en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó en serie con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Entonces se obtuvo el compuesto del título (9.23 g, 95%) por concentración al vacío como un sólido amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.24-8.11 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 3.98 (s, 3H).

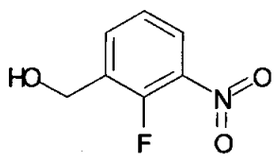
HPLC Rt = 14.62 min.

Las condiciones de HPLC fueron las mismas que aquellas para el ejemplo de fabricación para el compuesto 3a-1.

[0283] Compuesto 2c-1:

(2-Fluoro-3-nitrofenil)metanol

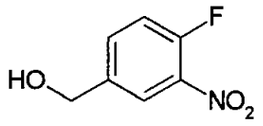
[Formula Química 139]



Se agregó DIBAL (115.7 mL, 1.0 M en tolueno) a −78 °C a una solución de metil éster del ácido 2-fluoro-3-nitrobenzóico (compuesto 2b-1) (9.22 g, 46.3 mmol) en tolueno (92 mL), y la mezcla de reacción se agitó a −78 °C por 30 minutos y a 0 °C por 30 minutos. La solución de reacción resultante fue

enfriada de nuevo hasta −78 °C, y se agregaron a esto metanol, solución de sal de Rochelle acuosa saturada y acetato de etilo. Entonces la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Entonces se obtuvo el compuesto del título (7.52 g, 95%) por concentración al vacío como un aceite marrón.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 7.95 (m, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 4.87 (s, 2H).
HPLC Rt = 7.52 min.
Las condiciones de HPLC fueron las mismas que aquellas para el ejemplo de fabricación para el compuesto 3a-1.

Compuesto 2c-2:
4-fluoro-3-nitrobencil alcohol



Se agregó borohidruro de sodio (1.36 g, 35.95 mmol) a una solución de 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído (2.0 g, 11.83 mmol) en metanol (15 mL) y agua (3.0 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Entonces se adicionó agua a la mezcla de reacción, y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavón con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2.10 g, 95%) como un aceite rojo pálido.
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.06 (dd, 1H, J = 7.1, 2.2 Hz), 7.64 (m, 1H), 7.28 (dd, 1H, J = 10.7, 8.6 Hz), 4.76 (s, 2H).

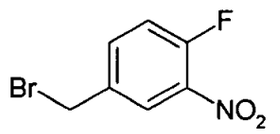
[0284] Compuesto 1a-1:
1-bromometil-2-fluoro-3-nitrobenceno

[Formula Química 140]



Una solución de tribromuro de fósforo (4.8 mL) en dietil éter anhidro (100 mL) se agregó a 0 °C a una solución de (2-fluoro-3-nitrofenil)metanol (compuesto 2c-1) (7.52 g, 46.3 mmol) en dietil éter anhidro (130 mL), y la mezcla se agitó por 30 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción fue entonces vertida en agua hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado en serie con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Entonces se obtuvo el compuesto del título (7.10 g, 70%) como un aceite marrón.
RMN ^{1}H (DMSO) δ (ppm): 8.14 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 6.5, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 1.4 Hz, 2H).
HPLC Rt = 2.25 min.
Las condiciones de HPLC fueron las mismas que aquellas para el ejemplo de fabricación para el compuesto 2a-1.

Compuesto 1a-2:
2-bromometil-4-fluoro-3-nitrobenceno



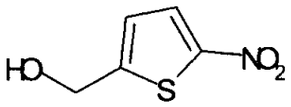
Se agregó tribromuro de fósforo (1.13 mL) a una solución de 4-fluoro-3-nitrobencil alcohol (2.1 g, 11.23 mmol) en dietil éter (40 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Entonces se adicionó agua a la mezcla de reacción, y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio y solución salina saturada. Después de secado sobre sulfato de magnesio y concentración bajo presión reducida, el residuo resultante fue purificado por

cromatografía de columna para dar el compuesto del título (2.50 mg, 95%) como un sólido amarillo pálido.

RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.10 (dd, 1H, J = 7.1, 2.2 Hz), 7.67 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H, J = 10.7, 8.6 Hz), 4.49 (s, 2H).

Compuesto 2c-73:

(5-nitro-tiofen-2-il)metanol

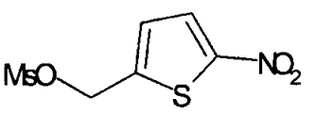


Se agregó lentamente $NaBH_4$ (248 mg, 6.55 mmol) a una solución de (5-nitrotiofen-2-il)aldehído (1.03 g, 6.55 mmol) en metanol (10 mL) mientras se enfriaba con hielo. La temperatura fue elevada hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 4 horas. Entonces se agregó a esto una solución de HCl 1N (20 mL), y la extracción se realizó dos veces con acetato de etilo (40 mL). La capa orgánica fue luego purificada por cromatografía de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 3: 1) para dar el compuesto del título (917 mg, 88%).

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.82 (1H, d, J = 3.82 Hz), 6.93 (1H, d, J = 4.20 Hz), 4.88 (2H, s), 2.21 (1H, s).

Compuesto 1a-73:

(5-nitro-tiofen-2-il)metanol éster del ácido metanosulfónico



Se mezclaron cloruro de metileno (8.5 mL), trietilamina (0.90 mL, 6.42 mmol) y cloruro de ácido metanosulfónico (0.43 mL, 5.61 mmol) con el compuesto 2c-73 (851 mg, 5.35 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0 °C por 1 hora, y a esto se agregó agua (10 mL). La capa orgánica se extrajo con cloruro

de metileno (10 mL), y el solvente fue destilado para dar el compuesto del título (1.25 g, 98.5%).

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.84 (1H, d, J = 4.20 Hz), 7.13 (1H, d, J = 4.20 Hz), 5.36 (2H, s), 3.06 (3H, s).

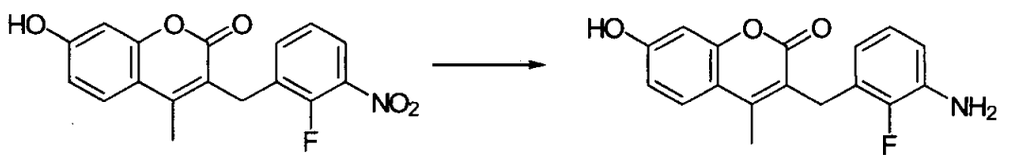
[0285] (Proceso General-4)

A continuación se explicarán los ejemplos de fabricación asociados con el Proceso General 4 mencionado previamente.

[0286] Compuesto 4a-0-4:

2-oxo-2H-3-(2-fluoro-3-aminobencil)-4-metil-7-hidroxi-1-benzopirano

[Formula Química 141]



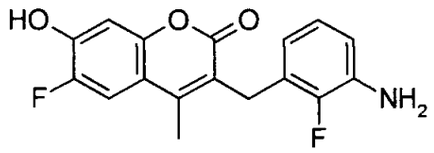
Se agregó cloruro de estaño(II) dihidrato (561 mg, 2.49 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a una solución del material de partida 1e-0-4 (150 mg, 0.46 mmol) en acetato de etilo (4 mL), y se calentó bajo reflujo por 1 hora. Luego se agregó solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente fue destilado bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 30: 1 a 10: 1) para dar el compuesto del título (91.8 mg, 88%) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.35 (3H, s), 3.85 (2H, s), 5.06 (2H, br.s), 6.20 (1H, ddd, J = 7.6, 1.5 Hz, JHF = 7.6 Hz), 6.59 (1H, ddd, J = 8.2, 1.5

Hz, JHF = 8.2 Hz), 6.67-6.75 (2H, m), 6.81 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.47 (1H, br.s).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 300 (M + H).

[0287] Compuesto 4a-0-5:
2-oxo-2H-3-(2-fluoro-3-aminobencil)-4-metil-6-fluoro-7-hidroxi-1-benzopirano

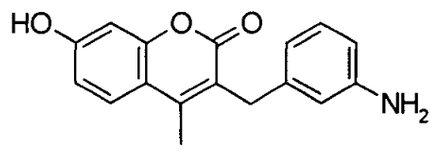
[Formula Química 142]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 4a-0-4, excepto que se usó el compuesto 1e-0-5 en lugar del compuesto 1e-0-4.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.32 (3H, s), 3.84 (2H, s), 6.20 (1H, dd, J = 7.1, 7.1 Hz), 6.58-6.87 (3H, m), 7.55 (1H, d, J = 11.0 Hz).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 318 (M + H).

[0288] Compuesto 4a-0-1:
2-oxo-2H-3-(3-aminobencil)-4-metil-7-hidroxi-1-benzopirano

[Formula Química 143]



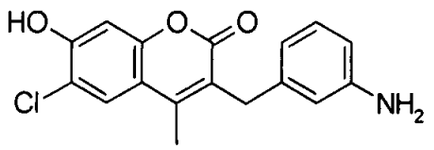
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 4a-0-4, excepto que se usó el compuesto 1e-0-1 en lugar del compuesto 1e-0-4.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.36 (3H, s), 3.32 (2H, brs), 3.75 (2H, s), 4.96 (1H, brs), 6.32-6.43 (3H, m), 6.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 6.89 (1H, ddd, J = 2.1, 7.3, 7.3 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.7 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 282 (M + H).

[0289] Compuesto 4a-0-3:

2-oxo-2H-3-(3-aminobencil)-4-metil-6-cloro-7-hidroxi-1-benzopirano

[Formula Química 144]



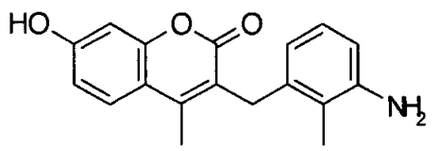
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 4a-0-4, excepto que se usó el compuesto 1e-0-3 en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.36 (3H, s), 3.32 (2H, brs), 3.79 (2H, s), 4.93 (1H, brs), 6.29-6.43 (3H, m), 6.82-6.93 (2H, m), 7.79 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 316 (M + H).

Compuesto 4a-0-6:

3-(2-metil-3-aminobencil)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



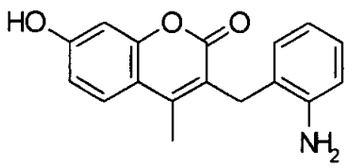
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 4a-0-4, excepto que se usó el compuesto 1e-0-6 en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.49 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 2.3, 8.8 Hz), 6.72-6.68 (2H, m), 6.48 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.99 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.77 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.25 (3H, s), 2.07 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 295.95 (M + H).

Compuesto 4a-0-45:

3-(2-aminobencil)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



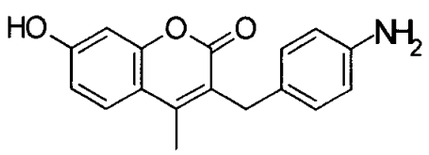
Se agregó Pd/C al 10% (15 mg, 20 % p/p) a una solución en metanol (1 mL) del compuesto 1e-0-45 (75 mg, 2.4 mmol), y la mezcla se agitó por 1 hora bajo atmósfera de hidrógeno molecular a 1 atmósfera. El Pd/C fue removido por filtración, y el filtrado fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 10: 1) para dar el compuesto del título (25 mg, 37%).

RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.44 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.88 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 2.3, 8.8 Hz), 6.73 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.65 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.58 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.41 (1H, t, 7.6 Hz), 5.00 (2H, s), 3.65 (2H, s), 2.36 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 281.84 (M + H).

Compuesto 4a-0-46:

3-(4-aminobencil)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



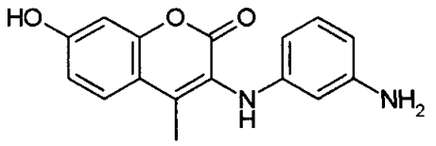
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 4a-0-4, excepto que se usó el compuesto 1e-0-46 en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN-^{1}H (Bruker, 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.44 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 2.3, 8.8 Hz), 6.68 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.45 (2H, d, J = 8.4 Hz), 4.84 (2H, s), 3.72 (2H, s), 2.37 (3H, s).

MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 281.65 (M + H).

Compuesto 4a-0-51:

3-(3-aminofenilamino)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



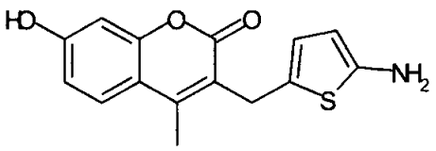
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 4a-0-4, excepto que se usó el compuesto 4a-0-51 en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.37 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.02 (s, 1H), 6.84 (dd, 1H, J = 8.6, 2.3 Hz), 6.80-6.73 (m, 3H), 5.98-5.88 (m, 2H), 5.80 (m, 1H), 5.05 (brs, 1H), 2.22 (s, 3H).

ESIMS m/z: 283 (M + H).

Compuesto 4a-0-73:

3-(5-nitro-tiofen-2-ilmetil)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano

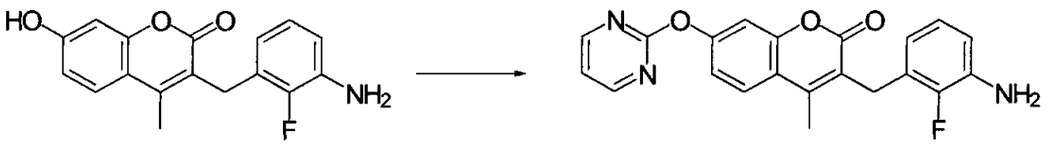


Una mezcla del compuesto 1e-0-73 (30 mg, 0.095 mmol) con ácido acético (0.15 mL) fue luego combinada con una mezcla de cloruro de estaño(II) dihidrato (129 mg, 0.57 mmol) y ácido clorhídrico concentrato (0.25 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó por 2 horas. Se adicionó agua (10 mL), la mezcla se agitó por 10 minutos, y luego se agregó una solución de $NaHCO_4$ saturado para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 10. La capa orgánica se extrajo dos veces con un solvente mezclado de cloruro de metileno y metanol (5: 1) (20 mL). Entonces fue purificada por cromatografía de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1: 3) para dar el compuesto del título (5 mg, 18%).

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.36 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 8.77 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 8.77, 2.30 Hz), 6.69 (1H, d, J = 2.30 Hz), 6.30 (1H, d, J = 3.43 Hz), 5.63 (1H, d, J = 3.43 Hz), 5.17 (2H, s), 3.82 (2H, s), 2.40 (3H, s).
MS (Micromass, Quattromicro, ESI+) m/z: 288.03 (M + 1).

[0290] Compuesto 1h-2-4:
4-metil-3-(2-fluoro-3-aminobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 145]



(Esquema de síntesis 2)

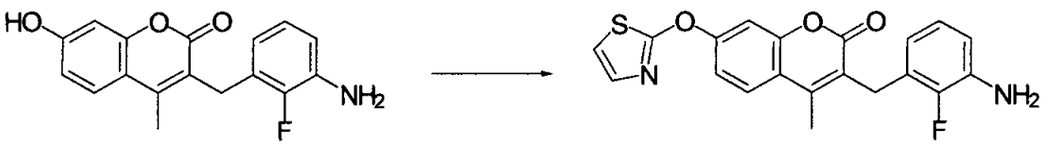
Se agregó hidruro de sodio al 60% (11.5 mg, 0.28 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a una solución del material de partida 4a-0-4 (90.6 mg, 0.30 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Entonces se agregó a esto 2-bromopirimidina (48 mg, 0.30 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C por 5 horas. Luego se adicionó acetato de etilo a la solución de reacción, y la solución se lavó con solución de hidrógeno carbonato de sodio, agua y solución salina saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente fue destilado bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 1: 0 a 40: 1) para dar el compuesto del título (60.5 mg, 56%) como un sólido blanco.
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.45 (3H, s), 3.93 (2H, s), 5.08 (2H, br.s), 6.25 (1H, ddd, J = 7.2, 1.7 Hz, JHF = 7.2 Hz), 6.61 (1H, ddd, J = 8.2, 1.7 Hz, JHF = 8.2 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 8.2, 7.2 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.34 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.68 (2H, d, J = 4.8 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 378 (M + H).

[0291] Compuesto 1h-3-4:

4-metil-3-(2-fluoro-3-aminobencil)-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 146]



(Esquema de síntesis 2)

El material de partida 4a-0-4 (5.0 g, 16.9 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (75 mL), y se agregaron a esto 2-bromotiazol (6.0 mL, 67.6 mmol) y carbonato de cesio (11.0 g, 33.8 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C por 19 horas. Entonces se adicionó acetato de etilo a la solución de reacción, y la solución se lavó con agua y solución salina saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente fue destilado bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 50: 1) para dar el compuesto del título (2.4 g, 38%) como un polvo amarillo pálido.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 3.92 (2H, s), 6.24 (1H, ddd, J = 1.5, 7.0 Hz, JHF = 7.0 Hz), 6.61 (1H, ddd, J = 1.5, 8.3 Hz, JHF = 8.3 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 7.0, 8.3 Hz), 7.34-7.38 (4H, m), 7.49 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.9 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 383 (M + H).

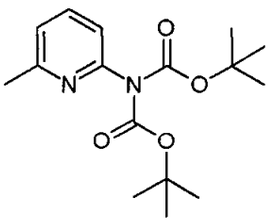
[0292] (Proceso General-5)

A continuación se explicarán ejemplos de fabricación asociados con el Proceso General 5 mencionado previamente.

[0293] Compuesto 5b-0-13:

2-(di-ter-butiloxicarbonil)amino-6-metilpiridina

[Formula Química 147]



Se agitaron 2-amino-6-metilpiridina (15 g, 138.7 mmol) y Boc_2O (41.4 mL, 180.3 mmol) a 60 °C durante la noche, y entonces se adicionaron 100 mL de THF a esto a temperatura ambiente. La solución de reacción se agregó por gotas a una solución mezclada de Boc_2O (95.6 mL, 416.1 mmol) y DMAP (59.3 g, 485.5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Entonces se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y la solución se lavó con solución de cloruro de amonio, solución de hidrógeno carbonato de sodio y solución salina saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente fue destilado bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (34.8 g, 82%) como un sólido blanco.

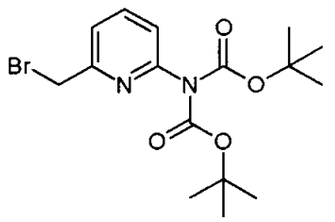
RMN ^1H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 1.31-1.39 (18H, m), 2.42 (3H, s), 7.14 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 7.6 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 309 (M + H).

[0294] Compuesto 5c-0-13:

2-(di-ter-butiloxicarbonil)amino-6-(bromometil)piridina

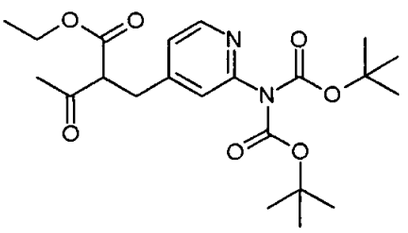
[Formula Química 148]



Se agitaron bajo atmósfera de nitrógeno, 6-(di-t-butoxicarbonil)amino-2-metilpiridina (compuesto 5b-0-13) (6.0 g, 19.5 mmol), N-bromosuccinimida (4.5 g, 25.3 mmol) y peróxido de benzoilo (675 mg, 1.95 mmol) a 80 °C por 4 horas. La solución de reacción fue entonces filtrada, y el solvente fue destilado bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (4.34 g).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 1.31-1.39 (18H, m), 4.51 (2H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.1 Hz).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 388 (M + H).

[0295] Compuesto 5t-0-10:
Etil éster del ácido 2-(2-(di-ter-butiloxicarbonil)aminopiridin-4-ilmetil)-3-oxobutírico

[Formula Química 149]



Se disolvió etil acetoacetato (109.6 μL, 0.86 mmol) en THF (2.0 mL), y a esto se agregaron 2-(di-t-butoxicarbonil)amino-4-(bromometil)piridina (que se había obtenido por el método descrito en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2004, 14, 2227-2231) y NaH (39.0 mg, 0.97 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Entonces se adicionó agua a la solución de reacción, y la solución se extrajo con acetato de etilo. Después de lavado

con solución de hidrógeno carbonato de sodio y solución salina saturada, la capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente fue destilado bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (206.2 mg, 83%).

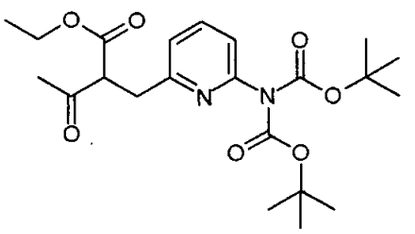
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 1.22 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.31-1.39 (18H, m), 2.23 (3H, s), 3.17 (1H, dd, J = 8.1, 5.4 Hz), 3.78 (1H, dd, J = 8.1 Hz), 4.10-4.22 (2H, m), 7.02 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.05 (1H, brs), 8.37 (1H, d, J = 5.4 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 437 (M + H).

[0296] Compuesto 5t-0-13:

Etil éster del ácido 2-(2-(di-ter-butiloxicarbonil)aminopiridin-6-ilmetil)-3-oxobutírico

[Formula Química 150]



El compuesto del título se obtuvo bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5t-0-10, excepto que se usó el compuesto 5c-0-13 en lugar de 2-(di-t-butoxicarbonil)amino-4-(bromometil)piridina.

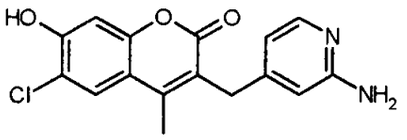
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 1.22 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.31-1.39 (18H, m), 3.20-3.44 (2H, m), 4.11-4.28 (3H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.1 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 437 (M + H).

[0297] Compuesto 5d-0-12:

3-(2-aminopiridin-4-ilmetil)-6-cloro-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 151]



Se agitaron el compuesto 5t-0-10 (180.9 mg, 414 μmol) y 4-clororesorcinol (71.9 mg, 497.3 μmol) en ácido sulfúrico concentrado (66.3 μL, 1.24 mmol) a temperatura ambiente por 24 horas. Entonces se agregó acetato de etilo a la solución de reacción, y la solución se lavó con solución de hidrógeno carbonato de sodio y solución salina saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente fue destilado bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 5: 1) para dar el compuesto del título (28.0 mg).

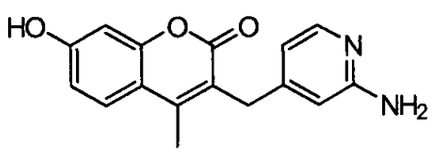
RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2.36 (3H, s), 3.87 (2H, s), 6.41 (1H, brs), 6.51 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.69 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 5.4 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 317 (M + H).

[0298] Compuesto 5d-0-10:

3-(2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 152]



El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto 5t-0-10 y resorcinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

RMN ^{1}H (300 MHz) ($DMSO-d_6$) δ (ppm): 2.35 (3H, s), 3.76 (2H, s), 5.76 (2H, brs), 6.20 (1H, s), 6.35 (1H, d, J = 5.34 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.29 Hz), 6.82 (1H,

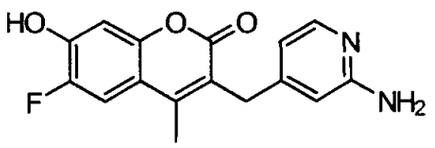
dd, J = 2.67, 8.77 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.77 Hz), 7.75 (1H, d, J = 5.34 Hz), 10.46 (1H, brs).

Masa (Micromass, Quattromicro) (ESI+) m/z: 282.87 (M + H).

[0299] Compuesto 5d-0-11:

3-(2-aminopiridin-4-ilmetil)-6-fluoro-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 153]



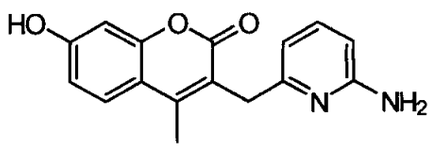
El compuesto del título se obtivo a partir del compuesto 5t-0-10 y 4-fluororesorcinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

RMN ^{1}H (300 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.35 (3H, s), 3.76 (2H, s), 5.74 (2H, brs), 6.19 (1H, s), 6.34 (1H, d, J = 5.72 Hz), 6.90 (1H, d, J = 7.63 Hz), 6.64 (1H, d, J = 11.83 Hz), 7.75 (1H, d, J = 5.34 Hz), 11.02 (1H, brs).

[0300] Compuesto 5d-0-13:

3-(2-aminopiridin-6-ilmetil)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 154]



El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto 5t-0-13 y resorcinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

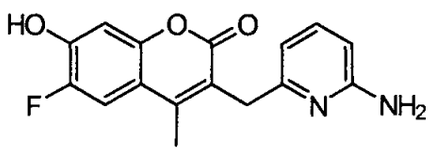
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.42 (3H, s), 3.82 (2H, s), 5.75-5.85 (2H, m), 6.10-6.20 (2H, m), 6.70 (1H, brs), 6.78 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.1 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 283 (M + H).

[0301] Compuesto 5d-0-14:

3-(2-aminopiridin-6-ilmetil)-6-fluoro-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 155]



El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto 5t-0-13 y 4-fluororesorcinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

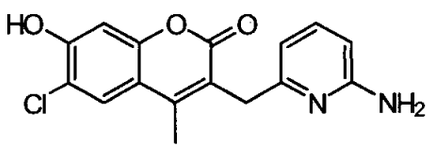
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.38 (3H, s), 3.82 (2H, s), 5.78 (2H, brs), 6.22 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.25 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 11.9 Hz), 11.0 (1H, brs).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 301 (M + H).

[0302] Compuesto 5d-0-15:

3-(2-aminopiridin-6-ilmetil)-6-cloro-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 156]



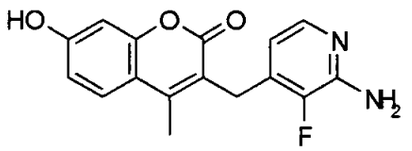
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto 5t-0-13 y 4-clororesorcinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.38 (3H, s), 3.82 (2H, s), 5.80 (2H, brs), 6.24 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.27 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.89 (1H, s), 7.23 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.78 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 317 (M + H).

Compuesto 5d-0-16:

3-(3-fluoro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



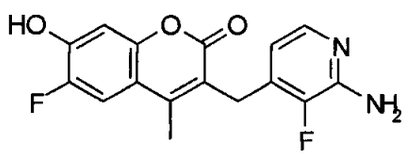
El compuesto del título fue sintetizado usando el compuesto 5t-0-16a y resorsinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.37 (3H, s), 3.86 (2H, s), 6.16 (2H, brs), 6.23 (1H, dd, J = 5.1 Hz), 6.91 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.85 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 301 (M + H).

Compuesto 5d-0-17:

3-(3-fluoro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-hidroxi-6-fluoro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



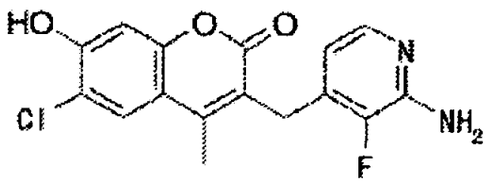
El compuesto del título fue sintetizado usando el compuesto 5t-0-16a y 4-fluororesorsinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.36 (3H, s), 3.86 (2H, s), 6.10 (2H, br), 6.23 (1H, dd, J = 5.1 Hz), 6.89 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.57 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.65 (1H, d, J = 12 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 319 (M + H).

Compuesto 5d-0-18:

3-(3-fluoro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-hidroxi-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



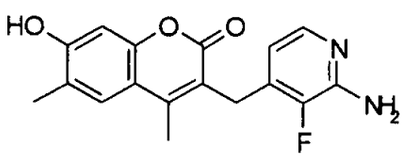
El compuesto del título fue sintetizado usando el compuesto 5t-0-16a y 4-clororesorsinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.40 (3H, s), 3.86 (2H, s), 6.36 (1H, dd, J = 5.1 Hz), 6.91 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.85 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 335 (M + H).

Compuesto 5d-0-19:

3-(3-fluoro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-hidroxi-6-metil-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



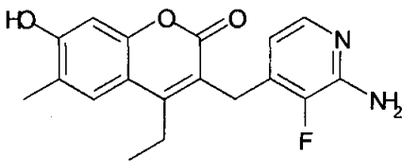
El compuesto del título fue sintetizado usando el compuesto 5t-0-16a y 4-metilresorsinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2.19 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.85 (2H, s), 6.09 (2H, brs), 6.21 (1H, dd, J = 5.1 Hz), 6.71 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 5.1 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 315 (M + H).

Compuesto 5d-0-19Me:

3-(2-amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4-etilo-7-hidroxi-6-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



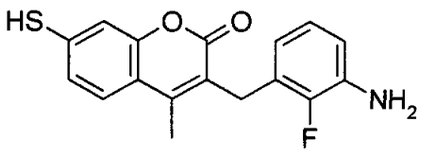
El compuesto del título fue sintetizado usando el compuesto 5t-0-16Meb y 4-metilresorsinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 1.06 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.20 (3H, s), 2.79 (2H, brq, J = 7.4 Hz), 3.83 (2H, s), 6.10 (2H, s), 6.20 (1H, t, J = 5.1 Hz), 6.75 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.50 (1H, s).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 329 (M + H).

Compuesto 5d-0-4S1:

3-(2-fluoro-3-aminobencil)-7-mercapto-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano

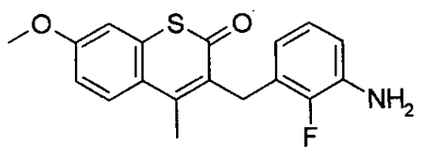


152 mg (1.21 mmol) de 3-hidroxi-bencenotiol y 153 mg (0.60 mmol) de etil éster del ácido 2-(2-fluoro-3-aminobencil)-3-oxobutanóico se agregaron a ácido polifosfórico (6 g), y la mezcla se agitó y calentó a 70°C por 2.5 horas. Entonces se agregó agua a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado fue filtrado. El sólido obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 50: 1 a 20: 1) para dar 12 mg (1%) del compuesto 5d-0-4S1 como un polvo amarillo pálido.

ESI (LC-MS modo positivo) m/z: 316 (M + H).

Compuesto 5d-7-4S2:

3-(2-fluoro-3-aminobencil)-7-metiloxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzotiopirano



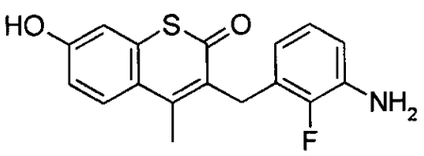
El compuesto del título fue sintetizado usando 3-metiloxi-bencenotiol y etil éster del ácido 2-(2-fluoro-3-aminobencil)-3-oxobutanóico bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-4S1.

RMN-^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.46 (3H, s), 3.70 (2H, brs), 3.88 (3H, s), 4.12 (2H, s), 6.39 (1H, ddd, J = 8.1, 1.3 Hz, JHF = 8.1 Hz), 6.61 (1H, ddd, J = 8.2, 1.4 Hz, JHF = 8.2 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 6.91 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 9.1, 2.6 Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.1 Hz).

ESI (LC-MS modo positivo) m/z: 330 (M + H).

Compuesto 5d-0-4S2:

3-(2-fluoro-3-aminobencil)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzotiopirano



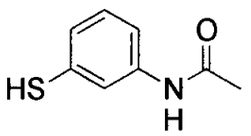
13.5 mg (0.041 mmol) del compuesto 5d-7-4S2 se disolvieron en diclorometano (1 mL), y a esto se agregaron 410 µL (0.41 mmol) de 1 mol/L de una solución de tribromuro de boro diclorometano. La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno por 18 horas. Entonce se añadió agua a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado fue filtrado para dar 7.6 mg (59%) del compuesto 5d-0-4S2 como un polvo blanco.

RMN-^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.42 (3H, s), 3.95 (2H, s), 5.61 (2H, brs), 6.07 (1H, ddd, J = 7.2, 1.1 Hz, JHF = 7.2 Hz), 6.58 (1H, ddd, J = 8.2, 1.2 Hz, JHF = 8.2 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 8.2, 7.2 Hz), 6.80-6.62 (2H, m), 7.91 (1H, d, J = 9.7 Hz).

ESI (LC-MS modo positivo) m/z: 316 (M + H).

Compuesto 5c-0-53:

N-(3-mercaptofenil)acetamida



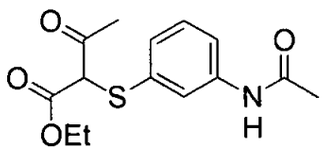
Se disolvieron 3-aminotiofenol (1.0 g, 7.99 mmol), anhídrido acético (0.83 mL) y trietilamina (1.7 mL) en cloruro de metileno, y la solución se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Entonces se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 3: 1) para dar el compuesto del título (1.16 g, 87%).

RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.18 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.80 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.75 (1H, m), 6.71 (1H, dd, J = 2.3, 8.0 Hz), 3.72 (2H, bs), 2.40 (3H, s).

MS (ESI+) m/z: 167.91 (M + H).

Compuesto 5t-0-53:

Etil éster del ácido 2-(3-acetoamino-tiofenoxi)-3-oxobutírico



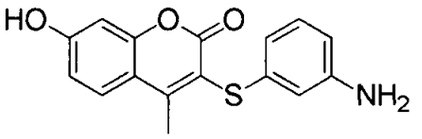
El compuesto 5c-0-53 (600 mg, 3.59 mmol) y etil éster del ácido 2-cloro-3-oxobutírico (0.50 mL) se disolvieron en cloruro de metileno (6 mL), y se agregó lentamente trietilamina (0.52 mL) por gotas a 0°C. La mezcla fue elevada hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Entonces fue purificada mediante cromatografía de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 5: 1) para dar el compuesto del título (181 mg, 17%).

RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 11.8 (1H, s), 7.24 (1H, m), 7.01 (1H, m), 6.87 (2H, m), 4.1 (3H, m), 2.27 (6H, s), 1.18 (3H, m).

MS (ESI+) m/z: 294.99 (M).

Compuesto 5d-0-53:

3-(3-amino-tiofenoxi)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



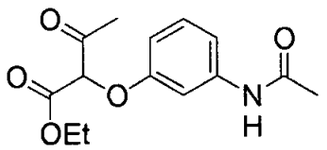
El compuesto 5t-0-53 (163 mg, 0.552 mmol) y resorcinol (61 mg) se mezclaron con ácido sulfúrico al 70% (0.5 mL) mientras se enfriaban con hielo, y la mezcla se elevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción fue agregada a agua con hielo, y el sólido obtenido fue filtrado para dar el compuesto del título (149 mg, 90%).

RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.7 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.93 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz), 6.74 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.37 (3H, m), 5.59 (2H, bs), 2.66 (3H, s).

MS (ESI+) m/z: 300.08 (M + H).

Compuesto 5t-0-52:

Etil éster del ácido 2-(3-acetoaminofenoxi)-3-oxobutírico

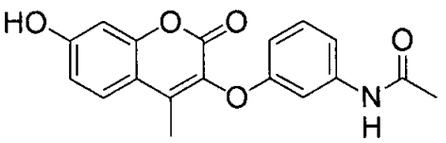


Una solución de 3-acetilaminofenol (1 g, 6.61 mmol) en tetrahidrofurano (3.3 mL) se agregó a una mezcla de NaH (264 mg) con tetrahidrofurano (2.6 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, y a esto se agregaron tetrametilendiamina (1.0 mL) y etil éster del ácido 2-cloro-3-oxobutírico (1.0 mL). La mezcla se calentó bajo reflujo por 8 horas, y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 50: 1) para dar el compuesto del título (210 mg, 11%).

RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.34 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.21 (2H, m), 7.04 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz), 5.09 (1H, s), 4.29 (2H, q, J-7.2 Hz), 2.38 (3H, s), 2.16 (3H, s), 1.29 (3H, t, J = 6.9 Hz).
MS (ESI+) m/z: 280.05 (M + H).

Compuesto 5d-0-52P:

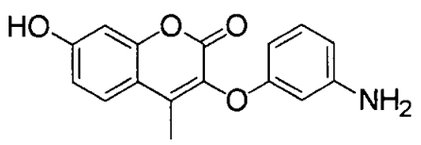
3-(3-acetilamino-fenoxi)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título fue sintetizado usando el compuesto 5t-0-52 y resorcinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-53.
RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.5 (1H, s), 9.91 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.23 (3H, m), 6.89 (1H, dd, J = 2.3, 8.8 Hz), 6.79 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.66 (1H, m), 2.29 (3H, s), 1.99 (3H, s).
MS (ESI+) m/z: 326.02 (M + H).

Compuesto 5d-0-52:

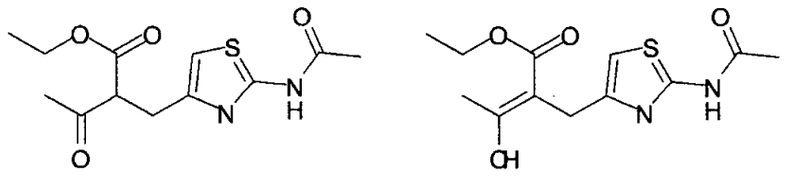
3-(3-aminophenoxi)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título fue sintetizado usando el compuesto 5t-0-52 y resorcinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-53.
RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7.61 (1H, m), 6.91 (1H, m), 6.85 (1H, m), 6.74 (1H, m), 6.21 (1H, J = 8.4 Hz), 6.08 (2H, m), 5.12 (2H, bs), 2.26 (3H, s).
MS (ESI+) m/z: 283.97 (M + H).

Compuesto 5t-0-74:

Etil éster del ácido 2-(2-acetilamino-tiazol-4-ilmetil)-3-oxobutanóico

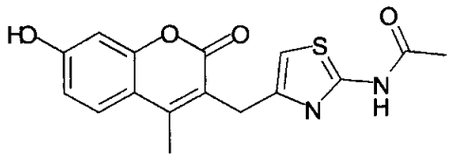


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1c-2, excepto que se usó 2-acetilamino-4-clorometil-tiazol en lugar de 1-bromometil-2-fluoro-3-nitrobenceno.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), $CDCl_3$) δ (ppm): 9.42 (1H, s), 9.60 (1H, s), 4.21-4.14 (2H, m), 3.94 (1H, t, J = 7.4 Hz), 3.19 (2H, q), 2.24 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.23 (3H, t, J = 7.1 Hz).

Compuesto 5d-0-74P:

3-(2-acetilamino-tiazol-4-ilmetil)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano

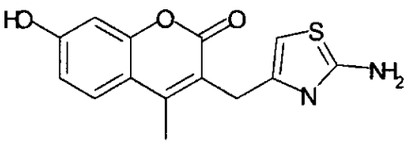


El compuesto del título fue sintetizado usando el compuesto 5t-0-74 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12. Se aisló mediante cromatografía de gel de sílice como una fracción separada del compuesto 5d-0-74.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), DMSO-d_6) δ (ppm): 11.97 (1H, s), 10.42 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.4), 6.80 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 6.72 (1H, s), 6.70 (1H, d, J = 2.7 Hz), 3.90 (2H, s), 2.38 (3H, s), 2.08 (3H, s).

Compuesto 5d-0-74:

3-(2-aminotiazol-4-ilmetil)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título fue sintetizado usando el compuesto 5t-0-74 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12. Se aisló mediante cromatografía de gel de sílice como una fracción separada del compuesto 5d-0-74P.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), $CDCl_3$) δ (ppm): 10.40 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.81 (2H, s), 6.79 (1H, dd, J = 9.3, 2.7 Hz), 6.69 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.04 (1H, s), 3.71 (2H, s), 2.38 (3H, s).

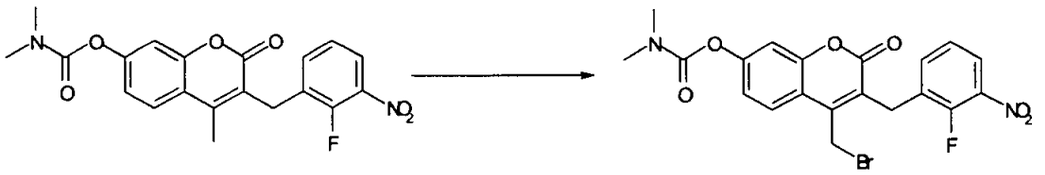
[0303] (Proceso General-6)

A continuación se explicarán los ejemplos de fabricación asociados con el Proceso General 6 mencionado previamente.

[0304] Compuesto 6b-1-4:

4-bromometil-3-(2-fluoro-3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 157]



Se agregó THF (0.9 mL) a 3-(2-fluoro-3-nitrobencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano-7-il éster del ácido dimetilcarbámico (compuesto 1g-1-4) (47.6 mg), y la suspensión resultante se agitó a −78 °C por 20 minutos para dar una solución marrón oscura. Esta solución se agregó a 0 °C a una solución de N-bromosuccinimida (28 mg) en THF (0.8 mL) (que había sido preparada previamente en un recipiente separado), y la mezcla se agitó a 0 °C por 40

minutos. Esta solución de reacción fue vertida en ácido clorhídrico 1N (0.119 mL) diluido con agua con hielo (20 mL), y luego se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción de la capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y la capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida, y el residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de capa delgada de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1: 1) para dar el compuesto del título (24.3 mg).

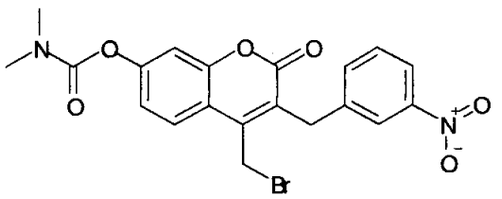
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.04 (3H, s), 3.13 (3H, s), 4.15 (2H, s), 4.62 (2H, s), 7.11-7.35 (3H, m), 7.62-7.76 (1H, m), 7.65 (1H, ddd, J = 9.0, 8.2, 1.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.92 (1H, ddd, J = 9.0, 8.2, 1.8 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 479 (M), 481 (M + 2H).

[0305] Compuesto 6b-1-1:

4-bromometil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 158]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 6b-1-4, excepto que se usó el compuesto 1g-1-1 en lugar del compuesto 1g-1-4.

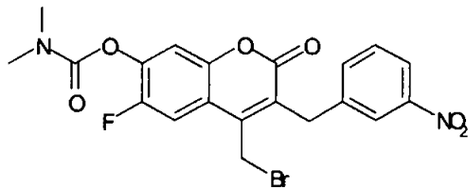
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.94 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.20 (2H, s), 5.07 (2H, s), 7.25 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.58 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.77 (1H, brd, J = 8.1 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.05-8.13 (1H, m), 8.22 (1H, t, J = 1.9 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 502 (M + acetonitrilo), 504 (M + acetonitrilo + 2H).

[0306] Compuesto 6b-1-2:

4-bromometil-6-fluoro-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 159]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 6b-1-4, excepto que se usó el compuesto 1g-1-2 en lugar del compuesto 1g-1-4.

RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.05 (3H, s), 3.15 (3H, s), 4.18 (2H, s), 4.50 (2H, s), 7.45-7.55 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.05-8.20 (2H, m).

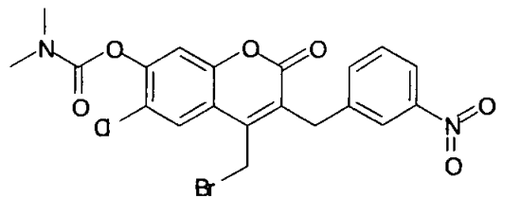
Uno de los picos de protón del anillo benceno se superpuso con el pico de $CDCl_3$.

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 479 (M), 481 (M + 2H).

[0307] Compuesto 6b-1-3:

6-cloro-4-bromometil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 160]

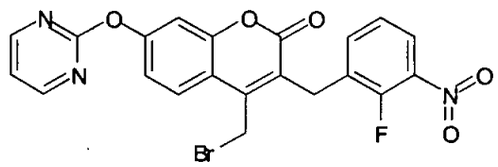


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 6b-1-4, excepto que se usó el compuesto 1g-1-3 en lugar del compuesto 1g-1-4.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.95 (s, 3H).
ESIMS m/z: 497 (M + H).

[0308] Compuesto 6b-2-4:
4-bromometil-3-(2-fluoro-3-nitrobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

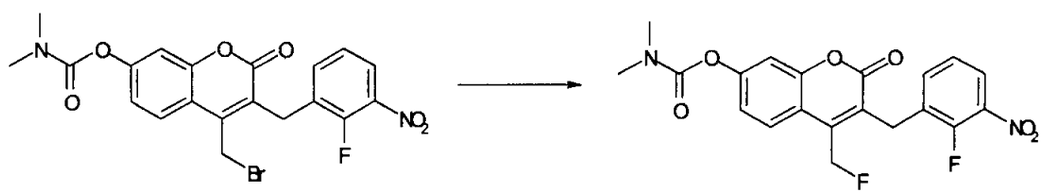
[Formula Química 161]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 6b-1-4, excepto que se usó el compuesto 1g-2-4 en lugar del compuesto 1g-1-4.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8.70 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.05-8.00 (m, 2H), 7.63 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 4.16 (s, 2H).
ESIMS m/z: 486 (M + H).

[0309] Compuesto 6c-1-4:
4-fluorometil-3-(2-fluoro-3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 162]



Se agregó acetonitrilo (1.0 mL) a 4-bromometil-3-(2-fluoro-3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico (compuesto 6b-1-4) (24.0 mg), y se agregaron fluoruro de potasio (3.1 mg) y 18-corona-6 (13.2 mg) a la suspensión resultante mientras se agitaba a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C por 4 horas, entonces se agregaron fluoruro de potasio (3.1 mg) y 18-corona-6 (13.2 mg) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C por 1.5 horas. Esta solución de reacción fue vertida en ácido clorhídrico 1N (0.110 mL) diluido con agua con hielo (20 mL), y luego se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción de la capa orgánica resultante se lavó con solución salina saturada, y la capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida, y el residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de capa delgada de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1: 1) para dar el compuesto del título (14.7 mg).

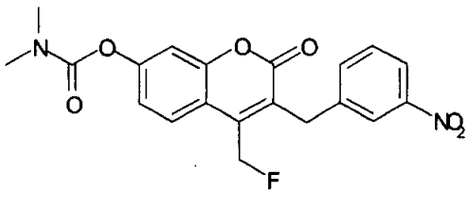
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.03 (3H, s), 3.13 (3H, s), 4.17 (2H, s), 5.75 (2H, d, J = 46.8 Hz), 7.11-7.20 (2H, m), 7.22 (1H, td, J = 8.2, 1.3 Hz), 7.70 (1H, td, J = 8.2, 1.4 Hz), 7.78 (1H, dt, J = 7.4, 1.8 Hz), 7.92 (1H, ddd, J = 8.2, 6.8, 1.4 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 419 (M + H).

[0310] Compuesto 6c-1-1:

4-fluorometil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 163]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 6c-1-4, excepto que se usó el compuesto 6b-1-1 en lugar del compuesto 6b-1-4.

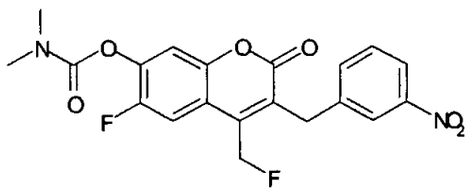
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.93 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.07 (2H, brs), 5.88 (2H, d, J = 46.3 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.58 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 8.02-8.12 (1H, m), 8.15 (1H, t, J = 1.8 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 401 (M + H).

[0311] Compuesto 6c-1-2:

6-fluoro-4-fluorometil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 164]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 6c-1-4, excepto que se usó el compuesto 6b-1-2 en lugar del compuesto 6b-1-4.

RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.05 (3H, s), 3.15 (3H, s), 4.21 (2H, brs), 5.65 (2H, d, J = 46.8 Hz), 7.45-7.65 (3H, m), 8.05-8.18 (2H, m).

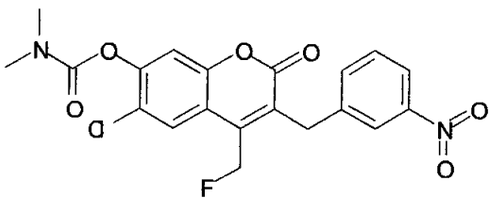
Uno de los picos de protón del anillo benceno se superpuso con el pico de $CDCl_3$.

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 419 (M + H).

[0312] Compuesto 6c-1-3:

6-cloro-4-fluorometil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopirano-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 165]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 6c-1-4, excepto que se usó el compuesto 6b-1-3 en lugar del compuesto 6b-1-4.

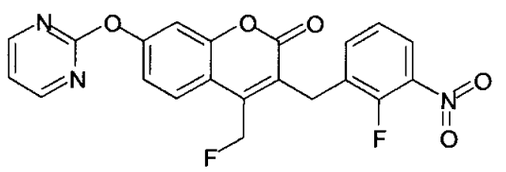
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8.12 (s, 1H), 8.09 (s + d, 2H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.95 (d, J = 46.0 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.95 (s, 3H).

ESIMS m/z: 435 (M + H).

[0313] Compuesto 6c-2-4:

4-fluorometil-3-(2-fluoro-3-nitrobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 166]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 6c-1-4, excepto que se usó el compuesto 6b-2-4 en lugar del compuesto 6b-1-4.

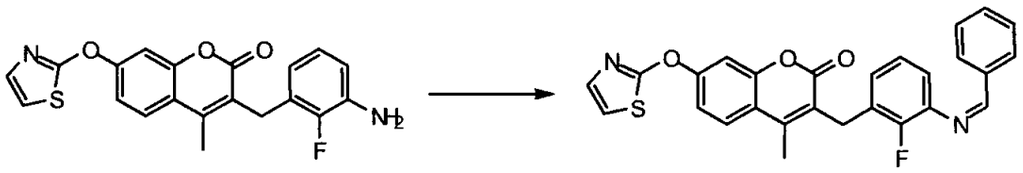
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8.68 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.62 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 5.91 (d, J = 46.2 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H).

ESIMS m/z: 426 (M + H).

[0314] Compuesto 6a-3-4-1P:

3-(2-fluoro-3-{[1-fenil-meth-(Z)-iliden]-amino}-bencil-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 167]



Se agregó metanol (4.0 mL) a 3-(3-amino-2-fluorobencil)-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 1h-3-4) (200 mg), y se añadió benzaldehído (0.053 mL) a la suspensión resultante mientras se agitaba a temperatura ambiente. La suspensión se calentó bajo a reflujo por 3 horas. La solución de reacción fue entonces enfriada hasta temperatura ambiente, y el solvente fue destilado bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (gel de amino) (diclorometano) para dar el compuesto del título (233 mg).

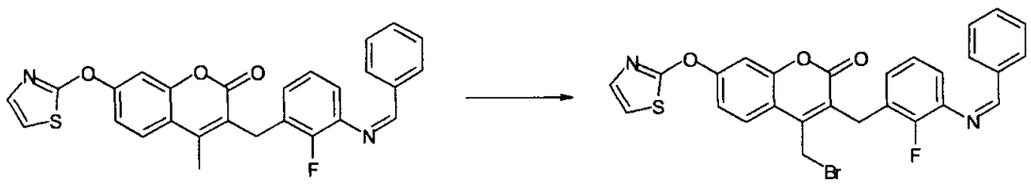
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 4.04 (2H, s), 6.92-7.20 (3H, m), 7.31-7.40 (4H, m), 7.45-7.60 (4H, m), 7.91-8.00 (3H, m), 8.66 (1H, s).

El pico de CH_3 se superpuso con el pico de DMSO.

[0315] Compuesto 6b-3-4-1P:

4-bromometil-3-(2-fluoro-3-{[fenil-met-(Z)-iliden]-amino}-bencil)-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 168]



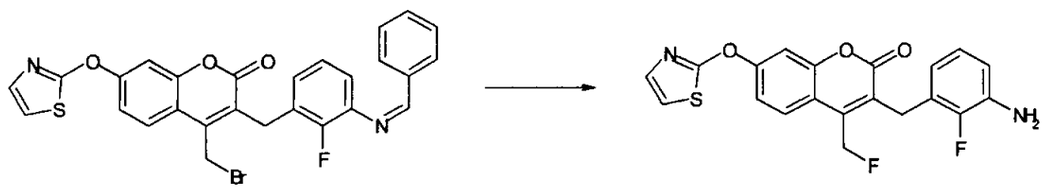
Se agregó THF (4.5 mL) a 3-(2-fluoro-3-{[1-fenil-met-(Z)-iliden]-amino}-bencil)-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 6a-3-4-1P)

(226 mg), y la solución mezclada se agitó a −78 °C por 20 minutos, y se agitó adicionalmente a 0 °C por 1 hora para dar una solución marrón oscura. Esta solución se agregó durante 10 minutos a una solución de N-bromosuccinimida (178 mg) en THF (3.0 mL) (la cual había sido preparada anticipadamente en un recipiente separado), y la mezcla se agitó adicionalmente a 0 °C por 1 hora. La solución de reacción se agregó a agua (5 mL) para completar la reacción, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción de la capa orgánica resultante se lavó con solución salina saturada, y la capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente fue entonces destilado bajo presión reducida, y se obtuvo un residuo (320 mg) que contiene el compuesto del título.

Se observó un pico del grupo bromometilo a alrededor de δ 4.9 (ppm) en RMN ^{1}H (270 MHz, CD_3OD).

[0316] Compuesto 6c-3-4-1P:
4-fluorometil-3-(2-fluoro-3-aminobencil)-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Formula Química 169]



Se agregó THF (5.0 mL) al residuo (315 mg) que contiene 4-bromometil-3-(2-fluoro-3-{[1-fenil-met-(Z)-iliden]-amino}-bencil)-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 6b-3-4-1P) obtenido en la reacción previa. Se añadieron fluoruro de potasio (84.0 mg) y 18-corona-6 (381 mg) a la suspensión resultante mientras se agitaba a temperatura ambiente, y la suspensión se calentó bajo reflujo por 2.5 horas. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, se agregaron a esto acetato de etilo y agua, y la

mezcla se extrajo. El líquido de extracción de la capa orgánica resultante fue lavado con solución salina saturada, y la capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida, se agregaron acetato de etilo (3.0 mL) y ácido clorhídrico 1N (3.0 mL) al residuo resultante, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Entonces se adicionaron acetato de etilo e hidrógeno carbonato de sodio saturado, y la mezcla se extrajo. El líquido de extracción de la capa orgánica resultante se lavó con solución salina saturada, y la capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida, y el residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4: 1 a 1: 1) para dar una mezcla (20.6 mg) que contiene el compuesto del título.

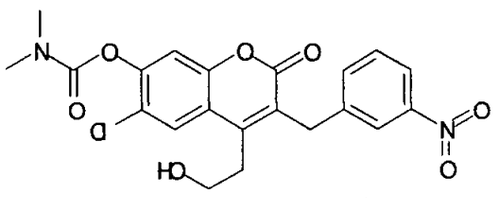
Se observó un pico del grupo fluorometilo a aproximadamente δ 5.5 (ppm) en RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$).

[0317] (Proceso General-7)

A continuación se explicarán ejemplos de fabricación asociados con el Proceso General 7 mencionado previamente.

[0318] Compuesto 7c-1-3OH:
6-cloro-4-(2-hidroxietil)-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

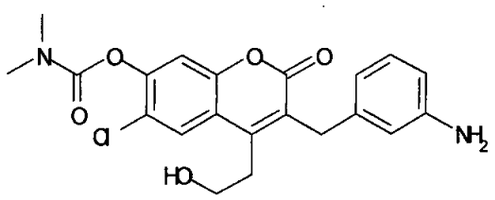
[Formula Química 170]



Se agregó LiHMDS (57.5 mL, 1.0 M en THF) bajo atmósfera de nitrógeno a −78 °C a una suspensión de 6-cloro-4-metil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico (compuesto 1g-1-3) (20.0 g, 48.0 mmol) en THF anhidro (250 mL), y la mezcla de reacción se agitó a −78 °C por 30 minutos y a 0 °C por 30 minutos. Entonces a esto se agregó paraformaldehído (2.88 g, 96.0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue entonces vertida en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Se obtuvo un sólido crudo por concentración al vacío, y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (18.5 g, 86%) como un polvo blanco.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8.10 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.91 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.63 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.95 (s, 3H).
ESIMS m/z: 447 (M + H).

[0319] Compuesto 7d-1-3OH:
6-cloro-4-(2-hidroxietil)-3-(3-aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 171]

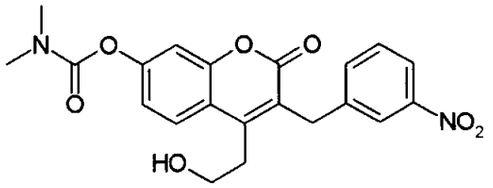


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 7c-1-3OH en lugar del compuesto 1g-1-5.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8.04 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.90 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.36 (m, 3H), 4.96 (s, 2H), 4.88 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.60 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H).

ESIMS m/z: 417 (M + H).

Compuesto 7c-1-1OH:

4-(2-hidroxietil)-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



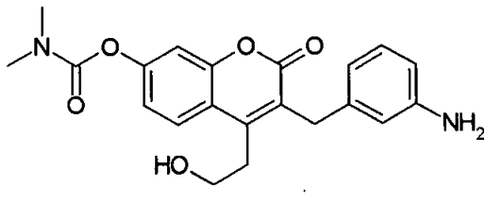
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 7c-1-3OH, excepto que se usó el compuesto 1g-1-1 en lugar del compuesto 1g-1-3.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.13 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.06 (dd, 1H, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.58 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.27 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.20 (dd, 1H, J = 8.7, 2.5 Hz), 4.91 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 4.15 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.95 (s, 3H).

ESIMS m/z: 413 (M + H).

Compuesto 7d-1-1OH:

4-(2-hidroxietil)-3-(3-aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopirano-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

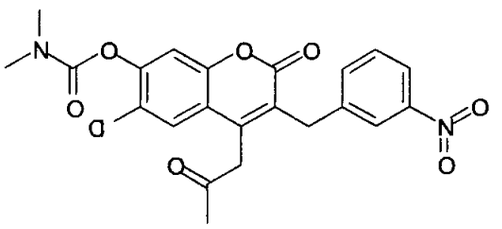


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 7c-1-1OH en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.62 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.25-7.00 (m, 3H), 6.70-6.42 (m, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.71 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 3.20-3.10 (s+t, 5H), 3.03 (s, 3H).
ESIMS m/z: 383 (M + H).

[0320] Compuesto 7f-1-3CO:
6-cloro-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-4-(2-oxopropil)-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 172]

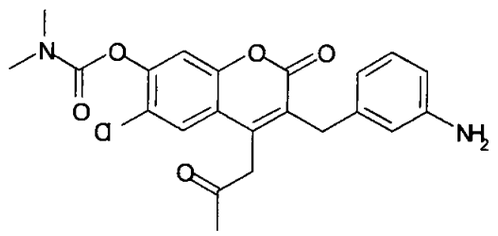


Se agregó LiHMDS (11.5 mL, 1.0 M en THF) bajo atmósfera de nitrógeno a −78 °C a una suspensión de 6-cloro-4-metil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopirano-7-il éster del ácido dimetilcarbámico (compuesto 1g-1-3) (4.0 g, 9.60 mmol) en THF anhidro (100 mL), y la mezcla se agitó a −78 °C por 30 minutos y a 0 °C por 30 minutos. Entonces se agregó a esto cloruro de acetilo (1.36 mL, 19.2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción fue entonces vertida en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con solución salina saturada y secado sobre sulfato de magnesio. Se obtuvo sólido crudo por concentración al vacío, y se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo: hexano = 1: 3) para dar el compuesto del título (1.28 g, 29%) como un polvo blanco.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).
ESIMS m/z: 459 (M + H).

[0321] Compuesto 7g-1-3CO:

6-cloro-3-(3-aminobencil)-2-oxo-4-(2-oxopropil)-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 173]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 7f-1-3CO en lugar del compuesto 1g-1-5.

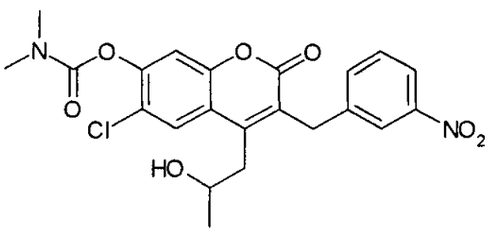
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 7.89 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.88 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.37-6.32 (m, 3H), 5.76 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

ESIMS m/z: 429 (M + H).

[0322] Compuesto 7c-1-3MeOH:

6-cloro-4-(2-hidroxipropil)-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopirano-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

[Formula Química 174]



Se agregó borohidruro de sodio (49 mg, 1.30 mmol) a una solución de 6-cloro-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-4-(2-oxopropil)-2H-1-benzopiran-7-ilo éster del ácido dimetilcarbámico (compuesto 7f-1-3CO) (300 mg, 0.65 mmol) en THF anhidro (5.0 mL), y la mezcla se agitó a 0 °C por 2 horas. La mezcla de

reacción fue entonces vertida en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y el compuesto del título (280 mg, 93%) se obtivo como un polvo amarillo pálido.

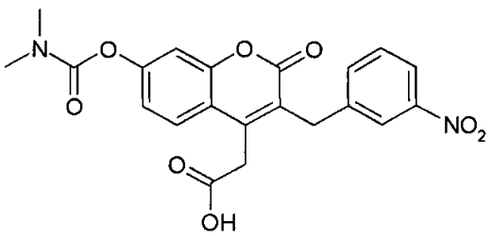
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8.12-8.05 (m, 3H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 4.88 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.23 (d, J = 5.5 Hz, 3H).

ESIMS m/z: 461 (M + H).

[0323] Compuesto 7f-1-1COOH:

Ácido {3-(3-nitrobencil)-7-dimetilcarbamoiloxi-2-oxo-2H-1-benzopiran-4-il}acético

[Formula Química 175]



El compuesto 4-(2-hidroxietil)-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico (compuesto 7c-1-1OH) se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 7c-1-3OH, excepto que se usó el compuesto 1g-1-1 en lugar del compuesto 1g-1-3.

Se agregó reactivo de Jones (3.2 mL, 2.67 M, 8.58 mmol) a 0 °C a una solución del compuesto 7c-1-1OH (1.18 g, 2.86 mmol) en acetona (25 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se agregó lentamente 2-propanol a la mezcla de reacción hasta que el color rojo desapareció, y entonces se virtií en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con agua y secado sobre sulfato de magnesio. El compuesto del

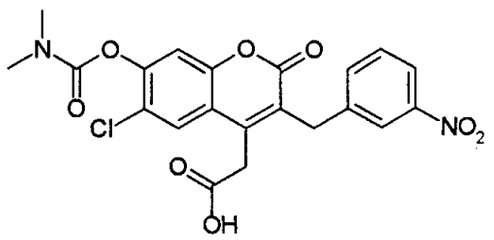
título (865 mg, 71%) se obtuvo por concentración al vacío como un polvo amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.93 (s, 3H).

ESIMS m/z: 427 (M + H).

Compuesto 7f-1-3COOH:

Ácido (3-(3-nitrobencil)-6-cloro-7-dimetilcarbamoiloxi-2-oxo-2H-1-benzopiran-4-il)acético



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 7i-1-1COOH, excepto que se usó el compuesto 7c-1-3OH en lugar del compuesto 7c-1-1OH.

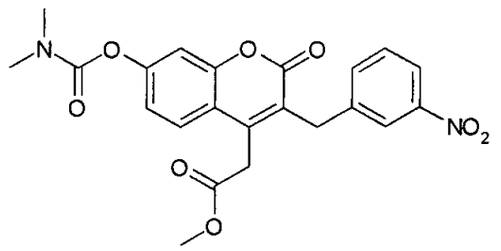
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.03 (s, 1H), 7.71 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.57 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.50 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.95 (s, 3H).

ESIMS m/z: 461 (M + H).

[0324] Compuesto 7f-1-1COOMe:

Metil éster del ácido {3-(3-nitrobencil)-7-dimetilcarbamoiloxi-2-oxo-2H-1-benzopiran-4-il}acético

[Formula Química 176]



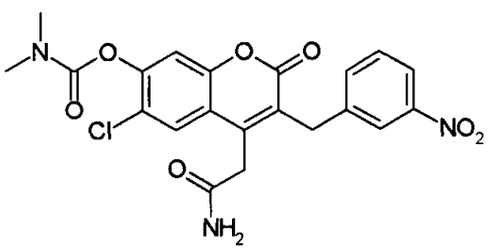
Se agregó trimetilsilil diazometano (0.82 mL, 2.0 M en hexano) a una solución de ácido {3-(3-nitrobencil)-7-dimetilcarbamoiloxi-2-oxo-2H-1-benzopiran-4-il}acético (compuesto 7f-1-1COOH) (350 mg, 0.82 mmol) en metanol (5.0 mL)/ diclorometano (8.0 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Se agregó ácido acético (2.0 mL) a la mezcla de reacción, y el compuesto del título (338 mg, 94%) se obtivo por concentración al vacío como un polvo amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.93 (s, 3H).

ESIMS m/z: 441 (M + H).

Compuesto 7f-1-3CONH2:

3-(3-nitrobencil)-4-carbamoilmetil-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopirano-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



Se agregaron HODhbt (78 mg, 0.50 mmol) y WSC (91 mg, 0.50 mmol) a una solución del compuesto 7f-1-3COOH (185 mg, 0.40 mmol) en DMF (4.0 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Se adicionópor

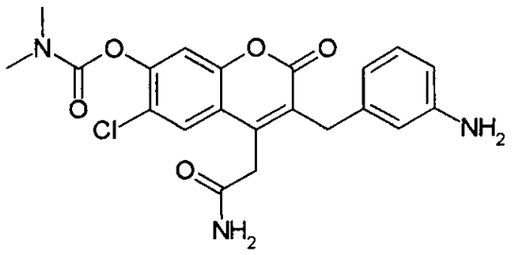
gotas NH_3 (0.33 M en THF, 6.1 mL, 2.00 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por un día y una noche. Entonces se adicionó agua a la mezcla de reacción, y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (170 mg, 93%) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.19 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.57 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.95 (s, 3H).

ESIMS m/z: 460 (M + H).

Compuesto 7g-1-3CONH2:

3-(3-aminobencil)-4-carbamoilmetil-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



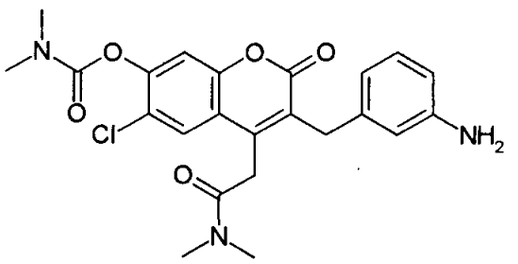
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 4a-0-4, excepto que se usó el compuesto 7f-1-3CONH2 en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.00 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.90 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 6.36 (m, 3H), 4.96 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.95 (s, 3H).

ESIMS m/z: 430 (M + H).

Compuesto 7 g-1-3CONMe2:

3-(3-aminobencil)-4-dimetilcarbamoilmetil-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



El compuesto 3-(3-nitrobencil)-4-dimetilcarbamoilmetil-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico (compuesto 7f-1-3CONMe2) se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 7f-1-3CONH2, excepto que se usó dimetilamina en lugar de amoníaco.

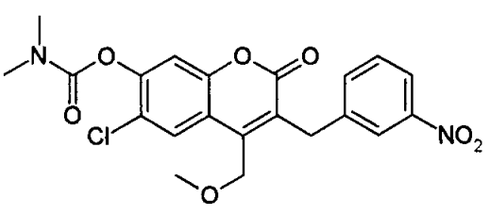
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 4a-0-4, excepto que se usó el compuesto 7f-1-3CONMe2 en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7.84 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.37-6.33 (m, 3H), 4.93 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.10 (s, 6H), 2.95 (s, 3H), 2.81 (s, 3H).

ESIMS m/z: 458 (M + H).

Compuesto 7c-1-3OMe:

6-cloro-4-metoximetil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



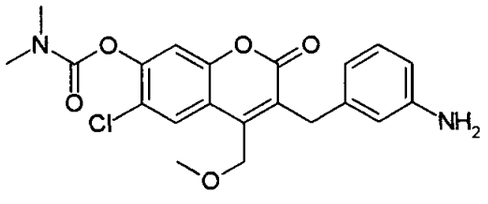
Se agregó carbonato de potasio (279 mg, 2.01 mmol) a una solución de 6-cloro-4-bromometil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico (compuesto 6b-1-3) (500 mg, 1.01 mmol) en THF (7.5 mL)/ metanol (5.0 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción fue entonces vertida en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente fue destilado por concentración bajo presión reducida, y el residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna para dar el compuesto del título (40 mg, 10%) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.95 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.47 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.27 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3.00 (s, 3H).

ESIMS m/z: 447 (M + H).

Compuesto 7d-1-3OMe:

6-cloro-4-metoximetil-3-(3-aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



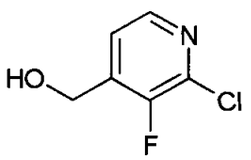
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 4a-0-4, excepto que se usó el compuesto 7c-1-3OMe en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.00 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.90 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 6.38-6.34 (m, 3H), 4.98 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.95 (s, 3H).

(Proceso General-8)

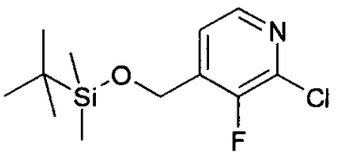
A continuación se explicarán los ejemplos de fabricación asociados con el Proceso General 8 mencionado previamente.

Compuesto 8c-1:
(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-metanol



Se agregó 2-cloro-3-fluoropiridina (1.51 mL, 14.9 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a −78 °C a una mezcla de diisopropilamida de litio 2.0 M (en THF) (7.44 mL, 14.9 mmol) y THF (24 mL), y la mezcla se agitó a 0 °C por 2 horas. Se agregó DMF (11.4 mL, 149 mmol) a la mezcla, y la mezcla obtenida se agitó a 0 °C por 2 horas adicionales. Entonces a esto se agregó borohidruro de sodio (731 mg, 19.3 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C por 1 hora. Luego se añadió agua a la solución de reacción, la cual fue entonces extraída con acetato de etilo. La solución fue lavada con HCl 1N, solución de hidrógeno carbonato de sodio y solución salina saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente fue destilado bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1.4 g, 58%).
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 4.65 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.70 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 4.6 Hz), 8.27 (1H, d, J = 4.6 Hz).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 162 (M + H).

Compuesto 8c-2:
4-(ter-butildimetilsililoximetil)-2-cloro-3-fluoropiridina



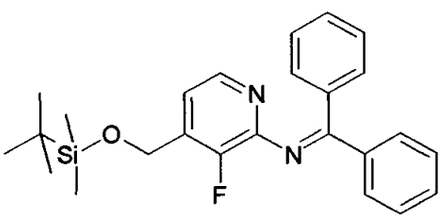
Una mezcla de (2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-metanol (200 mg, 1.24 mmol), imidazol (253 mg, 3.72 mmol) y ter-butildimetilclorosilano (373 mg, 2.48 mmol) en DMF se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Entonces se agregó cloruro de metileno a la solución de reacción, y la solución se lavó con solución salina saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente fue destilado bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (319 mg, 93%).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 0.12 (6H, s), 0.86 (9H, s), 4.87 (2H, s), 7.51 (1H, dd, J = 4.9 Hz), 8.30 (1H, d, J = 4.9 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 276 (M + H).

Compuesto 8c-3:

Benzhidriliden-[4-(ter-butildimetilsililoximetil)-3-fluoropiridin-2-il]-amina



Una mezcla de 4-(ter-butildimetilsililoximetil)-2-cloro-3-fluoropiridina (30 mg, 108 µmol), benzofenona imina (14 µL, 84 µmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (7.7 mg, 8.4 µmol), (S)-(−)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (15.7 mg, 25.3 µmol) y ter-butóxido de sodio (10.4 mg, 108 µmol) en tolueno (0.5mL) se agitó a 60 °C durante la noche. Entonces se agregó acetato de etilo a la solución de reacción, y la solución se lavó con solución de hidrógeno carbonato de sodio y solución salina saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente

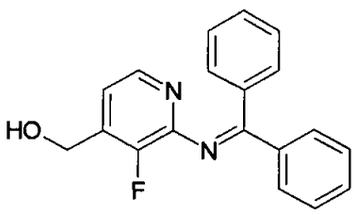
fue destilado bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (27 mg, 60%).

RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 0.00 (6H, s), 0.86 (9H, s), 4.60 (2H, s), 5.42 (1H, s), 7.00-7.80 (11H, m), 7.97 (1H, d, J = 5.1 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 421 (M + H).

Compuesto 8c-4:

[2-(benzhidriliden-amino)-3-fluoropiridin-4-il]-metanol



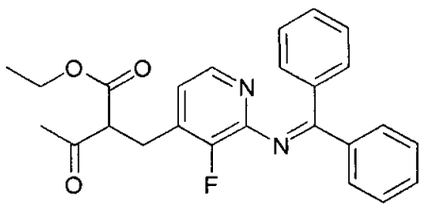
Una mezcla de benzhidriliden-[4-(ter-butildimetilsililoximetil)-3-fluoropiridin-2-il]-amina (14 mg, 32 µmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (1 mol/L en THF) (65 µL, 65 µmol) en THF (0.5 mL) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Entonces se agregó acetato de etilo a la solución de reacción, y la solución se lavó con solución de hidrógeno carbonato de sodio y solución salina saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente fue destilado bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 4.47 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.47 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.04-7.20 (3H, m), 7.25-7.40 (3H, m), 7.45-7.75 (5H, m), 8.04 (1H, d, J = 5.0 Hz).

ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 307 (M + H).

Compuesto 5t-0-16a:

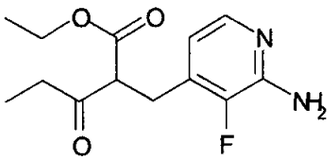
Etil éster del ácido 2-[2-(benzhidriliden-amino)-3-fluoropiridin-4-ilmetil]-3-oxobutanóico



Una mezcla de [2-(benzhidriliden-amino)-3-fluoropiridin-4-il]-metanol (compuesto 8c-4) (5 g, 16.3 mmol), cloruro de metanosulfonilo (1.52 mL, 19.6 mmol) y ter-butóxido de litio (en THF) (18 mL, 18 mmol) en THF (40 mL) se agitó a 0 °C por 1 hora. La mezcla se agregó a una solución de etil éster del ácido acetoacético (4.16 mL, 32.7 mmol), ter-butóxido de litio (en THF) (19.6 mL, 19.6 mmol) y NaI (2.5 g, 16.3 mmol) en THF (18 mL). La solution se agitó a 50 °C por 3 horas, se agregaron a esto LiOH 0.2 N (en agua) y acetato de etilo, y la solución se lavó con LiOH 0.2N (en agua) y solución salina saturada. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro, el solvente fue destilado bajo presión reducida para dar el compuesto del título (6.98 g, cuant.). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.13 (3H, s), 2.90-3.05 (2H, m), 3.94 (1H, t, J = 7.7 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 4.3 Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.30-7.75 (8H, m), 7.93 (1H, d, J = 4.3 Hz). ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 419 (M + H).

Compuesto 5t-0-16Meb:

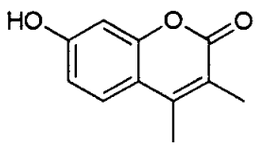
Etil éster del ácido 2-(2-amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-3-oxopentanóico



El compuesto del título fue sintetizado, realizando la reacción bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5t-0-

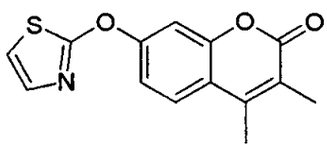
16a, excepto que se usó etilpropionil acetato en lugar de etil éster de ácido acetoacético, y luego realizando desprotección usando HCl 3N.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.50-2.61 (2H, m), 2.94-3.02 (2H, m), 3.98-4.12 (3H, m), 6.10 (2H, s), 6.39 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 5.1 Hz).
ESI (LC/MS modo positivo) m/z: 269 (M + H).

Compuesto 5d-0-Me:
7-hidroxi-3,4-dimetil-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1e-0-4, excepto que se usó etil 2-metil acetoacetato en lugar del compuesto 1c-2.
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.36 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.79 (dd, 1H, J = 8.7, 2.5 Hz), 6.68 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 2.34 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).
ESIMS m/z: 191 (M + H).

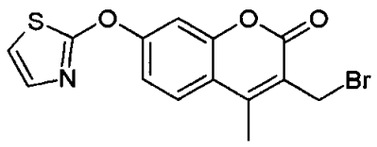
Compuesto 1h-3-Me:
3,4-dimetil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-3-3, excepto que se usó 7-hidroxi-3,4-dimetil-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 5d-0-Me) en lugar del compuesto 1e-0-3.

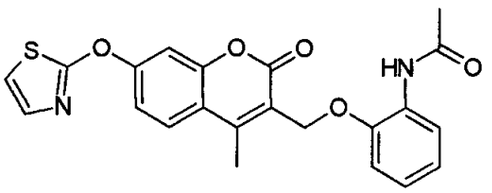
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.89 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.36-7.32 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
ESIMS m/z: 274 (M + H).

Compuesto 1h-3-CH2Br:
3-bromometil-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



Se agregaron N-bromosuccinimida (1.17 g, 6.59 mmol) y AIBN (45 mg, 0.27 mmol) a una solución del compuesto 1h-3-Me (1.50 g, 5.49 mmol) en tetracloruro de carbono (80 mL), y la mezcla se agitó a 75 °C por 2 horas. El solvente fue destilado mediante concentración bajo presión reducida, y el residuo resultante fue purificado por cromatografía de columna (acetato de etilo: hexano = 1: 2) para dar el compuesto del título (1.25 g, 65%) como un sólido blanco.
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7.99 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.38 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 2.54 (s, 3H).
ESIMS m/z: 354 (M + H).

Compuesto 1h-3-57P:
N-(2-(4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-ilmetoxi)fenil)acetamida



Se agregaron o-acetamidofenol (118 mg, 0.78 mmol) y carbonato de potasio (118 mg, 0.85 mmol) a una solución del compuesto 1h-3-CH2Br (250 mg, 0.71 mmol) en THF (5.0 mL), y la mezcla se agitó a 40°C por 2 horas. La

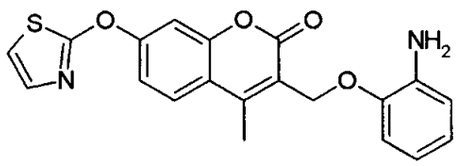
mezcla de reacción fue entonces vertida en agua, y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con solución salina saturada y secado sobre sulfato de magnesio, y luego concentrado bajo presión reducida para dar un producto crudo. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna (acetato de etilo: hexano = 1: 2) para dar el compuesto del título (100 mg, 33%) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.97 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.40 (dd, 1H, J = 8.9, 2.5 Hz), 7.37 (s, 2H), 7.25 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.08 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 6.95 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 5.10 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

ESIMS m/z: 423 (M + H).

Compuesto 1h-3-57:

3-(2-aminofenoximetil)-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

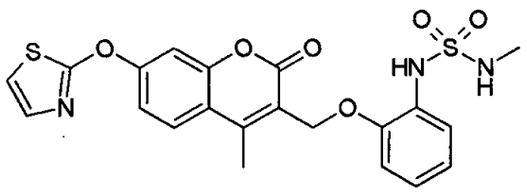


Se agregó ácido sulfúrico concentrado a una solución del compuesto 1h-3-57P (85 mg, 0.20 mmol) en etanol (3.0 mL), THF (3.0 mL) y agua (0.5 mL), y la mezcla se agitó a 75 °C por 3 horas. La mezcla de reacción fue entonces neutralizada con solución de hidrógeno carbonato de sodio saturado y zse extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con solución salina saturada y secado sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida para dar un producto crudo. El residuo fue purificado mediante LCMS preparativa para dar el compuesto del título (30 mg, 39%) como un sólido amarillo pálido.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7.99 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.52 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 3H), 6.96 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.70 (d, 1H, J = 7.4

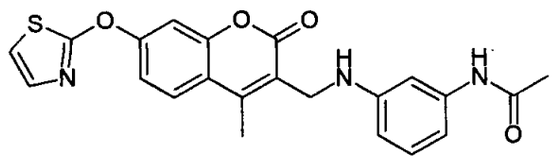
Hz), 6.63 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.52 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 5.02 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 2.55 (s, 3H).
ESIMS m/z: 381 (M + H).

Compuesto 1j-3-57-2:
3-(2-(metilaminosulfonil)aminofenoximetil)-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-57 en lugar del compuesto 1h-1-3.
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.41 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.39 (m, 4H), 7.22 (dd, 1H, J = 8.2, 1.2 Hz), 7.10 (m, 2H), 6.94 (td, 1H, J = 7.7, 1.3 Hz), 5.08 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, J = 4.9 Hz).
ESIMS m/z: 474 (M + H).

Compuesto 1h-3-58P:
N-(3-((4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-ilmetil)amino)fenil)acetamida



Se agregaron m-acetilaminoanilina (118 mg, 0.78 mmol) y carbonato de potasio (118 mg, 0.85 mmol) a una solución del compuesto 1h-3-CH2Br (250 mg, 0.71 mmol) en THF (5.0 mL), y la mezcla se agitó a 75°C por 3 horas. La

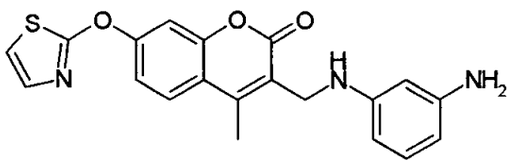
mezcla de reacción fue entonces vertida en agua, y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con solución salina saturada y secado sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida para dar un producto crudo. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna (acetato de etilo: hexano = 1: 2) para dar el compuesto del título (110 mg, 37%) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.68 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.73 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.33 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 5.72 (t, 1H, J = 4.9 Hz), 4.12 (d, 2H, J = 4.9 Hz), 2.51 (s, 3H).

ESIMS m/z: 422 (M + H).

Compuesto 1h-3-58:

3-((3-aminofenilamino)metil)-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



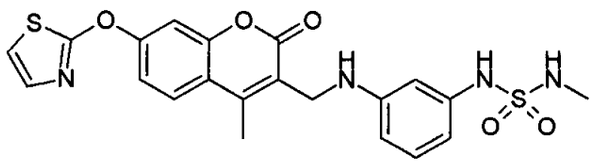
Se agregó ácido sulfúrico concentrado (0.5 mL) a una solución del compuesto 1h-3-58P (92 mg, 0.218 mmol) en etanol (4.0 mL), THF (4.0 mL) y agua (1.0 mL), y la mezcla se agitó a 75°C por 2 horas. La mezcla de reacción fue entonces neutralizada con solución de hidrógeno carbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con solución salina saturada y secado sobre sulfato de magnesio, y entonces concentrado bajo presión reducida para dar un producto crudo. El residuo fue purificado mediante LCMS preparativa para dar el compuesto del título (38 mg, 46%) como un sólido amarillo pálido.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7.94 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.38-7.34 (m, 3H), 6.73 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 5.88-5.84 (m, 3H), 5.29 (t, 1H, J = 5.3 Hz), 4.74 (s, 2H), 4.08 (d, 2H, J = 5.3 Hz), 2.50 (s, 3H).

ESIMS m/z: 380 (M + H).

Compuesto 1j-3-58-2:

3-((3-(metilaminosulfonil)aminofenilamino)metil)-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



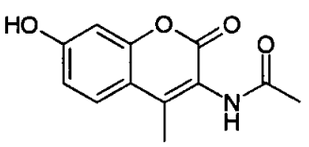
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-58 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.40 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.38-7.35 (m, 3H), 7.11 (q, 1H, J = 4.9 Hz), 6.98 (5, 1H, J = 7.9 Hz), 6.48-6.42 (m, 2H), 6.33 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 5.71 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 4.12 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 2.51 (s, 3H), 2.45 (d, 3H, J = 4.8 Hz).

ESIMS m/z: 473 (M + H).

Compuesto 1e-0-NAc:

N-(7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il)acetamida



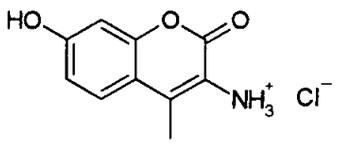
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1e-0-4, excepto que se usó etil éster del ácido 2-acetilamino-3-oxobutírico (el cual es conocido de la literatura) en lugar del compuesto 1c-2.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.52 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 6.84 (dd, 1H, J = 8.5, 2.2 Hz), 6.73 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 2.21 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

ESIMS m/z: 234 (M + H).

Compuesto 1e-0-NH2:

Cloruro de 7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-ilamonio



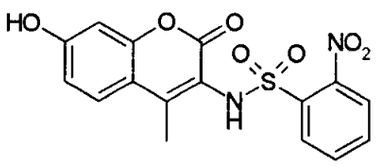
Se agregó una solución de clorhidrato de isopropaol 5 a 6N (3.0 mL) a una solución del compuesto 1e-0-NAc (600 mg, 2.57 mmol) en THF (6.0 mL) y agua (0.6 mL), y la mezcla se agitó a 80 °C por un día y una noche. La mezcla fue entonces enfriada hasta temperatura ambiente y concentrada bajo presión reducida hasta 1/3 del volumen. El sólido precipitado fue filtrado para dar el compuesto del título (510 mg, 87%) como un sólido naranja débil.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7.41 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.78 (dd, 1H, J = 8.7, 2.5 Hz), 6.69 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 5.69 (brs, 3H), 2.19 (s, 3H).

ESIMS m/z: 192 (M − HCl + H).

Compuesto 1e-0-60:

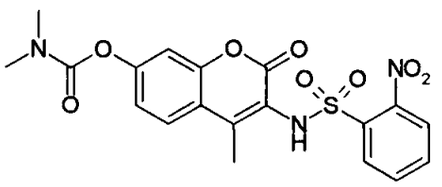
N-(7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il)-2-nitrobencenosulfonamida



Se agregaron piridina (0.18 mL, 2.20 mmol) y cloruro de o-nitrobencenosulfonilo (487 mg, 2.20 mmol) a una solución del compuesto 1e-0-NH2 (250 mg, 1.10 mmol) en THF (5.0 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por un día y una noche. Entonces se adicionó agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo, y el extracto orgánico se lavó con agua y solución salina saturada. Después de secado sobre sulfato de magnesio, se concentró bajo presión reducida para dar un producto crudo, el

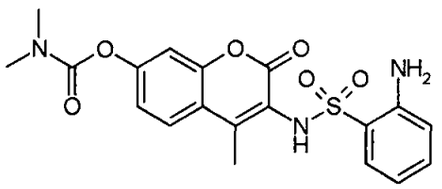
cual fue luego purificado mediante cromatografía de columna para dar el compuesto del título (268 mg, 65%) como un sólido amarillo.
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.66 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.94-7.83 (m, 3H), 7.67 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.86 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.70 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 2.38 (s, 3H).
ESIMS m/z: 377 (M + H).

Compuesto 1g-1-60:
3-(2-nitrobencenosulfonilamino)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 1e-0-60 en lugar del compuesto 1e-0-5.
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.09 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 4H), 7.26-7.20 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).
ESIMS m/z: 448 (M + H).

Compuesto 1h-1-60:
3-(2-aminobencenosulfonilamino)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



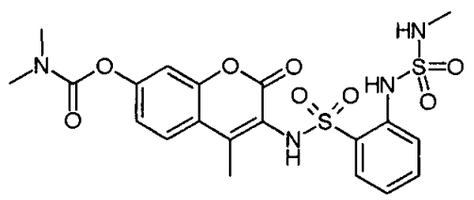
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 4a-0-4, excepto que se usó el compuesto 1g-1-60 en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7.78 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.27-7.16 (m, 3H), 6.77 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.52 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 3.06 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

ESIMS m/z: 418 (M + H).

Compuesto 1j-1-60-2:

3-(2-(metilaminosulfonil)aminobencenosulfonilamino)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



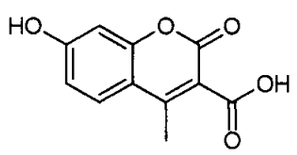
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-60 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.18 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.62 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.60-6.55 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.47 (d, 3H, J = 4.8 Hz), 2.40 (s, 3H).

ESIMS m/z: 511 (M + H).

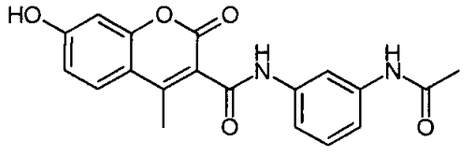
Compuesto 5d-0-CO2H:

Ácido 7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiranoil-3-carboxílico



Se agregaron piridina (0.1 mL) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (20 mL) a 7-hidroxi-4-metil-3-carbonitrilo-2-oxo-2H-1-benzopirano (1.0 g, 4.97 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por un día y una noche. Se adicionaron agua y una solución acuosa de ácido clorhídrico 6N a la mezcla de reacción (hasta pH 2), y el precipitado depositado fue filtrado. Entonces se lavó con metanol para dar el compuesto del título (577 mg, 53%).
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.74 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 6.86 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 6.75 (s, 1H), 2.41 (s, 3H).
ESIMS m/z: 221 (M + H).

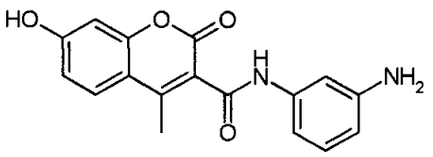
Compuesto 5d-0-56P:
(3-acetilaminofenil)amida del ácido 7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiranoil-3-carboxílico



Se agregaron HOBt (221 mg, 1.64 mmol) y WSC (313 mg, 1.64 mmol) a una solución del compuesto 5d-0-CO2H (300 mg, 1.36 mmol) en DMF (10 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Entonces se añadió 3-aminoacetamida (225 mg, 1.50 mmol) a la mezcla de reacción, y se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. Luego se adicionó agua a la mezcla de reacción, y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (217 mg, 45%) como un sólido amarillo pálido.
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.73 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.34 (m, 2H), 7.24 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.88 (m, 2H), 6.77 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 2.39 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).
ESIMS m/z: 353 (M + H).

Compuesto 5d-0-56:

(3-aminofenil)amida del ácido 7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiranoil-3-carboxílico



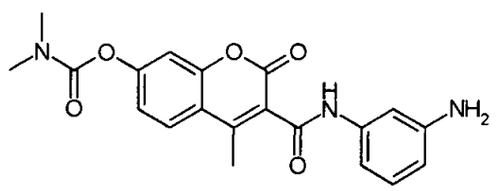
Se agregó ácido sulfúrico concentrado (0.3 mL) a una suspensión del compuesto 5d-0-56P (200 mg, 0.57 mmol) en etanol (5.0 mL), THF (3.0 mL) y agua (0.5 mL), y la mezcla se agitó bajo reflujo por 4 horas. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, se agregó solución de hidrógeno carbonato de sodio saturado, y la extracción se realizó con diclorometano. El extracto orgánico fue secado sobre sulfato de magnesio y luego se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (143 mg, 81%) como un sólido amarillo pálido.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.70 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.01 (s, 1H), 6.95 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 6.86 (dd, 1H, J = 8.4, 2.1 Hz), 6.77 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 6.71 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.30 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 5.13 (brs, 2H), 2.38 (s, 3H).

ESIMS m/z: 311 (M + H).

Compuesto 1h-1-56:

3-(3-aminofenilcarbamoil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico



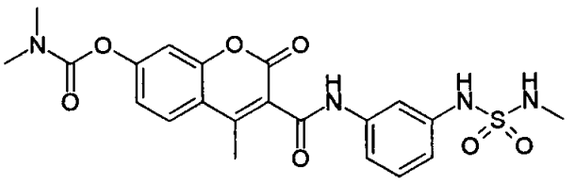
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 5d-0-56 en lugar del compuesto 1e-0-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.13 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.49 (m, 2H), 7.24 m, 2H), 7.14 (dt, 1H, J = 5.6, 1.3 Hz), 3.15 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

ESIMS m/z: 382 (M + H).

Compuesto 1j-1-56-2:

3-(3-(metilaminosulfonil)aminofenilcarbamoil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico

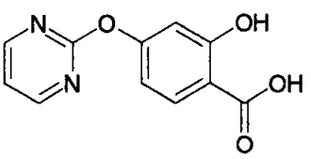


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-56 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.52 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.30-7.22 (m, 3H), 6.97 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 3.08 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.47 (d, 3H, J = 4.0 Hz), 2.45 (s, 3H).

ESIMS m/z: 475 (M + H).

Ácido 2-hidroxi-4-(pirimidin-2-iloxi)benzóico

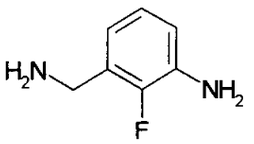


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-2-4, excepto que se usó ácido 2,4-dihidroxibenzóico en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.69 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.33 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 6. 77 (dd, 1H, J = 8.6, 2.3 Hz).

ESIMS m/z: 233 (M + H).

3-aminoetil-2-fluoro-fenilamina



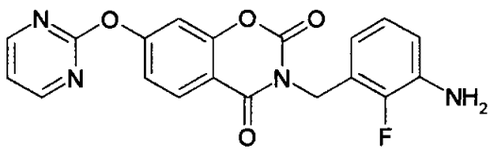
Una solución de hexametiltetramina (595 mg, 4.24 mmol) en cloroformo (4.0 mL) se calentó bajo reflujo, y luego se agregó a esta una solución de N-(3-bromometil-2-fluorofenil)acetamida (950 mg, 3.86 mmol) en cloroformo (8.0 mL) durante un período de 40 minutos. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente bajo reflujo por 1 hora, y después de volver hasta temperatura ambiente, el precipitado blanco fue filtrado y lavado con cloroformo. Se adicionaron metanol (24 mL) y ácido clorhídrico concentrado (3.0 mL) al precipitado blanco, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 horas. Después de enfriamiento hasta 0°C, la mezcla de reacción se hizo alcalina con una solución acuosa de hidróxido de sodio 6N (16.5 mL). Entonces se extrajo con diclorometano, y el extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y de nuevo se lavó con solución salina saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio, el extracto seco fue concentrado bajo presión reducida para dar un producto crudo, el cual fue luego purificado mediante cromatografía de columna para dar el compuesto del título (337 mg, 48%) como un sólido marrón.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 6.79 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 6.52-6.67 (m, 2H), 4.98 (s, 2H).

ESIMS m/z: 141 (M + H).

Compuesto 1h-1-73:

3-(3-amino-2-fluorobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-benzo[e][1,3]oxazin-2,4-diona



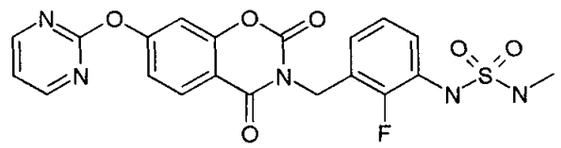
Se agregó trietilamina (0.180 mL, 1.29 mmol) a una mezcla de ácido 2-hidroxi-4-(pirimidin-2-iloxi)benzóico (100 mg, 0.431 mmol) y cloroformo (5.0 mL) a temperatura ambiente. La solución marrón oscura fue enfriada hasta 4°C, y entonces se agregó a esto cloroformiato de metilo (0.073 mL, 0.945 mmol). La solución púrpura resultante se agitó a temperatura ambiente por 2.5 horas y se concentró bajo presión reducida. Entonces se redisolvió en cloroformo (5.0 mL), y se agregó a esto una solución de trietilamina (0.120 mL, 0.861 mmol) y 3-aminoetil-2-fluoro-fenilamina (60. 0 mg, 0.428 mmol) en cloroformo (1.0 mL). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 64 horas. Entonces se adicionó agua a la mezcla de reacción, y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto fue lavado con solución salina saturada y secado sobre sulfato de magnesio, y luego lavado de nuevo con solución salina saturada. Después de secado sobre sulfato de magnesio, fue concentrado bajo presión reducida para dar un producto crudo, que fue entonces purificado mediante cromatografía de columna para dar el compuesto del título (25.8 mg, 16%) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.72 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 8.05 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.38 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 7. 35 (dd, 1H, J = 8.7, 2.1 Hz), 6.78 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.67 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.06 (s, 2H).

ESIMS m/z: 381 (M + H).

Compuesto 1j-1-73-2:

3-(3-(metilaminosulfonil)-2-fluorobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-benzo[e][1,3]oxazin-2,4-diona



(H agregado)

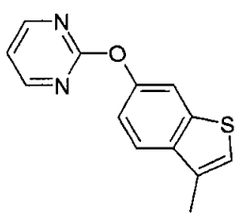
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-2, excepto que se usó 3-(3-amino-2-fluorobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-benzo[e][1,3]oxazin-2,4-diona (compuesto 1h-1-73) en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.44 (s, 1H), 8.71 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 8.05 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.38 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.25 (brq, 1H, J = 5.1 Hz), 7.15 (m, 1H), 7.07 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 5.11 (s, 2H).

Uno de los picos de metilo se superpuso con el pico de DMSO.

ESIMS m/z: 474 (M + H).

2-(3-metil-benzo[b]tiofen-6-iloxi)pirimidina



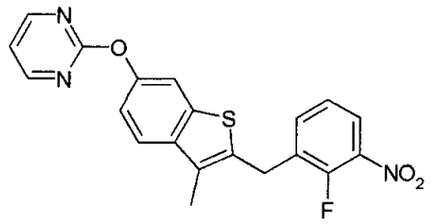
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-2-4, excepto que se usó ácido 4-hidroxiftálico en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.64 (d, 2H, J = 4.5 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 1.1 Hz), 7.27 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 7.27 (dd, 1H, J = 8.7, 2.1 Hz), 2.42 (s, 3H).

ESIMS m/z: 243 (M + H).

Compuesto 1g-2-74:

2-(2-(2-fluoro-3-nitrobencil)-3-metil-benzo[b]tiofen-6-iloxi)pirimidina



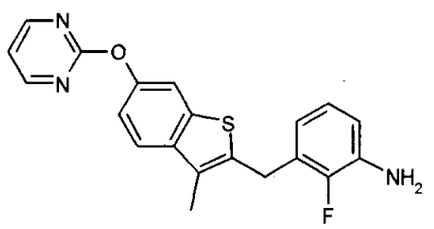
Se agregaron 1-bromometil-2-fluoro-3-nitrobenceno (120 mg, 0.513 mmol) y cloruro de zinc (71 mg, 0.520 mmol) a una solución de 2-(3-metil-benzo[b]tiofen-6-iloxi)pirimidina (114 mg, 0.470 mmol) en diclorometano (1.0 mL), y la mezcla se calentó bajo reflujo por 17.5 horas. Después de volver hasta temperatura ambiente, se agregaron a esto 1-bromometil-2-fluoro-3-nitrobenceno (120 mg, 0.513 mmol) y cloruro de zinc (71 mg, 0.520 mmol), y la mezcla se calentó bajo reflujo por 23 horas. La mezcla de reacción fue entonces concentrada bajo presión reducida, y purificada mediante cromatografía de columna para dar el compuesto del título (67.5 mg, 36%) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.63 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 8.05 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.41 (m 1H), 7.26 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 7.24 (dd, 1H, J = 8.5, 2.1 Hz), 4.40 (s, 2H), 2.41 (s, 3H).

ESIMS m/z: 366 (M + H).

Compuesto 1h-2-74:

2-fluoro-3-(3-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-fenilamina



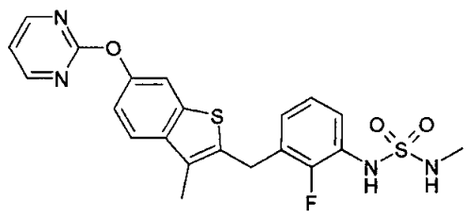
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó 2-(2-(2-fluoro-3-nitrobencil)-3-metil-benzo[b]tiofen-6-iloxi)pirimidina (compuesto 1g-2-74) en lugar del compuesto 1e-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.62 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 7.72 (m, 2H), 7.26 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 7.33 (dd, 1H, J = 8.7, 2.1 Hz), 6.79 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 6.61 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

ESIMS m/z: 366 (M + H).

Compuesto 1j-2-74-2:

[2-fluoro-3-(3-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)benzo[b]tiofen-2-ilmetil)fenil]-metilaminosulfonamida



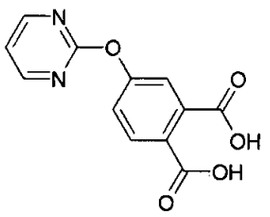
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-2, excepto que se usó 2-fluoro-3-(3-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-fenilamina (compuesto 1h-2-74) en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.40 (s, 1H), 8.62 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 7.72 (m, 2H), 7.33 (td, 1H, J = 7.8, 2.0 Hz), 7.18-7.28 (m, 4H), 7.00-7.15 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

Uno de los picos de metilo se superpuso con el pico de DMSO.

ESIMS m/z: 459 (M + H).

Ácido 4-(pirimidin-2-iloxi)ftálico



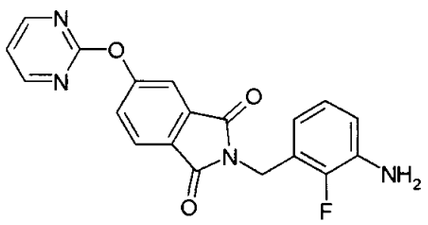
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-2-4, excepto que se usó ácido 4-hidroxiftálico en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.68 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.32 (t, 1H, J = 4.8 Hz).

ESIMS m/z: 261 (M + H).

Compuesto 1h-2-75:

2-(3-amino-2-fluorobencil)-5-(pirimidin-2-iloxi)-isoindol-1,3-diona

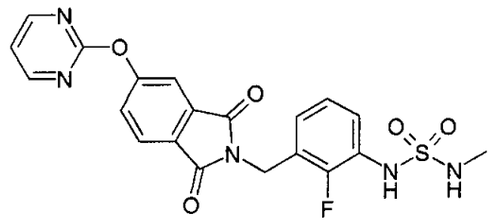


Se agregaron 3-aminometil-2-fluoro-fenilamina (50.8 mg, 0.362 mmol) e imidazol (26.0 mg, 0.382 mmol) a una solución de ácido 4-(pirimidin-2-iloxi)ftálico (94.1 mg, 0.362 mmol) en DMF (2.0 mL), y la mezcla se agitó en un Microondas a 300W, 150°C por 5 minutos. Entonces se agregó agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo, y el extracto orgánico se lavó con solución salina saturada. Después de secado sobre sulfato de magnesio, se concentró bajo presión reducida para dar un producto crudo, que fue entonces purificado mediante cromatografía de columna para dar el compuesto del título (13.4 mg, 10%) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.70 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7. 69 (dd, 1H, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.36 (t, 1H, J

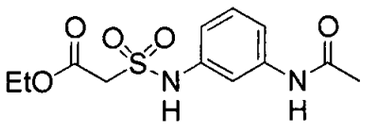
= 4.8 Hz), 6.79 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 6.66 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.75 (s, 2H).
ESIMS m/z: 365 (M + H).

Compuesto 1j-2-75-2:
2-(3-(metilaminosulfonil)-2-fluorobencil)-5-(pirimidin-2-iloxi)-isoindol-1,3-diona



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-2, excepto que se usó 2-(3-amino-2-fluorobencil)-5-(pirimidin-2-iloxi)-isoindol-1,3-diona (compuesto 1h-2-75) en lugar del compuesto 1h-1-3.
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.70 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7. 69 (dd, 1H, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.36 (m, 2H), 7.24 (brq, 1H, J = 5.1 Hz), 7.09 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.17 (d, 1H, J = 5.1 Hz).
ESIMS m/z: 458 (M + H).

Etil éster del ácido (3-acetilaminofenilsulfamoil)acético

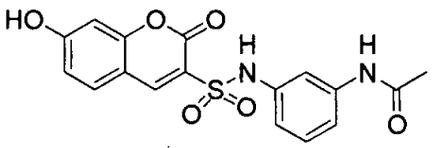


Se agregó etanol a 0°C a una solución de cloruro de clorosulfonilacetilo (1.0 g, 5.7 mmol) en éter (6 mL), la mezcla se agitó por 2 horas, y el solvente fue destilado. Se agregaron a esto N-(3-aminofenil)acetamida (0.89 g), trietilamina (1.2 mL) y tetrahidrofurano (10 mL), y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces fue purificada mediante cromatografía de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 50: 1) para dar el compuesto del título (0.77 g, 46%).

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.49 (1H, bs), 7.44 (1H, bs), 7.31 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.19 (1H, bs), 7.06 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.94 (1H, bs), 4.28 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.95 (2H, s), 2.18 (3H, s), 1.32 (3H, t, J = 7.2 Hz).
MS (ESI+) m/z: 301.11 (M + 1).

Compuesto 5d-0-61P:

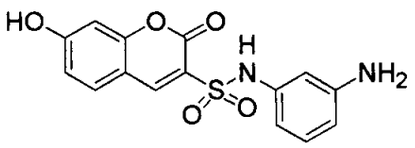
4-metil-3-(3-(acetilamino)fenilaminosulfonil)-7-hidroxi-2-oxo-2H-1-benzopirano



Se agregaron etil éster del ácido (3-acetilaminofenilsulfamoil)acético (280 mg, 0.93 mmol), 2,4-dihidroxibenzaldehído (516 mg) y piperidina (10 mg) a 9 mL de etanol, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante la noche. Entonces se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 30: 1) para dar el compuesto del título (304 mg, 87%).
RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.2 (1H, s), 10.4 (1H, s), 9.89 (1H, bs), 8.71 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (1H, bs), 7.22 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.11 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 2.3, 8.0 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.74 (1H, s), 1.98 (3H, s).
MS (ESI+) m/z: 374.80 (M + 1).

Compuesto 5d-0-61:

4-metil-3-(3-aminofenilaminosulfonil)-7-hidroxi-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se obtuvo usando el compuesto 5d-0-61P y 4 equivalentes de ácido metanosulfónico bajo reflujo calentado en un solvente mezclado de etanol/agua.

RMN-^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.2 (1H, bs), 10.0 (1H, s), 8.67 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 2.3, 8.0 Hz), 6.82 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.74 (1H, s), 6.36 (1H, m), 6.30 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.15 (2H, bs).
MS (ESI+) m/z: 332.92 (M + 1).

[0325] [Ejemplos de Prueba]

(Ejemplo de Prueba 1: Medida de la actividad inhibidora de proliferación celular)

Las actividades inhibidoras de proliferación celular de los compuestos y sales mostradas en las Tablas 1-1, 1-2 y Tabla 2 se midieron de la siguiente forma, usando la línea celular HCT116 de cáncer de colon humano (Colección Americana de Cultivos Tipo, VA, USA). 2000 a 3000 células por pozo de línea celular HCT116 de cáncer de colon humano se colocaron en una placa de cultivo de 96 pozos, a esto se agregó una concentración predeterminada (0.00038 μM, 0.00076 μM, 0.0015 μM, 0.0031 μM, 0.0061 μM, 0.012 μM, 0.024 μM, 0.049 μM, 0.098 μM, 0.195 μM, 0.39 μM, 0.78 μM, 1.56 μM, 3.13 μM, 6.25 μM, 12.5 μM, 25 μM or 50 μM) de la sustancia de prueba, y la mezcla fue entonces incubada a 37 °C bajo ambiente de CO_2 al 5% por 4 días. En el día 4 de incubación, se agregó la solución de Conteo Celular Kit-8 (Dojindo Laboratories), se midió la absorbancia (longitud de onda de medida: 450 nm; longitud de onda de referencia: 615 nm) siguiendo el protocolo adjunto al kit, y se calculó la concentración inhibidora de proliferación del 50% (IC50). Los resultados se muestran en las Tablas 1-1, 1-2 y Tabla 2.

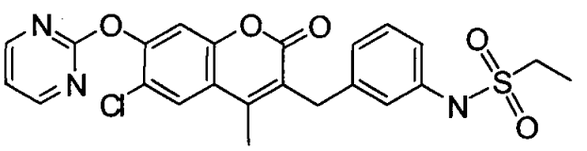
[0326] (Ejemplo de Prueba 2: Cálculo del valor de AUC)

Los valores de AUC (área bajo la curva de concentración en sangre-tiempo) de los compuestos y sales mostrados en la Tabla 2 (solamente el compuesto 1j-2-16-2 es sal de Na; los otros están en forma libre) se calcularon administrando la sustancia de prueba a un animal y midiendo su concentración en plasma. Como los animales, se usaron ratones BALB/c (nu/nu) (4 a 6 semanas de edad) proporcionados por Japan Charles River Laboratories después de un período de domesticación de una semana. En cuanto a las sustancias de prueba diferentes al Comp. 1, se administraron 5 mg/mL de la solución de sustancia a 0.2 mL/ 10 g de peso corporal (dosis de la sustancia de prueba: 100 mg/kg de peso corporal). En cuanto al Comp. 1, se administraron 10 mg/mL de la solución de sustancia a 0.2 mL/ 10 g de peso corporal (dosis de la sustancia de prueba: 200 mg/kg de peso corporal). La administración de la solución de sustancia a un ratón se realizó a la fuerza usando un tubo de alimentación oral. Se recolectó sangre de la fosa del ojo 15 minutos, 2 horas, 7 horas y 24 horas después de la administración de la solución de sustancia, usando un tubo de hematocrito tratado con heparina. Se agregó Paraoxon (concentración final: 1 mM) a la sangre recolectada como un estabilizante, la mezcla fue centrifugada a 10000 rpm por 3 minutos, y el plasma fue separado. El plasma se almacenó en un congelador ajustado a −80 °C hasta el tiempo de la medición. La medición se realizó de la siguiente forma. 100 μL de agua destilada a la cual se le había agregado la sustancia estándar interna (un homólogo estructural, concentración ajustada apropiadamente dependiendo del compuesto usado) se agregaron a 5 μL del plasma, y luego, se preparó una muestra de medida mediante procesamiento de extracción de fase sólido usando una Placa μElution Oasis HLB (Waters), y se analizó mediante LC/MS/MS. La concentración en plasma se calculó usando una curva de calibración preparada con base en la proporción de sustancia estándar a sustancia estándar interna en el plasma de control de los ratones. El AUC se calculó a partir de los datos de concentración en plasma del fármaco por el método trapezoidal usando Microsoft Excel 2003 (Microsoft).

Los resultados se muestran en la Tabla 2.

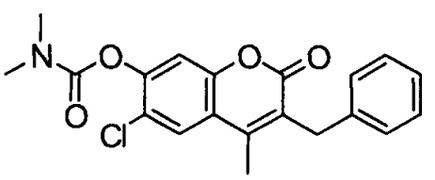
[0327] Los compuestos o sales de acuerdo con la presente invención se muestran en las Tablas 1-1, 1-2 y Tabla 2 siguientes, usando los números de compuesto usados en esta descripción. "Comp. 1" denota un compuesto del número de ejemplo 20-44 descrito en la Publicación Internacional WO 2002/008217, p.e., un compuesto representado por la formula (A) siguiente. "Comp. 2" denota un compuesto del ejemplo 2 descrito en la Publicación Internacional WO 2002/008217, p.e., un compuesto representado por la formula (B) siguiente (2-oxo-2H-3-bencil-4-metil-6-cloro-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico).

[0328] [Formula Química 177]



(A)

[0329] [Formula Química 178]



(B)

[0330] [Tabla 1]

Tabla 1-1

Compuesto	IC50 (μM)
1j-1-4-1	0.0176
1j-1-4-2	0.0093
1j-1-4-2F	0.0106
1j-1-5-1	0.0083
1j-1-5-2	0.0029
1j-1-3-2	0.0041
1j-1-2-3	0.0120
1j-1-3-2F	0.0195
1j-1-7-1	0.0114
1j-1-7-2	0.0079
1j-1-8-2	0.0217
1j-1-9-2	0.0242
1j-1-21-2	0.0230
1j-1-23-2	0.0360
1o-1-3-2	0.0210
1o-1-3-3	0.0160

Tabla 1-2

Compuesto	IC50 (μM)
1j-1-10-2	0.0319
1j-1-11-2	0.0183
1j-1-12-2	0.0064
1j-2-17-2	0.0211
1j-2-18-2	0.0059
1j-2-19-2	0.0178
1j-2-19-2Me	0.0084
1j-3-4-1	0.0225
1j-3-4-2	0.0109
1j-3-20-2	0.0089
1j-3-12-2	0.0122
1j-3-19-2	0.0015
1j-3-44-2	0.0129
Comp.1	0.1600
Comp.2	1.3000

[0331] [Tabla 2]

Tabla 2

Compuesto	AUC (μM·h)	IC50 (μM)
1j-1-13-2	313.6	0.2711
1j-2-4-1	811	0.1496
1j-2-4-2	425	0.0447
1j-2-4-2F	317	0.1654
1j-2-5-2	344	0.0751
1j-2-12-2	252	0.2816
1j-2-16-2	3203 (*)	0.0408
1j-3-1-2	199.3	0.1636
1j-3-8-2	148.9	0.0968
1o-3-4-2	367	0.3253
Comp.1	97.6	0.1600

(*) Se usó sal de Na

[0332] Como se ve en las Tablas 1-1, 1-2 y Tabla 2, el compuesto o sal de acuerdo con la presente invención mostró un valor de IC50 marcadamente menor que los compuestos convencionales, o mostró un valor IC50 suficientemente pequeño, y un valor AUC mayor que los compuestos convencionales. Esto sugiere que el compuesto o salt de acuerdo con la presente invención tiene actividad antitumor marcadamente alta comparada con los compuestos convencionales, o tiene actividad antitumor suficientemente alta que es equivalente a aquella de los compuestos convencionales, y muestra mayor exposición sistémica que los compuestos convencionales.

[0333] A partir de los ejemplos de prueba 1 y 2, se ha revelado que el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la

presente invención es efectivo como un agente terapéutico para trastornos proliferativos celulares, particularmente cánceres.

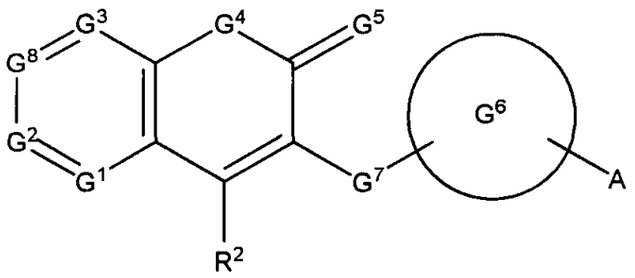
Aplicabilidad Industrial

[0334] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, composición farmacéutica, y agente terapéutico para un trastorno proliferativo celular de acuerdo con la presente invención se puede usar para el tratamiento de trastornos proliferativos celulares, particularmente cánceres.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la formula general (11) siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Formula Química 1]



(11)

en donde:

G^1, G^2, G^3 y G^8 son cada uno independientemente $-N=$, $-CR^1=$ o $-C(-G^9-X)=$;

Uno entre G^1, G^2, G^3 y G^8 es $-C(-G^9-X)=$;

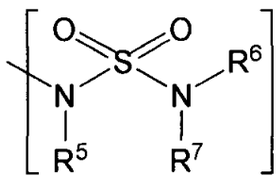
X es un grupo alquilo C_{1-6} (donde el grupo alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo ciano y $-NR^{56}R^{57}$), un grupo arilo, un grupo heterocíclico, $R^{31}CS-$, $R^{31}CO-$, $R^{33}R^{34}NCS-$, $R^{33}R^{34}NC=NH-$, R^3R^4NCO- o $R^{33}R^{34}NCO_2-$;

G^9 es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, $-(CR^{35}R^{36})_l-$ (donde l representa un entero de 1 a 3) o $-NR^{37}-$;

El anillo G^6 es un grupo arilo divalente o un grupo heterocíclico divalente,

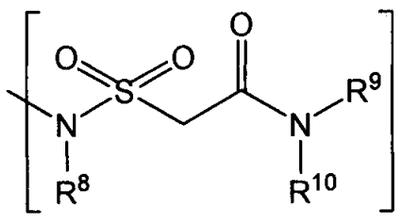
A es un grupo representado por la formula general (2) siguiente o un grupo representado por la formula general (3) siguiente:

[Formula Química 2]



(2)

[Formula Química 3]



(3)

G^4 es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, $-NR^{38}-$ o $-CR^{40}R^{41}-$;

G^5 son dos átomos de hidrógeno, o un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o $=CH_2$;

G^7 es un átomo de oxígeno, $-CR^{42}R^{43}-$, $-CR^{42}R^{43}-O-$, $-O-CR^{42}R^{43}-$, $-CONR^{44}-$, $-NR^{44}CO-$, $-NR^{45}-$, $-NR^{45}CR^{42}R^{43}-$, $-CR^{42}R^{43}NR^{45}-$, $-S(=O)_n-$, $-NR^{44}S(=O)_n-$, $-S(=O)_nNR^{44}-$ (donde n representa un entero de 0 a 2), $-N=CR^{42}-$, $-CR^{42}=N-$, $-CR^{42}=CR^{43}-$, $-C\equiv C-$, $-NR^{44}-O-$, $-O-NR^{44}-$, $-C(=O)-O-$ u $-O-C(=O)-$;

R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C_{1-6} (donde el grupo alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi y $-NR^{46}R^{47}$), un grupo alquenilo C_{2-7}, un grupo carbamoilo o un grupo alquinilo C_{2-7} (donde el grupo alquinilo C_{2-7} puede opcionalmente estar sustituido con un grupo acilo C_{1-4});

cuando G^2 o G^3 es $-CR^1=$, G^8 es $-C(-G^9-X)=$, y X es R^3R^4NCO-, $R^{33}R^{34}NC=NH-$ o $R^{33}R^{34}NCS-$; cuando G^8 es $-CR^1=$, G^3 es $-C(-G^9-X)=$, y X es R^3R^4NCO-, $R^{33}R^{34}NC=NH-$ o $R^{33}R^{34}NCS-$; cuando G^1 o G^8 es $-CR^1=$, G^2 es $-C(-G^9-X)=$, y X es R^3R^4NCO-, $R^{33}R^{34}NC=NH-$ o $R^{33}R^{34}NCS-$; o cuando G^2 es $-CR^1=$, G^1 es $-C(-G^9-X)=$, y X es R^3R^4NCO-, $R^{33}R^{34}NC=NH-$ o $R^{33}R^{34}NCS-$, R^1 puede formar un enlace sencillo o $-CH_2-$ junto con R^4 o R^{34};

R^2 es un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C_{1-6}, $-NR^{48}R^{49}$ o un grupo alquilo C_{1-6} (donde el grupo alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C_{1-6}, un grupo formilo, $-CO_2R^{50}$ y $-CO_2NR^{51}R^{52}$);

R^3, R^4, R^6, R^7, R^9, R^{10}, R^{31}, R^{46} y R^{47} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_{1-6}, un grupo cicloalquilo C3-8 o un grupo alquilo C_{1-6} (donde el grupo alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C_{1-6}, $-NR^{13}R^{14}$, $-CONR^{28}R^{29}$ y un grupo arilo);

R^{33} y R^{34} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo arilo;

la combinación de R^3 y R^4, combinación de R^6 y R^7, combinación de R^9 y R^{10}, combinación de R^{33} y R^{34}, y combinación de R^{46} y R^{47} puede formar, junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados, un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno (donde el grupo heterocíclico puede opcionalmente estar fusionado con un anillo benceno);

un grupo R^{35} y un grupo R^{36} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6};

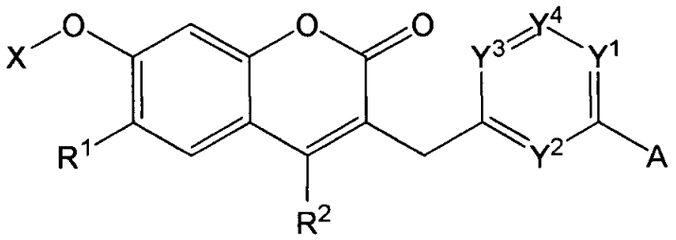
R^{45} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o $-S(=O)_mNR^{54}R^{55}$ (donde m representa un entero de 0 a 2);

R^{13}, R^{14}, R^{56} y R^{57} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, $-COR^{32}$ o $-CO_2R^{32}$; y

R^5, R^8, R^{28}, R^{29}, R^{32}, R^{37}, R^{38}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{48}, R^{49}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{54} y R^{55} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}.

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la formula general (11) es un compuesto representado por la formula general (1) siguiente:

[Formula Química 1]



(1)

en donde:

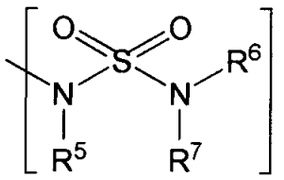
X es un grupo heteroarilo o R^3R^4NCO-;

Y^1 y Y^2 son cada uno independientemente $-N=$ o $-CR^{11}=$;

Y^3 y Y^4 pueden ser iguales o diferentes, y son cada uno $-CR^{12}=$;

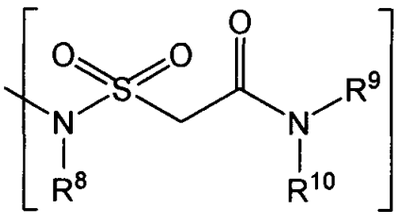
A es un grupo representado por la formula general (2) siguiente o un grupo representado por la formula general (3) siguiente:

[Formula Química 2]



(2)

[Formula Química 3]



(3)

R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-7}, un grupo carbamoilo o un grupo alquinilo C_{2-7} (donde el grupo alquinilo C_{2-7} puede opcionalmente estar sustituido con un grupo acilo C_{1-4});

R^2 es un grupo alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno;

R^3, R^4, R^6, R^7, R^9 y R^{10} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_{1-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-8} o un grupo alquilo C_{1-6} (donde el grupo alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C_{1-6} y $-NR^{13}R^{14}$);

la combinación de R^3 y R^4, combinación de R^6 y R^7, y combinación de R^9 y R^{10} puede formar, junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados, un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno;

R^5, R^8, R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6};

R^{11} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo acilo C_{1-4}, un grupo aciloxi C_{1-4} o $-NR^{15}R^{16}$;

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; y

R^{15} y R^{16} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo acilo C_{1-4}.

3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6}.

4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en donde R^5 o R^8 es un átomo de hidrógeno.

5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde R^3, R^4, R^6, R^7, R^9 y R^{10} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}.

6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde X es un grupo tiazol-2-ilo, un grupo pirimidin-2-ilo, un grupo 2-piridilo o R^3R^4NCO- (donde R^3 y R^4 tienen las mismas definiciones dadas anteriormente).

7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, en donde ambos R^3 y R^4 son un grupo metilo.

8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en donde R^2 es un grupo alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con un átomo de flúor.

9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R^2 es $-CH_3$, $-CH_2F$ o $-CH_2CH_3$.

10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, que se selecciona da:

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-fluoro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-aminosulfonilamino-2-fluoro-bencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{2-fluoro-3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-fluoro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-yodo-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-metil-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-ciano-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-fluoro-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-cloro-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-aminosulfonilamino-2-fluoro-bencil)-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{2-fluoro-3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-fluoro-3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-6-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-cloro-3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

6-fluoro-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-(N-metilsulfamoilo)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-metilaminosulfonilamino-2-fluoro-bencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

6-fluoro-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

6-yodo-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

6-metil-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

6-ciano-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

4-metil-3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

4-metil-3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-6-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

4-metil-3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

4-metil-3-{6-(metilaminosulfonil)aminopiridin-2-ilmetil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

4-metil-3-{6-(metilaminosulfonil)aminopiridin-2-ilmetil}-6-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

4-metil-3-{6-(metilaminosulfonil)aminopiridin-2-ilmetil}-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-metilaminosulfonilamino-2-fluoro-bencil)-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-metilaminosulfonilaminobencil)-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-metilaminosulfonilaminobencil)-6-fluoro-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

6-cloro-4-fluorometil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-metilaminosulfonilamino-2-fluoro-bencil)-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-6-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-fluorometil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-6-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano,

6-cloro-4-metil-3-{3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-{2-fluoro-3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-(3-(N-(2-cianoetil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-(N-(2-hidroxietil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-(N-(2-metoxietil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

Clorhidrato de 3-(3-(N-(2-aminoetil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

Clorhidrato de 3-(3-(N-(N'-metil-2-aminoetil)metilsulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-(N-2,2,2-trifluoroetil-sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-(N-metoxisulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-carbamoilmetanosulfonilamino-bencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

3-(3-metilcarbamoilmetanosulfonilamino-bencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

2-{2-fluoro-3-[4-metil-2-oxo-7-(pirimidin-2-iloxi)-2H-1-benzopiran-3-ilmetil]fenilsulfamoil}-N-metil-acetamida,

3-(3-dimetilcarbamoilmetanosulfonilamino-bencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il éster del ácido dimetilcarbámico,

2-{2-fluoro-3-[4-metil-2-oxo-7-(tiazol-2-iloxi)-2H-1-benzopiran-3-ilmetil]fenilsulfamoil}-N-metil-acetamida,

3-{2-metil-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(etilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(isopropilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-fluoro-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(ciclopropilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-fluoro-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-cloro-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-etil-6-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(ciclopropilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(ciclopropilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-cloropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-cloro-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(ciclopropilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-cloropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(4-cloropirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(2,4-dimetoxipirimidin-6-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(benzotiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(5-bromotiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(4-cloropirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(2,4-dimetoxipirimidin-6-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(benzotiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(5-bromotiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano,

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirazin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano, y

3-{2-(metilaminosulfonil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(piridin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano.

11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 como un ingrediente activo.

12. Un agente terapéutico para un trastorno proliferativo celular que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 como un ingrediente activo.

13. El agente terapéutico para un trastorno proliferativo celular de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el trastorno proliferativo celular es cáncer.

416

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-082053- -00000-0000

Fecha: 2008-08-06 16:41:12 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 415

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- Descripción de la invención [x] 13
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 06-08-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

417

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LOREDA RICAURTE ALICIA

REFERENCIA	Radicación No.	8 82053
	Solicitud internacional	pct/jp2007/052800
	Fecha inicio fase nacional	09/09/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11594

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continua en la página siguiente...

418

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.:8 82053

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 12 SET. 2008
adpall