

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 486**

51 Int. Cl.:
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/64 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03784665 .6**
96 Fecha de presentación: **30.07.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1546136**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.06.2005**

54 Título: **DERIVADOS BENZOPIRANO SUSTITUIDOS CON AMINAS SECUNDARIAS QUE INCLUYEN GRUPOS IMIDAZOL, SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.**

30 Prioridad:
09.08.2002 KR 2002047189

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.01.2012

73 Titular/es:
**KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY
100 JANG-DONG, YUSUNG-KU
TAEJEON-SI 305-343, KR**

72 Inventor/es:
**YI, Kyu Yang;
LEE, Sun Kyung;
YOO, Sung-Eun;
SUH, Jee Hee;
KIM, Nak Jeong;
HWANG, Sun Kyung;
LEE, Byung-Ho;
SEO, Ho Won;
LEE, Chong Ock y
CHOI, Sang-Un**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

ES 2 372 486 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados benzopirano sustituidos con aminas secundarias que incluyen grupos imidazol, su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen

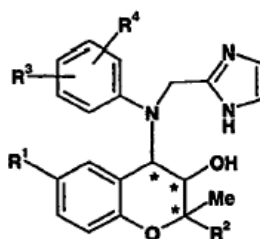
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

1. Sector técnico al que pertenece la invención

La presente invención se refiere a derivados benzopirano novedosos sustituidos con aminas secundarias que contienen grupos imidazol, según la fórmula 1. También se refiere al proceso de preparación de los compuestos novedosos y composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo uno o más de dichos compuestos.

La presente invención también se refiere a la utilización farmacéutica de los derivados benzopirano sustituidos con aminas secundarias que contienen grupos imidazol. En particular, la presente invención es farmacológicamente útil en el tratamiento del cáncer, la artritis reumatoide y las retinopatías diabéticas a través de propiedades anti-angiogénicas, y es también farmacológicamente útil para la protección del corazón, las neuronas, el daño cerebral, la conservación de órganos o la cirugía cardiovascular mayor contra la lesión por isquemia-reperfusión o el estrés oxidativo.

FÓRMULA 1



En la que R¹, R², R³, R⁴ y * se definen en la especificación.

2. Descripción de la técnica anterior

La tasa de cáncer en las enfermedades humanas está aumentando de forma progresiva a pesar de la considerable investigación que se ha dedicado a toda el área del cáncer. Desde el descubrimiento en los años 70 por J. Folkman de que la angiogénesis, la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes, está implicada en el crecimiento tumoral, se han identificado los anti-angiogénicos como una de las clases de fármacos más prometedora e innovadora.

La quimioterapia tradicional destruye las poblaciones de células tumorales mediante envenenamiento químico de las células cancerosas durante sus ciclos productivos, lo cual afecta tanto a las células normales como a las células tumorales provocando efectos secundarios. Por lo tanto, la investigación sobre el desarrollo de agentes anti-angiogénicos, que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos para proporcionar oxígeno y nutrientes, y para proporcionar una forma de metastatizar a órganos distantes, se considera como uno de los enfoques novedosos en los tratamientos anticancerosos.

Mientras que la angiogénesis se produce normalmente en adultos solamente en condiciones concretas, tales como la curación de heridas y la inflamación, la angiogénesis se reconoce como un proceso central para el crecimiento y metástasis de los tumores sólidos porque éstos solamente crecen 1-2 mm sin desarrollar un sistema de suministro de sangre (Folkman, J. y otros, J. Biol. Chem. 267: 10931-10934 (1992)). En condiciones normales, el proceso angiogénico se halla bajo una regulación precisa de factores estimuladores e inhibidores. Bajo ciertas situaciones patológicas, tales como el crecimiento de tumores sólidos, la artritis reumatoide, la psoriasis, las complicaciones del SIDA, y la retinopatía diabética, la angiogénesis se produce de forma menos controlada (Folkman, J., Klagsbrun, M. Science 235: 442-447 (1987)). La angiogénesis incluye una serie de procesos tales como la migración, la proliferación y la diferenciación de células endoteliales, y es un requisito previo importante para el crecimiento y las metástasis de los cánceres. En particular, dado que el crecimiento de las células tumorales requiere la formación de vasos sanguíneos de las células huésped, los promotores de la angiogénesis derivados de los tumores estimulan la inducción de la angiogénesis dentro de la masa tumoral. Tras ello, los vasos sanguíneos formados alrededor de los tumores malignos facilitan la metastatización de las células tumorales a otros lugares. Por los tanto, la inhibición de la angiogénesis conduce a la prevención del crecimiento y metástasis de los cánceres. Como una de las áreas importantes de investigación para el desarrollo de fármacos anticancerosos, se presta gran atención al descubrimiento de inductores e inhibidores de la angiogénesis y a la elucidación de sus mecanismos de acción.

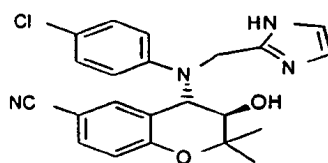
Dado que la angiogénesis es un proceso complejo con múltiples etapas secuenciales e independientes, genera muchas dianas susceptibles de ser inhibidas, incluyendo la inhibición de la producción de inductores de la angiogénesis, la inhibición de la unión de los inductores de la angiogénesis a sus receptores, la inhibición de la degradación de la membrana basal, la inhibición de la proliferación y migración endotelial, la inhibición de la formación de los tubos capilares, y la inhibición de la síntesis y migración de las membranas basales, etc. Hasta el momento, se ha observado que proteínas tales como la prostamina, y factores de necrosis tumoral, polisacáridos, antibióticos, diversos derivados esteroideos, policationes y polianiones son capaces de jugar un papel como inhibidores de la angiogénesis. En particular, la hidrocortisona muestra una actividad anti-angiogénica si se administra conjuntamente con heparina (Lee, A. y otros, Science 221: 1185-1187 (1983); Crum, R. y otros, Science 230: 1375-1378 (1985)). Recientemente se ha comercializado Iressa de Astra Zeneca para el carcinoma pulmonar no microcítico, y existen diversos agentes anti-angiogénicos en ensayos clínicos. Neovastat, Tarceva, CAI y Talamida están en ensayos clínicos de fase III con algunos resultados positivos.

WO 01/29023 A da a conocer derivados benzopiranyl guanidina para el tratamiento del cáncer y la retinopatía diabética mediante la supresión de la angiogénesis.

KIM, NAKJEONG Y OTROS (BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 13(10), 2003, páginas 1661-1663), publicado en línea el 5 de abril de 2003 (es decir después de la fecha de prioridad de la presente solicitud), da a conocer derivados de BMS-191095 como agentes anti-angiogénicos.

Las cardiopatías isquémicas se producen habitualmente como resultado de la isquemia miocárdica, cuando el suministro de oxígeno disminuye significativamente en comparación con la demanda debido a un desequilibrio entre ambos. En la mayoría de casos, se evidencia que la principal causa de las cardiopatías isquémicas es una alteración de las arterias coronarias. Si el diámetro interno de la arteria coronaria se estrecha, el suministro sanguíneo, que da lugar al suministro de oxígeno, se torna insuficiente, lo cual puede provocar una angina de pecho, un infarto de miocardio, una cardioplejia aguda, una arritmia y así sucesivamente (G.J. Grover, Can. J. Physiol. 75, 309 (1997); G. D. Lopaschuk y otros, Science & Medicine 42 (1997)). Dado que las enfermedades coronarias se producen por otros factores complejos además de las alteraciones de las arterias coronarias, para su tratamiento es necesaria la utilización de fármacos así como intervenciones tales como la angioplastia transluminal percutánea (PTCA). Para tal fin, se utilizan diversos fármacos, incluyendo agentes antitrombóticos, fármacos contra la arterioesclerosis, especialmente betabloqueantes, nitratos, antagonistas de calcio tales como el nifedipino, trombolíticos, aspirina e inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (IECA).

A diferencia de los abridores de los canales de potasio convencionales, se ha notificado que el compuesto benzopiranyl anilinetilimidazol (BMS-191095), actúa selectivamente sobre los canales de potasio sensibles a ATP (K_{ATP}) ubicados en el corazón (K. S. Atwal y otros, J. Med. Chem. 36, 3971 (1993); K. S. Atwal y otros, J. Med. Chem. 38, 1966 (1995)). Se ha observado que el compuesto BMS 191095 protege los corazones isquémicos sin una disminución significativa de la presión arterial, lo cual ofrece posibilidades para el desarrollo de nuevos fármacos cardioprotectores. Este compuesto también se ha dado a conocer en "G. Grover, J. Pharm. Exp. Ther. 297, 1184 (2001)", "C. Ding, J. Med. Chem. 42, 3711 (1999)" y "G. Rovniak, J. Med. Chem. 40 24 (1997)"



BMS-191095

Se sabe que la lesión o muerte de las neuronas es la principal causa de diversas patologías neurológicas, tales como accidente vascular cerebral, el traumatismo craneal, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la asfixia del lactante, el glaucoma, la neuropatía diabética, etc. (G. J. Zoppo y otros, Drugs 54, 9(1997); I. Sziraki y otros, Neurosci. 85, 110(1998)). Las neuronas se lesionan por varios factores y típicamente por incrementos de la concentración de hierro, las especies de oxígeno reactivas y los peroxidantes dentro de las neuronas (M.P. Mattson y otros, Methods Cell Biol. 46, 187 (1995); Y. Goodman y otros, Brain Res. 706, 328 (1996).

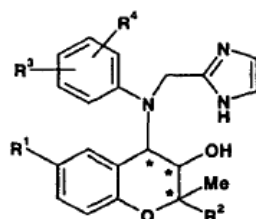
Las intensas investigaciones sobre el desarrollo de compuestos con los efectos farmacológicos anteriormente mencionados por los inventores, descubrieron los derivados del benzopirano sustituidos con aminas secundarias que contienen grupos imidazol representados por la fórmula 1. Los compuestos muestran diversos efectos farmacológicos, incluyendo la supresión de la angiogénesis, la actividad anticancerosa in vivo, la cardioprotección frente a la lesión por isquemia-reperusión, la actividad neuroprotectora, la prevención de la peroxidación lipídica, y la formación de especies reactivas de oxígeno. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención puede ser útil en la prevención y tratamiento de diversas enfermedades relacionadas con la angiogénesis como el cáncer, la artritis

reumatoide y la retinopatía diabética; con la lesión neuronal tal como la asfixia del lactante, el glaucoma, la neuropatía diabética y el traumatismo craneal; las enfermedades relacionadas con los radicales libres tales como las enfermedades neurodegenerativas y la aterosclerosis; y las enfermedades relacionadas con el sistema cardiovascular tales como el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva y la angina de pecho.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención da a conocer derivados benzopirano sustituidos con aminas secundarias que contienen grupos imidazol, según la fórmula 1, sus isómeros estereoquímicos y sus sales farmacéuticamente aceptables;

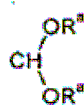
FÓRMULA 1



en la que

R¹ representa H, CN, NO₂ o NH₂;

R² representa



en la que Rᵃ representa un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono;

R³ y R⁴ son independientes entre sí y ambos representan H, Cl, Br, F, un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, ORᵇ, CF₃, OCF₃, NO₂, o CO₂Rᵇ, Rᵇ representa H o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

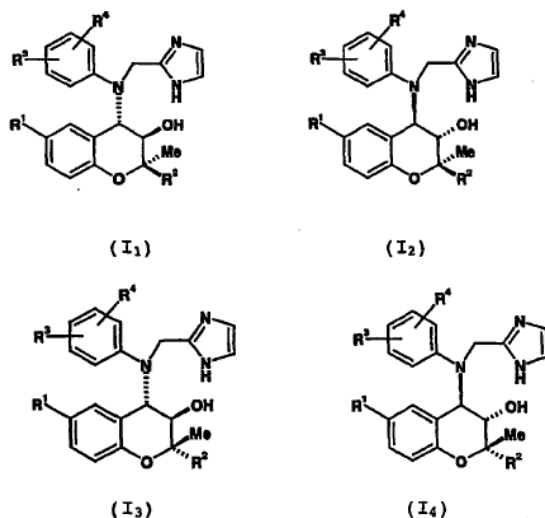
y * representa un centro quiral.

La presente invención incluye todos los solvatos e hidratos que pueden prepararse a partir de derivados benzopirano sustituidos con aminas secundarias que contienen grupos imidazol, según la fórmula 1, además de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención incluye todos los isómeros estereoquímicos independientes, es decir compuestos diastereoméricamente puros o enantioméricamente puros que poseen uno o más centros quirales en las posiciones 2, 3 y 4, además de mezclas racémicas o mezclas diastereoisómeras de derivados benzopirano sustituidos con aminas secundarias que incluyen grupos imidazol de fórmula 1.

En caso de poseer tres centros quirales en las posiciones 2, 3 y 4, los derivados 3,4-dihidrobenzopirano, según la presente invención, están representados por los isómeros ópticos tales como (I₁), (I₂), (I₃) y (I₄) (ver la siguiente fórmula 2).

FÓRMULA 2



En la que R¹, R², R³ y R⁴ se definen como anteriormente.

En particular los compuestos preferentes de la presente invención son:

- 1) (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 2) (2S,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 3) (2R,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 4) (2R,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 5) (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-trifluorometilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 6) (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-metoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 7) (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-trifluorometoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 8) (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-bromofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 9) (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(2,4-dimetilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 10) (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(2-isopropilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 11) (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(2,3-dimetilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 12) (2R,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(2,3-dimetilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 13) (2R,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-bromofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;

- 14) (2R,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-metoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 5 15) (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-fluorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 16) (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(2-metoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 10 17) (2R,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(2-isopropilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 18) (2R,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(2-metoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 15 19) (2R,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(3-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 20 20) (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(3-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 21) (2R,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-trifluorometoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 25 22) (2S,3S,4R)-6-ciano-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 23) (2R,3R,4S)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 30 24) (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 35 25) (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-trifluorometilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 26) (2R,3R,4S)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-trifluorometoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 40 27) (2R,3R,4S)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(2,3-dimetilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 28) (2R,3R,4S)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-metoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 45 29) (2R,3R,4S)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-bromofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 30) (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(2,3-dimetilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 50 31) (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(2-metoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 55 32) (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-metoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 33) (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(2,4-dimetilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 60 34) (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(2-isopropilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 65 35) (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-trifluorometoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;

36) (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-bromofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano; y

5 37) (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-fluorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano.

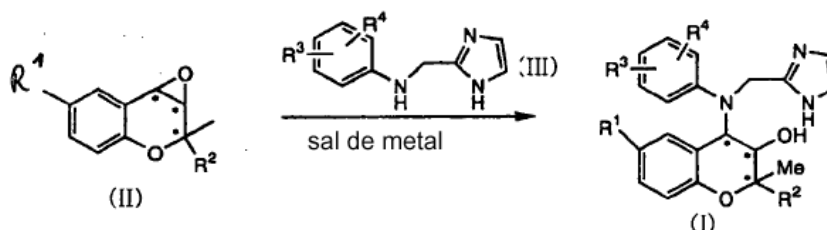
Los compuestos de fórmula 1 pueden utilizarse como sales farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos libres farmacéutica o fisiológicamente aceptables. Estas sales incluyen las siguientes: sales con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfónico, ácido fosfórico y ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico, ácido acéticometsulfónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido 4-toluensulfónico, ácido galacturónico, ácido embónico, ácido glutámico y ácido aspártico.

Las sales ácidas de los compuestos, según la presente invención, pueden prepararse de la forma habitual, por ejemplo disolviendo el compuesto de fórmula 1 en un ácido acuoso en exceso y precipitando la sal con un solvente orgánico soluble en agua, tal como metanol, etanol, acetona o acetonitrilo. También es posible realizar la preparación calentando cantidades equivalentes del compuesto de fórmula 1 y de un ácido en agua o un alcohol, tal como glicol monometil éter, y a continuación evaporar la mezcla hasta la sequedad o filtrar la sal precipitada con succión.

Además, la presente invención da a conocer procesos para la preparación de derivados benzopirano sustituidos con aminas secundarias que contienen grupos imidazol de fórmula 1.

En particular, la presente invención da a conocer procesos para la preparación de derivados benzopirano sustituidos con aminas secundarias que contienen grupos imidazol de fórmula 1 mediante la reacción del compuesto de fórmula II y el compuesto de fórmula III en presencia de una sal metálica, tal como se representa en el siguiente esquema 1.

Esquema 1



en el que R¹, R², R³, R⁴, * y n se definen como anteriormente.

Los derivados de fórmula 1 pueden prepararse por separado como un isómero ópticamente activo utilizando el isómero óptico correspondiente como material de partida.

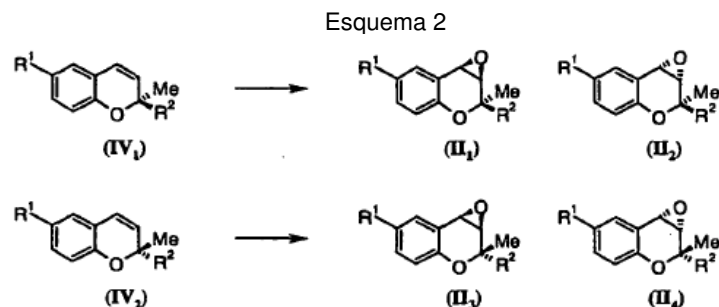
En caso de utilizar una mezcla racémica como material de partida, los derivados de fórmula 1 se preparan como una mezcla racémica y a continuación se separa la mezcla racémica en cada uno de los isómeros ópticos. Los isómeros ópticos pueden separarse mediante cromatografía en columna quiral o recristalización.

Los compuestos de fórmula 1 pueden sintetizarse utilizando las reacciones y técnicas descritas más adelante en la presente invención. Las reacciones se realizan en un solvente adecuado a los reactivos y materiales utilizados y adecuados para que se produzca la transformación.

I. Preparación de los materiales de partida

(1) Preparación de compuestos epoxi (II)

Los compuestos epoxi (II₁) y los compuestos epoxi (II₂) pueden prepararse a partir del compuesto olefina (IV₁) y los compuestos epoxi (II₃) y los compuestos epoxi (II₄) pueden prepararse a partir del compuesto olefina (IV₂), tal como se representa mediante el esquema 2 siguiente, mediante el método dado a conocer en KR Pat. Appln. No. 2000-60467 que fue adquirida por los actuales inventores.

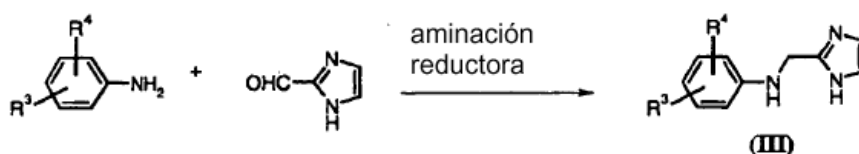


5 en el que R^1 y R^2 se definen como en la fórmula 1 anterior.

(2) Preparación de aminas secundarias que contienen grupos imidazol (III)

10 Los compuestos amina secundarios que contienen anillos imidazol (III), utilizados en el esquema 1, pueden prepararse mediante aminación reductora de los compuestos 2-imidazolcarboxaldehído y anilina, tal como se representa en el esquema 3.

Esquema 3



15 en el que R^3 y R^4 se definen ambos como en la fórmula 1.

En el anterior esquema 3, pueden utilizarse para la aminación reductora diversos agentes reductores, tales como el borohidruro sódico y cianoborohidruro sódico.

Son solventes preferentes los alcoholes tales como el metanol, etanol o el acetato de etilo.

La temperatura de reacción se mantiene preferentemente entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente utilizado.

II. Método de preparación

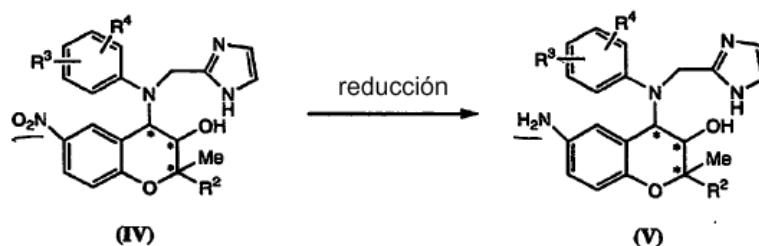
El método para la preparación de los compuestos (fórmula 1) comprende la etapa de reacción de un compuesto epóxido (II) con el compuesto amina secundaria (III) en presencia de las sales metálicas adecuadas.

Las sales metálicas utilizadas para esta reacción son $Mg(ClO_4)_2$, $CoCl_2$, $LiClO_4$, $NaClO_4$, $CaCl_2$, $ZnCl_2$, $LiBF_4$, $Zn(Tf)_2$, y los solventes preferentes son acetonitrilo, tetrahidrofurano y dimetilformamida. La temperatura de reacción puede oscilar entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente utilizado.

En caso de utilizar cada estereoisómero del compuesto epóxido (II) como material de partida, se obtiene, respectivamente, el producto con la misma configuración del material de partida. Es decir, los compuestos (I₁), (I₂), (I₃) o (I₄) de fórmula 1, pueden prepararse a partir de los compuestos epóxido (II₁), (II₂), (II₃) o (II₄) con los compuestos amina (III), respectivamente.

Los compuestos (V) de fórmula 1 cuyo R_1 es NH_2 pueden prepararse por la reducción de los compuestos (IV) en los que R^1 es NO_2 , tal como se representa en el siguiente esquema 4.

Esquema 4



en el que R^2 , R^3 , R^4 y * se definen como anteriormente.

El grupo NO_2 puede reducirse al grupo NH_2 mediante hidrogenación utilizando catalizadores metálicos tales como el platino, el paladio, el paladio sobre carbono (Pd/C), el Níquel Raney, en un solvente adecuado. Los solventes preferentes son alcoholes, tales como el metanol, etanol y el acetato de etilo.

Además, la reducción del grupo NO_2 al grupo NH_2 puede llevarse a cabo utilizando un agente reductor tal como NaBH_4 en presencia de CuSO_4 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, CoCl_2 , SnCl_2 o NiCl_2 . En este momento, el solvente preferente es una mezcla de agua y metanol y la temperatura de reacción está entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente utilizado.

Además, la presente invención da a conocer composiciones farmacéuticas que contienen derivados benzopirano sustituidos con aminas secundarias que contienen grupos imidazol de la anterior fórmula 1 o sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo. En particular, la presente invención da a conocer composiciones farmacéuticas para la supresión de la angiogénesis, protección de las neuronas, daño cerebral, corazón y la conservación de órganos o durante la cirugía cardiovascular y antioxidantes.

Los compuestos de la presente invención poseen la capacidad de suprimir la angiogénesis. En particular, los compuestos de la presente invención inhiben la formación de tubos de HUVEC (célula endotelial de la vena umbilical humana) inducida por bFGF (factor de crecimiento de fibroblastos básico), y suprimen la angiogénesis in vivo en el ensayo del tapón de matrigel en ratones (administración subcutánea y oral) y en el CAM (ensayo de la membrana corioalantoidea). También, los compuestos de la presente invención suprimen significativamente el crecimiento tumoral en xenotransplantes en ratones desnudos del carcinoma no microcítico humano A549 sin ningún efecto secundario significativo tal como pérdida de peso corporal. Ninguno de los ratones tratados con los compuestos de la presente invención murió, lo que muestra una toxicidad reducida en comparación con los agentes anticancerosos citotóxicos tradicionales. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse como agentes anticancerosos y pueden aplicarse en el tratamiento de la artritis reumatoide y las retinopatías diabéticas.

Además, los compuestos de la presente invención poseen la capacidad de proteger las neuronas. En particular, los compuestos de la presente invención protegen las neuronas del estrés oxidativo inducido por hierro y de la lesión neuronal inducida por peróxido de hidrógeno. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse como neuroprotectores y también pueden utilizarse para la prevención y tratamiento de la asfixia del lactante, el glaucoma, la neuropatía diabética y el traumatismo craneal provocado por lesión o muerte neuronal.

Además, los compuestos de la presente invención inhiben la peroxidación lipídica inducida por hierro o cobre, y suprimen las especies reactivas de oxígeno intracelulares en A7r5 (línea celular de célula muscular lisa de aorta torácica de rata, ATCC) inducida por H_2O_2 . Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse como antioxidantes y pueden aplicarse efectivamente para el tratamiento médico de enfermedades neurodegenerativas provocadas por la peroxidación lipídica y la acumulación de especies de radicales libres dentro de las neuronas, tales como el envejecimiento y la demencia senil.

En el modelo del corazón de rata isquémico aislado utilizando el aparato Langendorff, los compuestos de la presente invención prolongan significativamente el tiempo hasta la contractura (TTC, tiempo hasta la contractura), mejoran la recuperación de la función contráctil post-isquémica ($\text{LVDP} \times \text{HR}$, (presión de desarrollo ventricular izquierda) $\times$ (corazón de rata)), y disminuye la liberación de lactato deshidrogenasa (LDH) que es un enzima marcador del daño celular, es decir muestran un efecto cardioprotector similar en comparación del de BMS-180448. Además, los compuestos de la presente invención poseen una actividad relajante vascular baja en comparación con BMS-180448 y BMS-191095. Además, los compuestos de la presente invención mostraron una actividad anti-isquémica equivalente a la de BMS-180448 en los modelos de lesión miocárdica isquémica de ratas anestesiadas. Tal como se ha descrito más arriba, los compuestos de la presente invención ejercen una actividad anti-isquémica excelente tanto in vitro como in vivo, a la vez que muestran una baja actividad relajante vascular, de manera que pueden

utilizarse como cardioprotectores para la prevención y tratamiento del infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva y la angina estable.

La presente invención incluye formulaciones farmacéuticas utilizadas en humanos que se preparan de la forma habitual mediante métodos conocidos, por ejemplo mezclando el principio o principios activos, tales como rellenos, diluyentes, aglutinantes, humectantes y disgregantes.

Las formulaciones sólidas para administración oral son los comprimidos, comprimidos recubiertos, polvos finos, gránulos, cápsulas y píldoras, que pueden contener más de un aditivo además del principio o principios activos, por ejemplo almidones, carbonato cálcico, sacarosa, lactosa o gelatina. Además pueden utilizarse aditivos simples, lubricantes, por ejemplo el estearato magnésico y el talco.

Las formulaciones líquidas para administración oral son la suspensión, la solución, la emulsión y el jarabe, que pueden contener los excipientes habituales, por ejemplo, diluyentes líquidos, tales como el agua y la parafina líquida, agentes humectantes, edulcorantes, conservantes y aditivos que mejoran el olor y el sabor.

Las formulaciones para administración parenteral comprenden las soluciones estériles, las suspensiones, las emulsiones, los polvos liofilizados y los supositorios, pueden contener, además del principio o principios activos, los excipientes insolubles en agua habituales y los agentes suspensorios, por ejemplo, propilén glicoles, polietilén glicoles, grasas vegetales tales como el aceite de oliva, y los ésteres inyectables. Los supositorios pueden contener los excipientes habituales, por ejemplo, witepsol, macrogol, tween 61, grasa de cacao, grasa laurina, glicerol o gelatina.

En general, se ha demostrado ventajoso en medicina humana administrar el principio o principios activos, según la presente invención, en cantidades entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1.000, preferentemente entre 0,1 y 500 mg/día sobre la base de adultos de 70 kg de peso, si procede en varias dosis individuales, para conseguir los resultados deseados. Sin embargo, puede ser necesario desviarse de la posología mencionada, y en particular hacerlo en función de la naturaleza y el peso corporal del objeto a tratar, la naturaleza y gravedad de la enfermedad, la naturaleza de la formulación y la de la administración del medicamento y el período o intervalo en el que tiene lugar la administración.

Por lo tanto, en algunos casos puede ser suficiente manejarse con menos de las cantidades de principio activo mencionadas anteriormente, mientras que en otros casos la cantidad de principio activo previamente mencionada debe excederse. La posología y forma de administración concretas necesarias para el principio activo puede determinarse por cualquier experto en base a su conocimiento experto.

La estructura molecular de los compuestos, según la presente invención, se identificó mediante espectroscopía infrarroja, espectroscopía RMN, espectroscopía de masas, cromatografía líquida, difracción de rayos X, análisis de rotación óptica y análisis elemental.

EJEMPLOS DE PREPARACION

<Ejemplo de preparación> Preparación de aminas secundarias que contienen heterociclos imidazol

4-Clorofenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina

Se agitó la solución de 2-imidazolcarboxaldehído (570 mg, 5,9 mmol) y 4-cloroanilina (756 mg, 5,9 mmol) en metanol (5 ml) a 60 °C durante 4 horas, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió a la reacción NaBH₄ (337 mg, 8,9 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente durante una hora. Se añadió agua (20 ml) a la reacción que se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice (metanol 5% en cloroformo) para dar el compuesto del título (660 mg, 53%).

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 4,27 (s, 3H), 5,40(brs, 1H), 6,54(m, 2H), 6,97(m, 4H).

3-Clorofenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃) δ 4,30(s, 3H), 6,33-6,47(m, H), 6,63-6,68(m, 1H), 6,98(m, 3H).

4-Metoxifenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃) δ 3,76(s, 3H), 4,36(s, 2H), 6,66-6,68(m, 4H), 6,98(s, 2H).

2-Metoxifenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃) δ 3,84(s, 3H), 4,47(d, 2H, J=4,6Hz), 4,81(brs, 1H), 6,52(dd, 1H, J=8, 1,6 Hz), 6,67-6,86(m, 3H), 6,98(s, 2H).

4-Trifluorometoxifenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃) δ 4,36(s, 2H), 6,50(dd, 2H, J=6,8, 2,2 Hz), 6,96-7,26(m, 4H).

2-Trifluorometoxifenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃) δ 4,47(d, 2H, J=5,6 Hz), 4,72(brs, 1H), 6,61-6,75(m, 2H), 7,00(s, 2H), 7,02-7,17(m, 2H).

4-Trifluorometilfenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃) δ 4,31(d, 2H, J=5,2 Hz), 6,36(brs, 1H), 6,68(d, 2H, J=8,8 Hz), 6,87(s, 2H), 7,26(d, 2H, J=8,6 Hz).

2-Trifluorometilfenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃) δ 4,39(d, 2H, J=5,4 Hz), 5,92(brs, 1H), 6,68-7,00(m, 4H), 7,35-7,45(m, 2H).

4-Metilfenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃) δ 2,18(s, 3H), 4,30(s, 2H), 6,56(d, 2H, J=8,4 Hz), 6,88-6,96(m, 4H).

4-Fluorofenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃) δ 4,31(s, 2H), 6,45-6,61(m, 2H), 6,71-6,95(m, 4H).

4-Bromofenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 4,26(s, 2H), 6,52(brs, 1H), 6,53-6,58(m, 2H), 6,87-6,89(m, 2H), 7,10-7,16(m, 2H).

2-Isopropilfenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃) δ 1,23-1,27(m, 6H), 4,36(brs, 1H), 4,47(s, 2H), 6,54-6,59(m, 1H), 6,76-6,84(m, 1H), 6,99-7,28(m, 4H).

2,6-Dimetilfenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃) δ 2,18(s, 6H), 4,19(s, 2H), 6,82-6,99(m, 5H).

2,3-Dimetilfenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃) δ 2,07(s, 3H), 2,24(s, 3H), 4,38(s, 2H), 4,56(brs, 1H), 6,46-6,56(m, 2H), 6,87-6,95(m, 3H).

2,4,6-Trimetilfenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃) δ 2,16-2,27(m, 9H), 4,19(s, 2H), 6,82(s, 2H), 7,00(s, 2H).

4-Etoxicarbonilfenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃) δ 1,28(t, 3H), 4,20(q, 2H), 4,33(d, 2H, J=5,2 Hz), 6,54-6,63(m, 2H), 6,88(s, 2H), 7,68(d, 2H, J=8,6 Hz).

1H-imidazol-2-ilmetilbenzilamina

¹HRMN (200 MHz, CDCl₃) δ 3,71-3,83(m, 4H), 6,90-6,97(m, 2H), 7,03-7,24(m, 5H).

<Ejemplo 1> Preparación de (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

A la solución del compuesto epóxido, (2S,3S,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3,4-epoxi-2-metil-6-nitro-2H-1-benzopirano (437 mg, 1,55 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió CoCl₂ anhidro (202 mg, 1,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 10 horas, a continuación se añadió a la mezcla una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml), que se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre

Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) dando lugar al compuesto del título (304 mg, 40%).

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ1,49(s, 3H), 3,60(s, 3H), 3,63(s, 3H), 4,32(m, 1H), 4,57(s, 1H), 5,14(br s, 1H), 6,75(br s, 2H), 6,97(m, 4H), 7,27(m, 2H), 7,93(s, 1H), 8,08(d, 1H).

<Ejemplo 2> Preparación de (2S,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

El compuesto del título (76 mg, 34%) se preparó utilizando (2S,3R,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3,4-epoxi-2-metil-6-nitro-2H-1-benzopirano (129 mg, 0,46 mmol) y 4-clorofenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina (95 mg, 0,46 mmol), según el mismo procedimiento utilizado en la preparación del anterior ejemplo 1.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ1,66(s, 3H), 3,60(s, 3H), 3,69(s, 3H), 3,87(br s, 1H), 4,13(m, 1H), 4,29(d, 1H), 4,43(d, 1H), 4,64(s, 1H), 5,64(d, 1H), 6,83(d, 2H), 6,95(m, 4H), 7,15(d, 2H), 7,86(s, 1H), 8,06(m, 2H), 8,41(s, 1H).

<Ejemplo 3> Preparación de (2R,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

El compuesto del título (76 mg, 34%) se preparó utilizando (2R,3R,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3,4-epoxi-2-metil-6-nitro-2H-1-benzopirano (129 mg, 0,46 mmol) y 4-clorofenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina (95 mg, 0,46 mmol), según el mismo procedimiento utilizado en la preparación del anterior ejemplo 1.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ1,49(s, 3H), 3,60(s, 3H), 4,32(m, 1H), 4,57(s, 1H), 5,14(br s, 1H), 6,75(br s, 2H), 6,97(m, 4H), 7,27(m, 2H), 7,93(s, 1H), 8,08(d, 1H).

<Ejemplo 4> Preparación de (2R,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

El compuesto del título (269 mg, 63%) se preparó utilizando (2R,3S,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3,4-epoxi-2-metil-6-nitro-2H-1-benzopirano (129 mg, 0,46 mmol) y 4-clorofenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina (183 mg, 0,88 mmol), según el mismo procedimiento utilizado en la preparación del anterior ejemplo 1.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ1,66(s, 3H), 3,60(s, 3H), 3,69(s, 3H), 3,87(br s, 1H), 4,13(m, 1H), 4,29(d, 1H), 4,43(d, 1H), 4,64(s, 1H), 5,64(d, 1H), 6,83(d, 2H), 6,95(m, 4H), 7,15(d, 2H), 7,86(s, 1H), 8,06(m, 2H), 8,41(s, 1H).

<Ejemplo 5> Preparación de (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-trifluorometilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

El compuesto del título (146 mg, 22%) se preparó utilizando (2S,3S,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3,4-epoxi-2-metil-6-nitro-2H-1-benzopirano (356 mg, 1,26 mmol) y 4-trifluorometilfenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina (305 mg, 1,26 mmol), según el mismo procedimiento utilizado en la preparación del anterior ejemplo 1.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ1,51(s, 3H), 3,60(s, 3H), 3,61(s, 3H), 4,32(m, 3H), 4,57(s, 1H), 5,14(br s, 1H), 6,85(m, 2H), 6,95(m, 4H), 7,38(d, 2H), 7,91(s, 1H), 8,05(dd, 2H), 8,42(m, 1H).

<Ejemplo 6> Preparación de (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-metoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

El compuesto del título (280 mg, 28%) se preparó utilizando (2S,3S,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3,4-epoxi-2-metil-6-nitro-2H-1-benzopirano (591 mg, 2,10 mmol) y 4-metoxifenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina (427 mg, 2,10 mmol), según el mismo procedimiento utilizado en la preparación del anterior ejemplo 1.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ1,47(s, 3H), 3,59(d, 6H), 3,68(s, 3H), 4,30(m, 2H), 4,54(m, 2H), 5,02(d, 1H), 6,67-6,78(m, 4H), 6,89-7,26(m, 3H), 8,04(m, 2H).

<Ejemplo 7> Preparación de (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-trifluorometoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

El compuesto del título (181 mg, 47%) se preparó utilizando (2S,3S,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3,4-epoxi-2-metil-6-nitro-2H-1-benzopirano (200 mg, 0,71 mmol) y 4-trifluorometoxifenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina (183 mg, 0,71 mmol), según el mismo procedimiento utilizado en la preparación del anterior ejemplo 1.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ1,50(s, 3H), 3,60(d, 6H), 4,2-4,50(m, 2H), 4,58-5,65(m, 2H), 5,18(s, 1H), 6,91-6,95 (m, 7H), 8,00(s, 1H), 8,05(dd, 1H).

<Ejemplo 8> Preparación de (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-bromofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

- 5 El compuesto del título (310 mg, 41%) se preparó utilizando (2S,3S,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3,4-epoxi-2-metil-6-nitro-2H-1-benzopirano (400 mg, 1,42 mmol) y 4-bromofenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina (359 mg, 1,42 mmol), según el mismo procedimiento utilizado en la preparación del anterior ejemplo 1.

10 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1,48(s, 3H), 3,61(d, 6H), 4,10-4,19(m, 2H), 4,20-4,40(m, 2H), 5,13(s, 1H), 6,70-7,01 (m, 6H), 7,21(s, 1H), 7,94(s, 1H), 8,06(dd, 1H).

<Ejemplo 9> Preparación de (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(2,4-dimetilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

- 15 El compuesto del título (231 mg, 33%) se preparó utilizando (2S,3S,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3,4-epoxi-2-metil-6-nitro-2H-1-benzopirano (400 mg, 1,42 mmol) y 2,4-dimetilfenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina (287 mg, 1,42 mmol), según el mismo procedimiento utilizado en la preparación del anterior ejemplo 1.

20 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1,39(s, 3H), 2,19(s, 3H), 2,47(s, 3H), 3,59(d, 6H), 4,15-4,82(m, 5H), 6,80-6,89 (m, 5H), 7,58(d, 1H), 7,94-7,99(dd, 1H), 8,62(m, 1H).

<Ejemplo 10> Preparación de (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(2-isopropilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

- 25 El compuesto del título (140 mg, 20%) se preparó utilizando (2S,3S,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3,4-epoxi-2-metil-6-nitro-2H-1-benzopirano (400 mg, 1,42 mmol) y 2-isopropilfenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina (306 mg, 1,42 mmol), según el mismo procedimiento utilizado en la preparación del anterior ejemplo 1.

30 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 1,22-1,29(m, 10H), 3,60(d, 6H), 4,07-4,63(m, 5H), 6,79-7,35(m, 6H), 7,78(m, 1H), 7,99(dd, 1H), 8,61(m, 1H).

<Ejemplo 11> Preparación de (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(2,3-dimetilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

- 35 El compuesto del título (253 mg, 37%) se preparó utilizando (2S,3S,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3,4-epoxi-2-metil-6-nitro-2H-1-benzopirano (400 mg, 1,42 mmol) y 2,3-dimetilfenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina (287 mg, 1,42 mmol), según el mismo procedimiento utilizado en la preparación del anterior ejemplo 1.

40 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 1,39(s, 3H), 2,17(s, 3H), 2,41(s, 3H), 3,61(d, 6H), 4,26-4,74(m, 5H), 6,76-6,95 (m, 4H), 6,98(m, 1H), 7,58(d, 1H), 7,95(dd, 1H), 8,63(d, 1H).

<Ejemplo 12> Preparación de (2R,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(2,3-dimetilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

- 45 El compuesto del título (416 mg, 49%) se preparó utilizando (2R,3R,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3,4-epoxi-2-metil-6-nitro-2H-1-benzopirano (500 mg, 1,77 mmol) y 2,3-dimetilfenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina (358 mg, 1,77 mmol), según el mismo procedimiento utilizado en la preparación del anterior ejemplo 1.

50 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 1,39(s, 3H), 2,17(s, 3H), 2,41(s, 3H), 3,61(d, 6H), 4,26-4,74(m, 5H), 6,76-6,95 (m, 4H), 6,98(m, 1H), 7,58(d, 1H), 7,95(dd, 1H), 8,63(d, 1H).

<Ejemplo 13> Preparación de (2R,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-bromofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

- 55 El compuesto del título (570 mg, 60%) se preparó utilizando (2R,3R,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3,4-epoxi-2-metil-6-nitro-2H-1-benzopirano (500 mg, 1,78 mmol) y 4-bromofenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina (450 mg, 1,78 mmol), según el mismo procedimiento utilizado en la preparación del anterior ejemplo 1.

60 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 1,48(s, 3H), 3,61(d, 6H), 4,10-4,19(m, 2H), 4,20-4,40(m, 2H), 5,13(s, 1H), 6,70-7,01 (m, 6H), 7,21(s, 1H), 7,94(s, 1H), 8,06(dd, 1H).

<Ejemplo 14> Preparación de (2R,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-metoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

El compuesto del título (446 mg, 86%) se preparó utilizando (2R,3R,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3,4-epoxi-2-metil-6-nitro-2H-1-benzopirano (300 mg, 1,06 mmol) y 4-metoxifenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina (216 mg, 1,06 mmol), según el mismo procedimiento utilizado en la preparación del anterior ejemplo 1.

- 5 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 1,47(s, 3H), 3,59(d, 6H), 3,68(s, 3H), 4,30(m, 2H), 4,54(m, 2H), 5,02(d, 1H), 6,67-6,78(m, 4H), 6,89-7,26(m, 3H), 8,04(m, 2H).

<Ejemplo 15> Preparación de (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-fluorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

- 10 El compuesto del título (650 mg, 48%) se preparó utilizando (2S,3S,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3,4-epoxi-2-metil-6-nitro-2H-1-benzopirano (800 mg, 2,84 mmol) y 4-fluorofenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina (380 mg, 2,0 mmol), según el mismo procedimiento utilizado en la preparación del anterior ejemplo 1.

- 15 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 1,49(s, 3H), 3,60(d, 6H), 4,30(m, 2H), 4,60(m, 2H), 5,05(m, 1H), 6,76-6,97(m, 7H), 7,95(s, 1H), 8,03(dd, 1H).

<Ejemplo 16> Preparación de (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(2-metoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

- 20 El compuesto del título (500 mg, 58%) se preparó utilizando (2S,3S,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3,4-epoxi-2-metil-6-nitro-2H-1-benzopirano (500 mg, 1,78 mmol) y 2-metoxifenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina (253 mg, 1,25 mmol), según el mismo procedimiento utilizado en la preparación del anterior ejemplo 1.

- 25 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 1,38(s, 3H), 3,60(d, 6H), 3,91(s, 3H), 3,97(m, 1H), 4,74(d, 1H), 4,60-4,84(m, 3H), 6,80-7,03(m, 6H), 7,58(m, 1H), 7,99(dd, 1H), 8,86(m, 1H).

<Ejemplo 17> Preparación de (2R,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(2-isopropilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

- 30 El compuesto del título (72 mg, 42%) se preparó utilizando (2R,3R,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3,4-epoxi-2-metil-6-nitro-2H-1-benzopirano (100 mg, 0,35 mmol) y 2-isopropilfenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina (75 mg, 0,35 mmol), según el mismo procedimiento utilizado en la preparación del ejemplo 1 anterior.

- 35 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 1,22-1,29(m, 10H), 3,60(d, 6H), 4,07-4,63(m, 5H), 6,79-7,35(m, 6H), 7,78(m, 1H), 7,99(dd, 1H), 8,61(m, 1H).

<Ejemplo 18> Preparación de (2R,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(2-metoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

- 40 El compuesto del título (580 mg, 67%) se preparó utilizando (2R,3R,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3,4-epoxi-2-metil-6-nitro-2H-1-benzopirano (500 mg, 1,78 mmol) y 2-metoxifenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina (231 mg, 1,78 mmol), según el mismo procedimiento utilizado en la preparación del ejemplo 1 anterior.

- 45 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 1,38(s, 3H), 3,60(d, 6H), 3,91(s, 3H), 3,97(m, 1H), 4,74(d, 1H), 4,60-4,84(m, 3H), 6,80-7,03(m, 6H), 7,58(m, 1H), 7,99(dd, 1H), 8,86(m, 1H).

<Ejemplo 19> Preparación de (2R,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(3-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

- 50 El compuesto del título (337 mg, 39%) se preparó utilizando (2R,3R,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3,4-epoxi-2-metil-6-nitro-2H-1-benzopirano (500 mg, 1,77 mmol) y 3-cloroxifenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina (366 mg, 1,77 mmol), según el mismo procedimiento utilizado en la preparación del ejemplo 1 anterior.

- 55 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 1,51(s, 3H), 3,61(d, 6H), 4,20-4,57(m, 2H), 4,57-4,59(m, 2H), 5,17(s, 1H), 6,69-6,73 (m, 3H), 6,94-7,01(m, 4H), 7,89(m, 1H), 8,04(dd, 1H).

<Ejemplo 20> Preparación de (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(3-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

- 60 El compuesto del título (280 mg, 35%) se preparó utilizando (2S,3S,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3,4-epoxi-2-metil-6-nitro-2H-1-benzopirano (450 mg, 1,6 mmol) y 3-cloroxifenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina (232 mg, 1,1 mmol), según el mismo procedimiento utilizado en la preparación del ejemplo 1 anterior.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ1,51(s, 3H), 3,61(d, 6H), 4,20-4,57(m, 2H), 4,57-4,59(m, 2H), 5,17(s, 1H), 6,69-6,73 (m, 3H), 6,94-7,01(m, 4H), 7,89(m, 1H), 8,04(dd, 1H).

<Ejemplo 21> Preparación de (2R,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-trifluorometoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

El compuesto del título (155 mg, 40%) se preparó utilizando (2R,3R,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3,4-epoxi-2-metil-6-nitro-2H-1-benzopirano (200 mg, 0,71 mmol) y 4-trifluorometoxifenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina (183 mg, 0,71 mmol), según el mismo procedimiento utilizado en la preparación del ejemplo 1 anterior.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ1,49(s, 3H), 3,60(d, 6H), 4,20-4,50(m, 2H), 4,58-5,65(m, 2H), 5,18(s, 1H), 6,91-6,95 (m, 7H), 7,99(s, 1H), 8,04(dd, 1H).

<Ejemplo 22> Preparación de (2S,3S,4R)-6-ciano-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

El compuesto del título (106 mg, 28%) se preparó utilizando (2S,3S,4S)-6-clano-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3,4-epoxi-2-metil-2H-1-benzopirano (210 mg, 0,8 mmol) y 4-clorofenil-1H-imidazol-2-ilmetilamina (167 mg, 0,8 mmol), según el mismo procedimiento utilizado en la preparación del ejemplo 1 anterior.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ1,47(s, 3H), 3,58(s, 3H), 3,62(s, 3H), 4,35(m, 1H), 4,57(s, 1H), 5,16(br s, 1H), 6,81-6,93(m, 3H), 7,17(d, 1H), 7,38(s, 1H), 7,51(dd, 1H).

<Ejemplo 23> Preparación de (2R,3R,4S)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

A la solución del compuesto nitro (521 mg, 1,07 mmol) preparado en el ejemplo 3 en metanol (3 ml) se añadió 10% Pd/C. Se hidrógeno la mezcla a temperatura ambiente bajo una presión de 3 atmósferas de H₂ durante 12 horas y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% metanol en diclorometano) obteniéndose el compuesto del título (368 mg, 75%).

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ1,42(s, 3H), 3,61(s, 6H), 4,27(m, 2H), 4,42(s, 1H), 4,52(d, 1H), 5,24(m, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,58(d, 2H), 6,70(d, 2H), 6,98(m, 3H), 7,41(m, 2H).

<Ejemplo 24> Preparación de (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

A la solución del compuesto nitro (177 mg, 0,36 mmol) preparada en el ejemplo 1 en metanol (2 ml) se añadió 0,4 M de solución acuosa de Cu(OAc)₂ (0,38 ml, 0,15 mmol), y a continuación se añadió lentamente borohidruro sódico (113 mg, 3,0 mmol) durante 30 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante una hora a temperatura ambiente y se añadió a la reacción acetato de etilo (5 ml). Se eliminaron los precipitados negros mediante filtración, a continuación se añadió al filtrado una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (30 ml), y se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:4) obteniéndose el compuesto del título (58 mg, 35%).

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ1,42(s, 3H), 3,61(s, 6H), 4,27(m, 2H), 4,52(d, 1H), 4,42(s, 1H), 5,24(m, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,58(d, 2H), 6,70(d, 2H), 6,98(m, 3H), 7,41(m, 2H).

<Ejemplo 25> Preparación de (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-trifluorometilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

El compuesto del título (34 mg, 57%) se preparó utilizando el compuesto nitro (65 mg, 0,12 mmol) obtenido del ejemplo 5, según el mismo procedimiento utilizado en la preparación del ejemplo 24 anterior.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ1,38(s, 3H), 3,60(s, 3H), 4,06-4,85(m, 3H), 4,41(s, 1H), 5,06(br s, 2H), 6,31(s, 1H), 6,57(d, 2H), 6,80-7,18(m, 7H).

<Ejemplo 26> Preparación de (2R,3R,4S)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-trifluorometoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

El compuesto del título (23 mg, 24%) se preparó utilizando el compuesto nitro (100 mg, 0,19 mmol) obtenido en el ejemplo 21, según el mismo procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 23 anterior.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ1,50(s, 3H), 3,60(d, 6H), 4,20-4,50(m, 2H), 4,59(s, 2H), 5,18(s, 1H), 6,30(s, 1H), 6,60(dd, 2H), 6,70-6,96(m, 6H).

<Ejemplo 27> Preparación de (2R,3R,4S)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(2,3-dimetilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

El compuesto del título (19 mg, 15%) se preparó utilizando el compuesto nitro (135 mg, 0,28 mmol) obtenido en el ejemplo 12, según el mismo procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 23 anterior.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ1,29(s, 3H), 2,27(s, 3H), 2,43(s, 3H), 3,60(s, 6H), 4,41-4,63(m, 5H), 6,57(dd, 1H), 6,70-7,19(m, 6H), 7,40(d, 1H).

<Ejemplo 28> Preparación de (2R,3R,4S)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-metoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

El compuesto del título (21 mg, 23%) se preparó utilizando el compuesto nitro (100 mg, 0,21 mmol) obtenido en el ejemplo 14, según el mismo procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 23 anterior.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ1,36(s, 3H), 3,60(d, 6H), 3,64(s, 3H), 4,20-4,60(m, 3H), 4,45(s, 1H), 4,70-4,90 (m, 2H), 6,50(m, 1H), 6,70(dd, 1H), 6,80-7,00(m, 6H), 7,40(d, 1H).

<Ejemplo 29> Preparación de (2R,3R,4S)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-bromofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

El compuesto del título (50 mg, 53%) se preparó el compuesto nitro (100 mg, 0,19 mmol) obtenido en el ejemplo 13, según el mismo procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 23 anterior.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ1,48(s, 3H), 3,61(d, 6H), 4,10-4,19(m, 2H), 4,22(s, 2H), 5,13(s, 1H), 6,33-7,15 (m, 9H).

<Ejemplo 30> Preparación de (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(2,3-imetilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

El compuesto del título (35 mg, 54%) se preparó utilizando el compuesto nitro (70 mg, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo 11, según el mismo procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 23 anterior.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ1,29(s, 3H), 2,27(s, 3H), 2,43(s, 3H), 3,60(s, 6H), 4,41-4,63(m, 5H), 6,57(dd, 1H), 6,70-7,19(m, 6H), 7,40(d, 1H).

<Ejemplo 31> Preparación de (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(2-metoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

El compuesto del título (74 mg, 66%) se preparó utilizando el compuesto nitro (80 mg, 0,16 mmol) obtenido en el Ejemplo 16, según el mismo procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 23 anterior.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ1,30(s, 3H), 3,60(d, 6H), 3,80(s, 3H), 4,10-4,30(m, 2H), 4,45(s, 1H), 4,70-4,90 (m, 2H), 6,50(dd, 1H), 6,70-7,00(m, 7H), 7,40(d, 1H).

<Ejemplo 32> Preparación de (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-metoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

El compuesto del título (74 mg, 77%) se preparó utilizando el compuesto nitro (103 mg, 0,21 mmol) obtenido en el Ejemplo 6, según el mismo procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 23 anterior.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ1,36(s, 3H), 3,60(d, 6H), 3,64(s, 3H), 4,20-4,60(m, 3H), 4,45(s, 1H), 4,70-4,90 (m, 2H), 6,50(m, 1H), 6,70(dd, 1H), 6,80-7,00(m, 6H), 7,40(d, 1H).

<Ejemplo 33> Preparación de (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(2,4-dimetilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

El compuesto del título (54 mg, 67%) se preparó utilizando el compuesto nitro (86 mg, 0,18 mmol) obtenido en el Ejemplo 9, según el mismo procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 23 anterior.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ1,26(s, 3H), 2,20(s, 3H), 2,43(s, 3H), 3,58(s, 6H), 4,36-4,54(m, 3H), 4,60(m, 2H), 6,56(dd, 1H), 6,70(dd, 1H), 6,80-7,15(m, 6H), 7,36(d, 1H).

<Ejemplo 34> Preparación de (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(2-isopropilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

El compuesto del título (30 mg, 73%) se preparó utilizando el compuesto nitro (45 mg, 0,09 mmol) obtenido en el Ejemplo 10, según el mismo procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 23 anterior.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 1,22-1,29(m, 9H), 3,60(d, 6H), 4,10-4,62(m, 5H), 6,50-6,77(m, 2H), 6,85-7,30(m, 6H), 7,60(m, 1H).

<Ejemplo 35> Preparación de (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-trifluorometoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

El compuesto del título (34 mg, 72%) se preparó utilizando el compuesto nitro (50 mg, 0,10 mmol) obtenido en el ejemplo 7, según el mismo procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 23 anterior.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 1,50(s, 3H), 3,60(d, 6H), 4,20-4,50(m, 2H), 4,59 (s, 2H), 5,18(s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,60(dd, 2H), 6,70-6,96(m, 6H).

<Ejemplo 36> Preparación de (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-bromofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

El compuesto del título (41 mg, 88%) se preparó utilizando el compuesto nitro (50 mg, 0,10 mmol) obtenido en el ejemplo 8, según el mismo procedimiento utilizado para la preparación del ejemplo 23 anterior.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 1,48(s, 3H), 3,61(d, 6H), 4,10-4,19(m, 2H), 4,22(s, 2H), 5,13(s, 1H), 6,33-7,15 (m, 9H).

<Ejemplo 37> Preparación de (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-fluorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano

El compuesto del título (44 mg, 95%) se preparó utilizando el compuesto nitro (50 mg, 0,10 mmol) obtenido en el ejemplo 15, según el mismo procedimiento utilizado en la preparación del ejemplo 23, anterior.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 1,49(s, 3H), 3,60(d, 6H), 4,30(m, 4H), 4,98(s, 1H), 6,33(s, 1H), 6,55(dd, 2H), 6,60-6,92(m, 6H).

EJEMPLOS EXPERIMENTALES

Los experimentos siguientes se realizaron con compuestos de fórmula 1 para investigar sus acciones farmacológicas.

<EJEMPLO EXPERIMENTAL 1> Efectos inhibidores en la formación de tubos de HUVEC

Se determinaron los efectos inhibidores de los compuestos de fórmula 1 sobre la angiogénesis mediante el ensayo de formación de tubos vasculares de HUVECs (células endoteliales de vena umbilical humana), que es una de las etapas principales de la angiogénesis.

Se aislaron HUVECs a partir de vena umbilical humana y se cultivaron. Se desprendieron HUVECs del pasaje 5 de cultivos confluentes y se sembraron sobre una capa de Matrigel reducida con bFGF (factor de crecimiento de fibroblastos básico) y polimerizada. Los cultivos en Matrigel se incubaron con o sin los compuestos de fórmula 1, y se capturaron los cambios en la morfología celular con un microscopio de contraste de fases y se fotografiaron.

Se compararon los efectos sobre la formación de tubos de los compuestos de estudio con los controles tratados con vehículo confirmando indirectamente su efecto anti-angiogénico in vitro. Los resultados se muestran en la tabla 1.

TABLA 1

Efectos inhibidores en la formación de tubos de HUVEC			
Ejemplo	Formación de tubos 50		
	10 μM	μM	100 μM
Ejemplo 1	+	+	++
Ejemplo 2	++		+++
Ejemplo 3		++	
Ejemplo 4		+	
Ejemplo 5		++	
Ejemplo 6		+	
Ejemplo 7		+	

Ejemplo 8		+	
Ejemplo 9		+	
Ejemplo 10		++	
Ejemplo 12		+	
Ejemplo 13		+	
Ejemplo 14		+	
Ejemplo 22	+		++
Ejemplo 23		+++	
Ejemplo 24	+		+
Ejemplo 25	+/-		+/-
Ejemplo 26		+	
Ejemplo 27		+/-	
Ejemplo 28		+	
Ejemplo 29		+	
-; no inhibición, +/- inhibición débil, +; inhibición moderada, ++; inhibición fuerte, +++; inhibición completa			

Como se observa en la tabla 1, el compuesto del ejemplo 2 mostró efectos inhibidores potentes sobre la formación de tubos de HUVEC de forma dependiente de la dosis con inhibición fuerte a una concentración de 10 μ M y una inhibición completa a una concentración de 100 μ M. Los compuestos de los ejemplos 3, 5, y 10 inhibieron fuertemente la formación de tubos HUVEC a una concentración de 50 μ M. Los compuestos de la presente invención demostraron acciones anti-angiogénicas inhibiendo la formación de tubos vasculares, una de las etapas angiogénicas principales.

Con esta excelente actividad supresora de la angiogénesis, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse de forma útil en el tratamiento de diversas enfermedades inducidas por la angiogénesis, tales como el cáncer, la artritis reumatoide, la retinopatía diabética, la psoriasis y las complicaciones del SIDA.

<EJEMPLO EXPERIMENTAL 2> Ensayo del tapón de Matrigel en ratón in vivo

Se determinó la actividad anti-angiogénica in vivo de los compuestos de fórmula 1 mediante el ensayo del tapón de Matrigel en ratón.

Se inyectó por vía subcutánea una mezcla de Matrigel, heparina (30 unidades) y bFGF (25 ng) en ratones C57BL/6. Los compuestos de estudio se inyectaron por vía subcutánea a una concentración de 2,2 mg/ml con Matrigel, o se administraron por vía oral a una dosis de 2 mg/día (dos veces al día, 1 mg cada vez) durante 4 días (total 8 mg/ratón). Tras 4-7 días, se arrancó la piel del ratón y se extirpó el tapón de Matrigel. Se determinó el contenido de hemoglobina dentro de los tampones de Matrigel utilizando el método Drabkin y el reactivo Drabkin (kit 525, Sigma) para cuantificar la formación de vasos. Los resultados se muestran en la tabla 2.

TABLA 2

Ensayo de tapón de Matrigel en ratón in vivo		
	% de inhibición	
	S.C.	oral
Control	0	0
Ejemplo 1	79	94

Tal y como se muestra en la tabla 2, el compuesto del ejemplo 1 inhibió de forma marcada la cantidad de hemoglobina, un 79% o un 94%, cada vez mediante inyección subcutánea (2,2 mg/ml) o administración oral (8,8 mg/ratón), lo que demuestra la actividad anti-angiogénica *in vivo*.

Con esta excelente actividad supresora in vivo de la angiogénesis, los compuestos de la presente invención pueden aplicarse de forma útil en el tratamiento de diversas enfermedades inducidas por la angiogénesis, tales como el cáncer, la artritis reumatoide, la retinopatía diabética, la psoriasis y las complicaciones del SIDA.

<EJEMPLO EXPERIMENTAL 3> Ensayo CAM (membrana corioalantoidea)

Se realizaron ensayos en membrana corioalantoidea (CAM) de pollo para determinar los efectos inhibidores sobre la angiogénesis *in vivo* de los compuestos de fórmula 1.

Se incubaron huevos fertilizados de pollo bajo un criador de huevos a 37 °C con humidificación constante (90%). Al tercer día de incubación, se aspiraron aproximadamente 2 ml de albúmina de huevo con una aguja hipodérmica de calibre 18 a través de un pequeño orificio perforado en el extremo estrecho de los huevos, para desprender la CAM en desarrollo de la cáscara. Se perfora la cáscara que cubre el saco aéreo y se retiró con una pinzas, y se peló la

membrana de la cáscara en el suelo del saco aéreo. Tras incubar durante dos días más, se aplicaron cubreobjetos thermanox cargados con muestra a la superficie de la CAM para evaluar la inhibición angiogénica de los compuestos de estudio. Tres días después, se inyectaron entre 1 y 2 ml de una emulsión de grasa (Intralipose) al 10% dentro de la corioalantoidea y se observó la zona avascular con un microscopio de disección. El control negativo fue un cubreobjetos thermanox solo implantado, mientras que el control positivo se trató con ácido retinoico (1 µg/huevo). La respuesta en la que CAM mostraba una zona avascular similar a la tratada con ácido retinoico se clasificó como positiva, y se calculó el porcentaje (%) de huevos positivos respecto al número total de huevos evaluados. Se repitieron tres experimentos independientes y se utilizaron al menos más de 20 huevos en cada experimento.

Tabla 3. Efecto anti-angiogénico en el ensayo CAM

	% de inhibición	
	0,5 µg/huevo	1,5 µg/huevo
Ejemplo 1	62	84

El control negativo con el cubreobjetos thermanox solo implantado formó nuevas ramificaciones a partir de los vasos existentes, demostrando un desarrollo vascular normal similar al observado en las CAM no tratadas. El control positivo tratado con ácido retinoico inhibió significativamente la formación de microvasos, especialmente la formación de los vasos más grandes. El compuesto del ejemplo 1 mostró una inhibición del 62% y el 84% a las concentraciones de 0,5 µg/huevo y 1,5 µg/huevo. Las respuestas positivas del compuesto del ejemplo 1 fue significativo, y el efecto inhibidor sobre la angiogénesis en el embrión de pollo fue dependiente de la dosis.

Con estas actividades antiangiogénicas tan excelentes en el ensayo CAM in vivo, los compuestos de la presente invención pueden aplicarse de forma útil en el tratamiento de diversas enfermedades inducidas por la angiogénesis, tales como el cáncer, la artritis reumatoide, la retinopatía diabética, la psoriasis y las complicaciones del SIDA.

<EJEMPLO EXPERIMENTAL 4> Xenotransplantes de tumor humano en ratones desnudos

Los experimentos de xenotransplantes de tumor humano se realizaron para evaluar si los compuestos de fórmula 1 inhiben el crecimiento de tumores humanos implantados en ratones desnudos.

Los ratones desnudos (BALB/c nu/nu, macho) se adquirieron de Charls River Japan, Inc., y se estabularon y trataron en instalaciones SPF (especiales libres de patógenos) según la normativa del NIH (National Institutes of Health ("Institutos nacionales de salud")). Las células A549 aisladas de cáncer pulmonar no microcítico humano (NSCLCC) se adquirieron del ATCC (American tissue cancer collection "Colección americana de tejidos cancerosos", EE.UU.), y se mantuvieron como monocapa de crecimiento exponencial en el Korea Research Institute of Chemical Technology ("Instituto coreano de investigación en tecnología química). Los efectos de los compuestos de la presente invención sobre el crecimiento de los tumores implantados se determinaron comparando los tamaños tumorales, además se observaron los cambios en el peso corporal y los % de supervivencia de los ratones desnudos.

(1) Inhibición del crecimiento de A549 NSCLCC

Los ratones desnudos se adaptaron al laboratorio durante 2-3 semanas después de la adquisición, y todos los procedimientos se realizaron en ratones macho de 8 semanas de edad, con un peso entre 18 y 20 g.

Los xenotransplantes de tumores A549 se realizaron en el flanco derecho de los ratones mediante inyección subcutánea de las células de cultivos de 3 x 3 x 3 mm³ de tamaño. 24 horas después de la implantación celular, se inició la administración de los compuestos día que se definió como día 1. Se inyectó a los ratones desnudos, una vez al día del día 1 y al día 20 por vía intraperitoneal el compuesto (50 mg/kg) del ejemplo 23 o vehículo (PBS con un 0,5% de tween 80). Se evaluó el volumen tumoral (V) con un calibrador utilizando la fórmula matemática 1, en la que a es el diámetro más largo del tumor y b es el diámetro corto perpendicular correspondiente.

[Fórmula matemática 1]

$$\text{Volumen (mm}^3\text{)} = a \times b^2 / 2$$

La inhibición (%) se calculó como $(1 - (V_T)_n / (V_C)_n) \times 100$, siendo $(V_T)_n$ y $(V_C)_n$ el volumen medio del tumor del grupo tratado y del grupo control a los n días después de la administración del compuesto. Cada grupo estaba formado por 8 ratones, y la significación estadística se evaluó con la prueba de la T de Student (* p < 0,05).

Tabla 4. Inhibición de los compuestos sobre el crecimiento de los xenotransplantes de A549 NSCLC en ratones desnudos

	Volumen tumoral (mm ³), Inhibición (%)			
	25 días	35 días	45 días	65 días
Control	152,9	308,5	483,9	1034,9
Ejemplo 23 (50 mg/kg) Inhibición (%)	92,2 (40%)	186,8 (39%)	244,3* (50%)	494,8* (52%)

Tal como se muestra en la tabla 4, el compuesto del ejemplo 23 inhibió significativamente el crecimiento de A549 NSCLC un 50-52% entre los 45 y 61 días después de la implantación. Con esta actividad anticancerosa tan excelente en el experimento de xenotransplantes de tumor humano in vivo, así como las propiedades anti-angiogénicas, los compuestos de la presente invención pueden aplicarse de forma útil como agentes anti-cancerosos.

(2) Efectos sobre los cambios de peso corporal

Se determinó el efecto de los compuestos de fórmula 1 sobre el peso corporal. Se determinó el peso corporal de los ratones desnudos utilizando una balanza AND cada 5 días empezando el día de la administración de los compuestos y se representó como el valor medio del grupo tratado (W_C) y del grupo control (W_T), respectivamente.

Tabla 5. Efecto de los compuestos de fórmula 1 sobre los cambios de peso corporal de ratones desnudos implantados con A549

	Peso corporal (g)			
	día 1	día 14	día 25	día 35
Control	22,50	25,16	25,43	25,88
Ejemplo 23 (50 mg/kg)	22,30	25,42	26,17	27,10

Como se muestra en la tabla 5, con el tratamiento con el compuesto del ejemplo 23 no se observó enlentecimiento o pérdida en la ganancia de peso corporal, por lo tanto los compuestos de la presente invención pueden utilizarse como agentes anticancerosos sin presentar como efecto secundario el enlentecimiento o pérdida de la ganancia de peso corporal.

(3) Efectos sobre el porcentaje de supervivencia de los ratones

Se evaluó el porcentaje de supervivencia de los ratones para determinar la toxicidad de la administración de los compuestos de fórmula 1, y para demostrar la tasa de supervivencia de los ratones implantados con A549. Los porcentajes de supervivencia se representaron utilizando la fórmula matemática 2 siguiente, en la que N_0 es el número de ratones el primer día de la administración y N_n es el número de ratones a los n días de la administración.

[Fórmula matemática 2]

$$\% \text{ de supervivencia} = N_n / N_0 \times 100$$

Tabla 6. Efectos de los compuestos sobre el % de supervivencia de ratones desnudos implantados con A549

	Supervivencia (%)			
	día 1	día 5	día 15	día 20
Control	100%	100%	100%	100%
Ejemplo 23 (50 mg/kg)	100%	100%	100%	100%

Tal y como se observa en la tabla 6, el compuesto del ejemplo 23 mostró una tasa de supervivencia del 100%, lo que demuestra una reducción significativa de efectos secundarios y toxicidad en comparación con los agentes anticancerosos citotóxicos. Tal y como se ha descrito más arriba, los compuestos de la presente invención muestran una excelente inhibición del crecimiento tumoral con una toxicidad significativamente reducida, por lo tanto los compuestos de la presente invención pueden utilizarse de forma útil como agentes anticancerosos.

<EJEMPLO EXPERIMENTAL 5> Actividades protectoras frente al daño neuronal inducido por hierro

Para evaluar si los compuestos de fórmula 1 suprimen el daño y muerte neuronal inducida por hierro, se realizaron experimentos tal como sigue.

Se asilaron neuronas del córtex cerebral de cerebros de embriones de rata de 17-18 días y a continuación se cultivaron a 37 °C durante 7-9 días en una incubadora con un 5% de CO₂. Los cultivos de células corticales de lavaron dos veces con un medio esencial mínimo (MEM) para reducir la concentración de suero al 0,2% y se pre-trataron con los compuestos de estudio a una concentración final de 30, 7,5, 1,875, y 0,469 µM durante 30 minutos. Los compuestos de estudio se disolvieron en DMSO y se diluyeron en medio. En este momento, no se permitió que la concentración de DMSO excediera el 0,2%. En el grupo control se aplicó solamente vehículo.

Tras el pre-tratamiento con los compuestos de estudio o vehículo, se añadió FeSO₄ a una concentración final de 50 µM y se mantuvieron los cultivos durante 24 horas en una incubadora de CO₂. Durante la incubación con la muerte neuronal por la toxicidad oxidativa del hierro, se liberó lactato deshidrogenasa (LDH) en el medio. El grado de daño neuronal se evaluó determinando la cantidad de LDH liberada en el medio. Se evaluó el efecto protector sobre las neuronas de los compuestos de interés calculando el porcentaje de reducción de LDH del grupo tratado en comparación con el del grupo control, y el IC₅₀ como el análisis de regresión lineal menor de la curva de dosis-respuesta. Los resultados se muestran en la tabla 7 siguiente.

TABLA 7

Efecto protector de los compuestos de fórmula 1 sobre las neuronas		
Compuesto	Neuroprotección	
	% Inhibición (30 µM)	IC ₅₀ (µM)
Ejemplo 2	92%	6,2

Tal y como se observa en la tabla 7, el compuesto del ejemplo 2 ejerció una inhibición del 92% sobre la liberación de LDH con un IC₅₀ de 6,2 µM, lo que demuestra que el compuesto posee una actividad protectora muy potente frente al daño neuronal inducido por hierro.

Dado que los compuestos de la presente invención mostraron un efecto protector excelente sobre las neuronas, pueden utilizarse como agentes preventivos o curativos para el tratamiento médico de enfermedades neurológicas provocadas por el daño o la muerte neuronal, tales como el accidente vascular cerebral y la demencia, así como para el tratamiento médico de enfermedades inflamatorias tales como la artritis, el infarto de miocardio y las lesiones tisulares agudas o crónicas.

<EJEMPLO EXPERIMENTAL 6> Actividad inhibidora frente la peroxidación lipídica inducida por hierro

Para analizar si los compuestos de fórmula 1 suprimen la peroxidación lipídica inducida por hierro, se realizaron experimentos del siguiente modo .

Se homogeneizó el cerebro de rata en tampón Krebs (HEPES 15 mM, glucosa 10 mM, NaCl 140 mM, KCl 3,6 mM, CaCl₂ 1,5 mM, KH₂PO₄ 1,4 mM, MgCl₂ 0,7 mM, pH 7,4) y se utilizó el sobrenadante separado mediante centrifugación a 12.000 rpm durante 10 minutos para los experimentos siguientes. Se añadió FeCl₂ a una concentración final de 400 µM en el homogeneizado de cerebro que a continuación se dejó reposar a 37 °C durante 30 min. para facilitar la oxidación. Cada uno de los compuestos de estudio se añadió a una concentración de 30 µM y como control se utilizó vehículo.

El hierro facilita la oxidación del homogeneizado de cerebro produciendo malondialdehído (MDA), un producto de la peroxidación lipídica. Por lo tanto, la peroxidación lipídica se determinó mediante la cuantificación de MDA. El efecto inhibidor de los compuestos de estudio frente a la peroxidación lipídica se evaluó calculando la tasa de reducción de MDA de los compuestos de estudio en comparación con la del grupo control.

Típicamente, la cuantificación de MDA se obtiene haciendo reaccionar dos muestras con ácido 2-tiobarbitúrico (TBA) y determinando la absorbancia a 530 nm. Sin embargo, este método no es adecuado para tratar muestras a gran escala debido a la existencia de una etapa de ebullición. Por lo tanto, en este experimento, se utilizó N-metil-2-fenilindol en lugar de TBA. En este caso, una molécula de MDA reacciona con dos moléculas de N-metil-2-fenilindol formando un cromógeno que muestra una absorbancia máxima a 586 nm y no necesita etapas de ebullición. Para la cuantificación de MDA se utilizó el kit Bioxytech[®] LPO-586. Los resultados se muestran en la tabla 8 siguiente.

Tabla 8. Efecto inhibidor de los compuestos de fórmula 1 sobre la peroxidación lipídica por compuestos de hierro

Compuesto	Concentración (µM)	% Inhibición
Ejemplo 24	30	83
Ejemplo 25	30	97

Como se observa en la tabla 8, los compuestos de la presente invención suprimen la peroxidación lipídica inducida por hierro. En particular, los compuestos de los ejemplos 24 y 25 mostraron una actividad inhibidora muy potente

frente la peroxidación lipídica inducida por hierro con un efecto inhibitor del 83% y del 97%, respectivamente, a la concentración de 30 μM .

Con una excelente actividad inhibitora de la peroxidación lipídica, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en la prevención y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, tales como el accidente vascular cerebral y la demencia, enfermedades inflamatorias tales como la artritis, el infarto de miocardio y las lesiones tisulares agudas o crónicas, que pueden estar provocadas por la peroxidación lipídica.

<EJEMPLO EXPERIMENTAL 7> Efectos relajantes vasculares sobre vasos sanguíneos aislados de rata

El siguiente experimento se llevó a cabo para examinar si los compuestos de fórmula 1 poseen efectos relajantes vasculares.

Ratas Sprague-Dawley [(350-450 g, obtenidas del Equipo de animales experimentales del Korea Research Institute of Chemical Technology ("Instituto coreano de investigación en tecnología química"))] se dejaron inconscientes golpeándolas en la región occipital, se sacrificaron mediante dislocación cervical y se les realizó una toracotomía. Tras extraerla rápidamente, se eliminó el tejido adiposo de la aorta torácica y se cortó en anillos aórticos de 3 mm de anchura. Se frotó ligeramente la aorta con un palito de algodón empapado en tampón Krebs Henseleit modificado (Solución salina fisiológica, PSS) para eliminar la capa epitelial interna de la misma. Se suspendió en un baño de órganos con tampón fisiológico, dejando que el tejido vascular se equilibrara bajo una tensión de reposo de 2 g y a continuación se dejó reposar durante 1 hora a 37 °C para su estabilización con un suministro de un carbógeno formado por O₂ 95% - CO₂ 5%.

A continuación, se constriñó el tejido vascular con fenilefrina 10⁻⁵ M y se lavó varias veces con PSS y este procedimiento se repitió de nuevo para garantizar una reactividad estable del músculo liso vascular a la constricción/dilatación repetitiva.

Además, para inducir una constricción intensiva del músculo liso vascular, se utilizó metoxamina 3 x 10⁻⁶ M. Cuando la vasoconstricción inducida por metoxamina se alcanzó y se mantuvo en el máximo, se añadieron cumulativamente los compuestos de estudio y los controles a los baños de órganos a concentraciones de 1, 3, 10 y 30 μM para inducir vasodilatación. Como controles se utilizaron cromakalima, BMS-180448, y BMS-191095.

Tras la adición de los compuestos de estudio, se calculó el cambio en la constricción máxima inducida por metoxamina para trazar una curva de respuesta concentración-relajación. Mediante un análisis de regresión lineal, se obtuvo el IC₅₀, la concentración del fármaco al cual el tejido vascular se dilata un 50%, de cada compuesto. Los resultados se muestran en la tabla 9 siguiente.

Tabla 9. Efecto relajante vascular de los compuestos de fórmula 1 sobre la vasoconstricción inducida por metoxamina

Compuestos	Efectos relajantes vasculares (IC ₅₀ , μM)
Cromakalima	0,067
BMS-180448	1,38
BMS-191095	2,14
Ejemplo 1	9,83

La cromakalima mostró un efecto relajante vascular potente con un IC₅₀ de 0,067 μM sobre la aorta de rata aislada constreñida con metoxamina (3 μM), mientras que los IC₅₀ de BMS-180448 y BMS-191095 fueron de 1,38, y 2,14 μM respectivamente, mostrando una potencia de relajación vascular veinte y treinta veces más débil que la Cromakalima. Por otro lado, el compuesto del ejemplo 1 mostró un IC₅₀ de 9,83 μM , de manera que su efecto relajante vascular fue significativamente más débil que el de los controles, Cromakalima, BMS-180448 y BMS-191095.

Al ejercer sus acciones sobre los K_{ATP} presentes en el corazón, los compuestos, según la presente invención, juegan un papel en la protección cardíaca. Por otro lado, los abridores de los K_{ATP} que actúan sobre los K_{ATP} presentes en el músculo liso vascular periférico dilatan los vasos sanguíneos, disminuyendo la presión arterial. La hipotensión puede enmascarar los efectos cardioprotectores debido a la reducción de la presión de perfusión en la arteria coronaria, y limitaría la utilidad en el tratamiento de la isquemia miocárdica. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden ser unos cardioprotectores más óptimos gracias a su débil actividad vasodilatadora.

Tal como se ha mostrado más arriba, los compuestos de la presente invención tienen una potencia de relajación vascular tan baja que son compuestos mejorados en cuanto a la selectividad en la función cardioprotectora.

<EJEMPLO EXPERIMENTAL 8> Actividad cardioprotectora en un modelo de corazón isquémico aislado de rata

Para determinar si los compuestos de fórmula 1 tienen efectos protectores sobre el corazón isquémico *in vitro*, se realizaron experimentos para determinar el efecto anti-isquémico de los compuestos en corazón de rata aislado, del siguiente modo .

- 5 Para todos los estudios *in vivo*, se utilizaron corazones aislados de rata según los métodos publicados con algunas modificaciones [HJ Ring, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 39 (II), 1535 (1989); T. Krzeminski, y otros., *J. Pharmacological Methods*, 25, 95, (1991)].

10 Se anestesiaron ratas Sprague-Dawley de un peso entre 300 y 450 g con pentobarbital sódico (100 mg/kg, i.p.). Se inyectó la vena de la cola con heparina (1.000 U/kg) y a continuación se intubó la tráquea. Mientras las ratas se ventilaban mecánicamente con un ventilador de roedores (Modelo 7025, Ugobasile, Italia), el corazón se perfundió in situ con tampón Krebs-Henseleit bicarbonato modificado (descrito en la presente invención) mediante canulación retrógrada de la aorta. Se extirparon los corazones y se trasladaron a un aparato Langendorff (H.S.E. Alemania), en el que se perfundieron con tampón Krebs-Henseleit bicarbonato modificado oxigenado que contenía (en mM) NaCl 116, NaHCO₃ 24,9, KCl 4,7, MgSO₄ 1,1, KH₂PO₄ 1,17, CaCl₂ 2,52, glucosa 8,32 y piruvato 2,0 a una presión de perfusión constante (85 mm Hg). Se colocó un globo de látex relleno de solvente (etanol: agua = 1:1 (v/v)) unido a una cánula metálica en el ventrículo izquierdo a través de la vena pulmonar y se conectó a un transductor de presión Isotec (H.S.E. Alemania) para determinar la presión ventricular izquierda (LVP). Se dejaron equilibrar los corazones durante 15 minutos, momento en el cual se ajustó la presión diastólica final ventricular (EDP) a 5 mm Hg y manteniendo este volumen del globo a lo largo del experimento. A continuación, se determinaron la función contráctil, la frecuencia cardíaca (HR) y el flujo coronario (CF) (sonda de flujo electromagnética extracorpórea, Narco Bio-System, EE.UU.) basales. La función contráctil cardíaca se calculó restando LVDP de la presión sistólica máxima del LV (LVSP), lo que da como resultado la presión desarrollada (LVDP). El producto doble (DP), otro parámetro importante para evaluar la función cardíaca, se calculó multiplicando HR por LVDP. A lo largo del experimento, se determinaron y calcularon todos estos parámetros antes y 10 minutos después del pretratamiento con cada compuestos y 30 minutos después del inicio de la reperfusión con tampón. Los datos sobre el DP de reperfusión se expresaron además como porcentaje respecto al DP pretratamiento.

30 Tras estabilizar durante 15 min, se pretrataron los corazones durante 10 minutos con los fármacos correspondientes (10 μ M, DMSO 0,04%) o vehículo (DMSO 0,04%) antes de la instauración de la isquemia global; los agentes de estudio se administraron directamente en el oxigenador del aparato Langendorff inmediatamente por encima de la raíz aórtica de forma retrógrada como soluciones en el perfundido durante 30 minutos. A continuación, los corazones se volvieron completamente isquémicos cerrando completamente el perfundido durante 30 min. El grado de isquemia se determinó como el tiempo hasta la contractura (TTC, min) durante la isquemia global en el que se observó el incremento de los primeros 5 mm Hg en la EDP. A continuación, se reperfundieron los corazones y, 30 minutos después, se determinaron la función contráctil (LVDP, DP), y el lactato deshidrogenasa (LDH) de reperfusión acumulada. La LDH se determinó como un índice sensible de la pérdida de viabilidad celular con un kit suministrado por Boehringer Mannheim basado en la técnica de Wroblewski y LaDue [F. Wroblewski y JS. La Due, *Proc Soc Exp Biol Med* 90, 210, (1955)].

40

Tabla 10. Efecto cardioprotector de los compuestos de fórmula 1

Fármacos de estudio	Cardioprotección sobre el corazón isquémico (10 μ M)			
	LDVP X HR(%)	EDP(MmHg)	TTC(min)	LDH (U/g)
Vehículo	23,0	43,4	20,3	29,9
BMS-180448	67,6	16,5	27,8	17,2
Ejemplo 1	55,7	24,0	28,0	10,7

En el grupo tratado con vehículo, el DP (LVDP x HR) tras la reperfusión, un índice de la función contráctil, disminuyó al 23% respecto al DP pre-tratamiento, la EDP aumentó de 5 mmHg a 43,3 mmHg, el TTC fue de 20,3 min. y la liberación de LDH con reperfusión fue de 29,9 U/g tal como se muestra más arriba en la tabla 10. En el grupo tratado con BMS-180448, la función contráctil de la reperfusión (DP, LVDP x HR) fue del 67,6% respecto al DP de pre-tratamiento, mejorando significativamente en comparación con el grupo tratado con vehículo. La EDP fue de 16,5 mmHg, significativamente inferior a la del grupo control, y el TTC fue de 27,8 minutos, más largo que en el grupo control, y la liberación de LDH con reperfusión fue de 17,2 U/g, menor a la del grupo control. Por lo tanto, en el grupo tratado con BMS-180448 todos los parámetros mostraron un efecto protector significativo sobre el corazón isquémico. El compuesto del ejemplo 1 mostró un buen efecto cardioprotector similar al de BMS-180448, mejorando la función contráctil (LVDP x HR) al 55,7% del índice pre-tratamiento, la EDP fue de 24,0 mmHg, el TTC de 28 minutos y la liberación de LDH con la reperfusión de 10,7 U/g. Sin embargo, dado que el compuesto del ejemplo 1 tiene una potencia de relajación vascular 7 veces inferior (IC₅₀ = 9,83 μ M), a la de BMS-180448 (IC₅₀ = 1,38 μ M), es superior a BMS-180448 en cuanto a la actividad anti-isquémica cardiosselectiva y menor en cuanto a potencia de vasodilatación que BMS-180448 (IC₅₀=1,38 μ M). Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para el tratamiento de las enfermedades cardíacas isquémicas gracias a su excelente selectividad y actividad protectora contra las enfermedades cardiovasculares isquémicas tales como el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca y la angina de pecho.

60

<EJEMPLO EXPERIMENTAL 9> Actividad cardioprotectora en un modelo de corazón isquémico de rata.

Para determinar si los compuestos de fórmula 1 tienen efectos protectores sobre el corazón isquémico, se realizaron experimentos para determinar el efecto anti-isquémico de los compuestos en ratas, del siguiente modo .

Se anestesiaron ratas macho [350-450 g, obtenidas del Equipo de animales experimentales del Korea Research Institute of Chemical Technology ("Instituto coreano de investigación en tecnología química")] mediante la inyección intraperitoneal de pentobarbital a una dosis de 75 mg/kg. Tras practicar una traqueotomía, se sometieron las ratas a ventilación artificial a una frecuencia de 60/min con un volumen de eyección de 10 ml/kg. Se insertaron cánulas en la vena y arteria femorales que se utilizaron, respectivamente, para la administración de fármacos y la determinación de la presión arterial.

En los modelos de lesión miocárdica isquémica, la temperatura corporal tiene una influencia importante en los resultados. Para evitar cambios en la temperatura corporal, se insertó una sonda de determinación de la temperatura corporal en el recto de cada rata, manteniendo la temperatura corporal constante a 37 °C con la ayuda de una unidad de control con una manta de temperatura uniforme.

Más adelante, durante el ensayo, se realizó una medición continua de la presión arterial media y la frecuencia cardíaca de las ratas. Para determinar la presión arterial, se utilizó un transductor de presión (Statham P23XL, Grass Ins., MA, EE.UU.). La frecuencia cardíaca se determinó mediante un tacómetro (ECG/RATE Coupler, Hugo Sachs Electronic, Alemania) identificado como Biotacómetro. Además, se registraron todos los cambios acaecidos a través del registrador gráfico Gould 2000 (Graphtech Linearcorder WR 3310, Hugo Sachs Electronic).

Se ocluyó la arteria coronaria izquierda, según el método de Selye H, del siguiente modo . Se sometió a las ratas a una toracotomía izquierda abriendo parcialmente el tórax y se ejerció presión sobre el hemitórax derecho con el dedo medio de la mano izquierda para sacar el corazón hacia afuera. Inmediatamente, después de coser cuidadosamente la arteria coronaria descendiente anterior izquierda, de aquí en adelante denominada como (LAD), usando una aguja de sutura con un hilo de seda de 5-0, se recolocó el corazón en la cavidad torácica manteniendo ambos extremos de la ligadura fuera. Se pasaron los extremos opuestos de la ligadura a través de un tubo PE (PE100, 2,5 cm) y se dejaron reposar sueltos durante 20 minutos a efectos de estabilización. A través de la cánula insertada en la vena femoral, se administraron a las ratas vehículos o fármacos que se mantuvieron durante 30 minutos a fin de obtener una eficacia suficiente de los fármacos. Como fármaco control se utilizó BMS-180448, siendo la dosis intravenosa administrada de todos los fármacos de estudio y del fármaco control 0,3 mg/kg.

A continuación, se empujó el tubo PE con las dos hebras de la ligadura pasadas a su través hacia el corazón y a continuación se dispuso en posición vertical tirando con fuerza de los extremos de la ligadura con unas pinzas hemostáticas presionando a su vez la arteria coronaria. El tubo PE se mantuvo en esa posición durante un período de 45 minutos para ocluir la arteria coronaria, seguido de la retirada de las pinzas hemostáticas, y una reperusión de 90 minutos.

Tras la reoclusión de la arteria coronaria, según el procedimiento anterior, se administró a las ratas 2 ml de azul de Evans al 1% por vía intravenosa. A continuación, se inyectó pentobarbital en exceso por vía intravenosa para matar las ratas, tras lo cual se extrajo el corazón y se eliminaron el ventrículo derecho y ambas aurículas. Se cortó el ventrículo izquierdo horizontalmente hasta el ápex cardíaco en 5 o 6 rodajas que se pesaron. A partir de la superficie de cada rodaja, se introdujeron imágenes con la ayuda de un Hi-scope en un ordenador con un programa de análisis de imágenes (Image Pro Plus). A partir de las imágenes introducidas en el ordenador, se midió el área de tejido con un flujo sanguíneo normal que tenía color azul en el ordenador y el área incolora. Se calculó el porcentaje de área incolora con respecto al área total de cada rodaja y se multiplicó por el peso de cada rodaja para determinar el área en riesgo (AAR) de cada rodaja. Se sumaron los AAR de todas las rodajas y se dividió la AAR total por el peso total del ventrículo izquierdo obteniéndose el % de AAR, tal como se muestra en la fórmula matemática 3 siguiente:

[fórmula matemática 3]

$$\text{AAR (\%)} = \left(\frac{\text{AAR sumado para todas las rodajas}}{\text{peso total del ventrículo izquierdo}} \right) \times 100$$

Además, se incubaron las rodajas de corazón durante 15 minutos en cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio (TTC) en tampón fosfato (pH 7,4) a 37 °C y se fijaron durante 20-24 horas con una solución de formalina al 10%. Durante esta fijación, se redujo el cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio a colorante formazán por la deshidrogenasa miocárdica y su cofactor NADH, de manera que las regiones de tejido normal adquirieron un color rojo ladrillo. Por el contrario, las

zonas de tejido infartado eran deficientes en deshidrogenasa y su cofactor, de manera que no se produjo la reducción del cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio, manteniéndose el color original.

Se realizó la determinación de las áreas normales e infartadas de cada rodaja de ventrículo, según si las regiones de tejido se coloreaban o no con cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio. Se sumaron las áreas de infarto de todas las rodajas y la zona de infarto sumatoria resultante se dividió por el peso AAR total o el peso total del ventrículo izquierdo obteniéndose el % IZ, tal como se muestra en la fórmula matemática 4 siguiente:

[fórmula matemática 4]

$$\text{IZ (\%)} = \left(\frac{\text{sumatorio del área de la zona infartada}}{\text{área total del ventrículo izquierdo}} \right) \times 100$$

Tabla 11. Efecto anti-isquémico de los compuestos de fórmula 1

Compuestos	Efecto anti-isquémico en ratas <i>in vivo</i> (0,3 mg/kg)	
	AAR/LV (%)	IZ/AAR (%)
Vehículo	39,8	60,8
BMS-180448	38,8	39,1
Ejemplo 1	33,4	41,2

En el modelo de daño miocárdico isquémico de ratas anestesiadas, tal como se observa en la tabla 4, el grupo tratado con vehículo mostró un cociente entre infarto de miocardio y área en riesgo (IZ/AAR) del 60,8%, lo que indica un daño grave en el músculo miocárdico. Con un valor del 39,1% en el porcentaje de infarto de miocardio, BMS-180448 mostró una actividad anti-isquémica remarcable. Cuando se comparó únicamente el porcentaje de infarto, el compuesto del ejemplo 1 fue similar a BMS-180448. Sin embargo, dado que el compuesto del ejemplo 1 posee una actividad vasodilatadora remarcablemente más baja ($\text{IC}_{50} = 9,83 \mu\text{M}$) que la de BMS-180448 ($\text{IC}_{50} = 1,38 \mu\text{M}$), es superior al fármaco convencional en actividad anti-isquémica cardiosselectiva. Además, los compuestos de la presente invención no actúan disminuyendo la presión arterial en este experimento. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse como curativos en el tratamiento de las enfermedades cardíacas isquémicas gracias a su actividad protectora excelente frente a las enfermedades isquémicas cardiovasculares, tales como el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca y la angina de pecho.

<EJEMPLO EXPERIMENTAL 10> Ensayo de toxicidad oral aguda en ratas

El ensayo para confirmar la toxicidad de los compuestos de fórmula 1 se realizó del siguiente modo.

En este ensayo se utilizaron ratas SPF SD de seis semanas de edad, asignándose dos ratas a cada grupo. Los compuestos de los ejemplos 1-37 se suspendieron en metil celulosa al 0,5%, y se administraron por vía oral en una sola dosis a 10 ml/kg/15ml. Tras la administración, se observó la aparición en los animales de signos clínicos de toxicidad o mortalidad y se determinaron los cambios en el peso corporal. Se practicó una laparotomía a todos los supervivientes al final del período de observación bajo anestesia con éter y se extrajeron muestras de sangre de la aorta abdominal para la práctica de pruebas de hematología y análisis bioquímico. Tras sacrificar los animales, se realizó la autopsia realizando una observación macroscópica de los órganos y tejidos. Se extrajeron muestras de tejido de los órganos vitales del conjunto macroscópico y se fijaron en solución de formalina tamponada a pH neutro al 10%, a continuación se procesaron mediante procedimientos estándar para análisis histopatológico con microscopio óptico. No se observaron cambios significativos en los síntomas clínicos, peso corporal o mortalidad. Tampoco se observaron cambios relacionados con los fármacos en el análisis hematológico y bioquímico sérico ni en la observación macroscópica. Como resultado todos los compuestos ensayados no mostraron toxicidad en ratas hasta una dosis de 10 mg/kg, y se determinó que la dosis letal (LD_{50}) para la administración oral era superior a 100 mg/kg en ratas.

Ejemplos de formulación

Las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de fórmula 1 como principio activo pueden administrarse por vía oral o parenteral. A continuación, se muestran el método de preparación de comprimidos para administración oral, el método para polvos y cápsulas y el método para soluciones para inyección para la administración parenteral.

<Ejemplo de formulación 1> Preparación de comprimidos (presión directa)

Para preparar un comprimido con 5 mg del compuesto de fórmula 1 como principio activo se utilizó el método siguiente. Se trituraron 5 mg de compuesto y se pasaron a través de un tamiz, se mezclaron con 14,1 mg de lactosa,

0,8 mg de crospovidona USNF, y 0,1 mg de estearato magnésico. La mezcla resultante se convirtió en un comprimido bajo presión.

<Ejemplo de formulación 2> Preparación de comprimidos

5 Se preparó un comprimido que contiene 5 mg del compuesto de fórmula 1 como principio activo del siguiente modo.

10 Se pasaron 5 mg de compuesto a través de un tamiz, y se mezclaron con 16,0 mg de lactosa, 4,0 mg de almidón y a continuación se añadió una cantidad adecuada de solución de polisorbato 80 (0,3 mg). La mezcla resultante se trituro y se pasó por un tamiz y a continuación se secó. Se añadieron y mezclaron dióxido de silicio coloidal y 2,0 mg de estearato magnésico. La mezcla resultante se convirtió en comprimido mediante el método convencional.

<Ejemplo de formulación 3> Preparación de polvos y cápsulas

15 Se pasaron 5 mg de compuesto a través de un tamiz, y se mezclaron con 14,8 mg de lactosa, 10,0 mg de polivinil pirrolidona y 0,2 mg de estearato magnésico. La mezcla resultante se mezcló y cargó en una cápsula de gelatina (nº 5) utilizando el instrumento adecuado, según el método convencional.

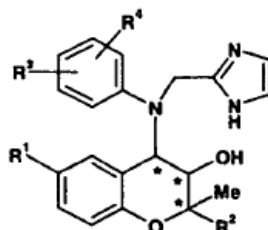
<Ejemplo de formulación 4> Preparación de una solución para inyección

20 Se preparó una solución para inyección que contenía 100 mg de compuesto de fórmula 1 como principio activo, y 180 mg de manitol, 26 mg de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ en 2.974 mg de agua destilada.

REIVINDICACIONES

1. Derivados benzopirano sustituidos con aminas secundarias que contienen grupos imidazol, según la fórmula 1 siguiente, sus isómeros estereoquímicos y sus sales farmacéuticamente aceptables;

FÓRMULA 1



en la que:

R¹ representa H, CN, NO₂ o NH₂;

R² representa



en la que R^a representa un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono;

R₃ y R₄ son independientes entre sí y ambos representan H, Cl, Br, F, un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, OR^b, CF₃, OCF₃, NO₂, o CO₂R^b, R^b representa H o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

y * representa un centro quiral.

2. Derivados benzopirano sustituidos con aminas secundarias que contienen grupos imidazol, sus isómeros estereoquímicos y sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1, seleccionándose el compuesto de fórmula 1 del grupo formado por:

1) (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;

2) (2S,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;

3) (2R,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;

4) (2R,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;

5) (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-trifluorometilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;

6) (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-metoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;

7) (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-trifluorometoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;

8) (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-bromofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;

9) (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(2,4-dimetilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;

10) (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(2-isopropilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;

- 11) (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(2,3-dimetilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 5 12) (2R,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(2,3-dimetilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 13) (2R,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-bromofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 10 14) (2R,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-metoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 15 15) (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-fluorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 16) (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(2-metoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 20 17) (2R,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(2-isopropilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 18) (2R,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(2-metoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 25 19) (2R,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(3-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 20) (2S,3S,4R)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(3-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 30 21) (2R,3R,4S)-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-nitro-4-[N-(4-trifluorometoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 22) (2S,3S,4R)-6-ciano-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 35 23) (2R,3R,4S)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 24) (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-clorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 40 25) (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-trifluorometilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 45 26) (2R,3R,4S)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-trifluorometoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 27) (2R,3R,4S)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(2,3-dimetilfenil)-N-(H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 50 28) (2R,3R,4S)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-metoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 29) (2R,3R,4S)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-bromofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 55 30) (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(2,3-dimetilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 60 31) (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(2-metoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;
- 65 32) (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-metoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;

33) (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(2,4-dimetilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;

34) (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(2-isopropilfenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;

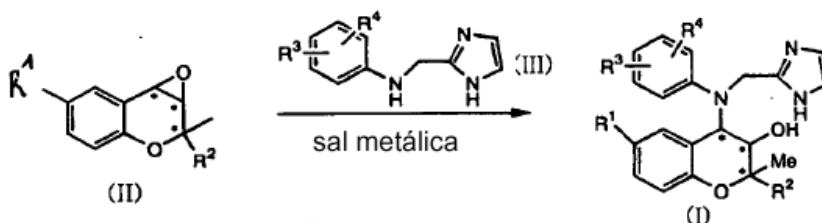
35) (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-trifluorometoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano;

36) (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-bromofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano; y

37) (2S,3S,4R)-6-amino-3,4-dihidro-2-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metil-4-[N-(4-fluorofenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-2H-1-benzopirano.

3. Proceso para la preparación de derivados benzopirano sustituidos con aminas secundarias que contienen grupos imidazol, según la reivindicación 1, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto epóxido (II) con un compuesto amina secundaria que contiene grupos imidazol (III) en presencia de una sal metálica en un solvente de reacción obteniéndose el compuesto (I), tal como se describe en el esquema 1,

Esquema 1



en el que R₁, R₂, R₃, R₄, y * se definen, según la reivindicación 1, la sal metálica se selecciona del grupo formado por Mg (ClO₄)₂, CoCl₂, LiClO₄, NaClO₄, CaCl₂, ZnCl₂, LiBF₄ y Zn(Tf)₂, y el solvente de reacción se selecciona del grupo formado por acetonitrilo, tetrahidrofurano y dimetilformamida.

4. Proceso para la preparación de derivados benzopirano sustituidos con aminas secundarias que contienen grupos imidazol, según la reivindicación 1, que comprende la etapa de

1) reducir los compuestos nitro (IV) mediante hidrogenación utilizando catalizadores metálicos, tales como el platino, paladio, paladio sobre carbono (Pd/C), Níquel de Raney en un solvente adecuado obteniendo el compuesto amino (V), tal como se describe en el esquema 4, siguiente; o

2) reducir los compuestos nitro (IV) utilizando un agente reductor en presencia de CuSO₄, Cu(OAc)₂, CoCl₂, SnCl₂ o NiCl₂, obteniéndose el compuesto amino (V), tal como se describe en el esquema 4, siguiente,

Esquema 4



en el que R², R³, R⁴ y * se definen según la reivindicación 1.

5. Proceso, según la reivindicación 4, en el que el agente reductor es NaBH₄.

6. Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo derivados benzopirano sustituidos con aminas secundarias que contienen grupos imidazol, según la reivindicación 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización en el tratamiento del cáncer, la retinopatía diabética y la artritis reumatoide mediante la supresión de la angiogénesis.

5 7. Utilización de derivados benzopirano sustituidos con aminas secundarias que contienen grupos imidazol, según la reivindicación 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento del cáncer, la retinopatía diabética y la artritis reumatoide mediante la supresión de la angiogénesis.

10