

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 196**

51 Int. Cl.:
C07D 311/30 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 407/04 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08717486 .8**
96 Fecha de presentación: **06.03.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2268628**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.01.2011**

54 Título: **Derivados de 2-aril- y 2-heteroaril-4H-1-benzopiran-4-ona-6-amidino para el tratamiento de artritis, cáncer y dolor relacionado**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.10.2012

73 Titular/es:
Rottapharm S.p.A.
Galleria Unione 5
20122 Milano, IT

72 Inventor/es:
GIORDANI, Antonio;
VERPILIO, Ilario;
PUCCI, Sabrina;
ARTUSI, Roberto;
CASELLI, Gianfranco;
LANZA, Marco;
MENNUNI, Laura;
MAKOVEC, Francesco y
ROVATI, Lucio Claudio

74 Agente/Representante:
Linage González, Rafael

ES 2 388 196 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-aril- y 2-heteroaril-4H-1-benzopiran-4-ona-6-amidino para el tratamiento de artritis, cáncer y dolor relacionado

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de 2-aril- y 2-heteroaril-4h-1-benzopiran-4-ona-6-amidino, a sus sales farmacéuticamente aceptables, a procedimientos para su preparación, a sus composiciones farmacéuticas y al uso de estos compuestos y sus composiciones farmacéuticas para el tratamiento de artritis, dolor y cáncer.

10 **Antecedentes de la invención**

La osteoartritis (OA) es una enfermedad degenerativa y progresiva de las articulaciones que afecta a gran parte de la población de edad avanzada, ejerciendo gravemente una influencia sobre la calidad de vida. La OA se caracteriza por cambios patológicos que se producen en el cartílago articular, sinovio y hueso subcondral, conduciendo a dolor y pérdida de la función articular. La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad inflamatoria sistémica caracterizada por una sinovitis articular que conduce a la degradación del cartílago, erosión ósea y dolor. Aunque las artritis (OA y RA) se definen como enfermedades que afectan a las articulaciones, la característica principal es el dolor crónico. Consecuentemente, el tratamiento farmacológico actualmente más usado para la artritis está ampliamente confinado a los analgésicos fármacos antiinflamatorios esteroidales y, especialmente, no esteroidales (NSAID). Estos agentes tienen influencia sobre los síntomas de la enfermedad (principalmente dolor) en lugar de sobre el procedimiento subyacente y, además, aunque estos fármacos han proporcionado un medio importante para controlar la inflamación y el dolor en la artritis, su aplicación se ha visto ensombrecida por los efectos secundarios del tracto gastrointestinal al considerar los fármacos NSAID clásicos (BV Sweet et al, Am. J. Health Syst. Pharm., 61, 18, 1917-21, 2004) y otros efectos secundarios al considerarlos inhibidores de ZOX-2 (Mamdani M. et al., Lancet, 363, 1751-6, 2004). Por lo tanto, el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos capaces de prevenir o contrarrestar la degradación de cartílagos en la artritis, junto con el dolor relacionado, es esencial, ya que la OA y la RA afectan a millones de personas en todo el mundo y su incidencia se espera que aumente con el aumento de la edad media de la población.

30 La degradación del cartílago que se produce en estas enfermedades es el resultado de una escisión enzimática de sus componentes estructurales. El cartílago está constituido por con trocitos y una matriz extra-celular que consiste en proteoglicanos (principalmente agregano) colágeno y agua. La interacción entre los proteoglicanos y el colágeno proporciona propiedades estructurales y fisiológicas únicas al cartílago para funcionar en el soporte del peso y el movimiento de las articulaciones. Los proteoglicanos del cartílago consiste en un núcleo proteico con cadenas laterales de glicosaminoglicano (GAG); los componentes del GAG absorben agua y proporcionan al cartílago su resistencia característica a la tensión mecánica y constituyen una capa protectora esencial para la función de las articulaciones. El cartílago sano mantiene un equilibrio dinámico entre los procedimientos que producen y los procedimientos que degradan los componentes de la matriz; en condiciones patológicas este equilibrio es alterado, conduciendo al predominio del procedimiento degenerativo, que provoca la degradación de la matriz y, por tanto, la rugosidad y la formación de fisuras en el cartílago, que al final podrían dar lugar a la erosión del hueso subcondral y la inflamación sinovial.

El proteoglicano de gran agregación, denominado agregano, forma agregados que se unen al ácido hialurónico (HA) y juntamente con el colágeno de tipo II es responsable de las propiedades biomecánicas del cartílago. Por tanto, el agregano que interacciona en un retículo complejo con HA y colágeno de tipo II, hace posible que el tejido soporte una carga que resiste a la compresión mecánica y otorga al cartílago las características biomecánicas necesarias para la funcionalidad de la articulación. La proteína de agregano consiste en tres zonas globulares denominadas G1, G2 y G3 (P.J. Roughley, European Cells & Material, 2006, 12, 92-101), las zonas G1 y G2 están separadas por un dominio interglobular corto (IGD) mientras que las zonas G2 y G3 están separadas por una zona de unión larga GAG. El dominio G1 es el amino terminal de la proteína y, a través de una proteína auxiliar, constituye la zona de unión del agregano al HA. Las moléculas de agregano no son aisladas en la matriz extra-celular, sino que forman agreganos compuestos por un filamento central de HA con hasta 100 moléculas de agregano alrededor del mismo. La zona de unión de GAG del agregano proporciona la elevada densidad de carga aniónica necesaria para la unión al agua y confiere al cartílago las propiedades osmóticas únicas necesarias para garantizar su funcionalidad.

55 La pérdida de la integridad del cartílago en la artritis está asociada con a integridad dificultada del agregano debido a la escisión proteolítica de la proteína. Han sido identificados dos sitios ubicados en el IGD del agregano como las dianas principales del ataque de agregano proteolítico, el enlace Asn³⁴¹-Phe⁴² se ha mostrado que es escindido principalmente por diversas metaloproteasas de matriz (MMP) y el enlace Glu³⁷³-Ala³⁷⁴ que es el sitio de escisión en estados patológicos, como resultó del análisis de fluidos sinoviales de pacientes (L. S. Lohmander et al, Arthritis & Rheum., 1993, 36, 1214-1222; J.D. Sandy, J.Clin. Invest. 1992, 89, 1412. B) o en estudios de laboratorios ampliamente difundidos, en los que este sitio resultó ser el sitio de escisión principal de agregano en cultivos de condrocitos estimulados por citoquinas (las citoquinas IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8 estimulan los condrocitos para producir una cantidad aumentada de enzimas que degradan la matriz mientras que el IL-4 inhibe este procedimiento). Han sido identificadas y clonadas dos enzimas, agreganasa 1 y 2 que escinden agregano en el enlace Glu³⁷³-Ala³⁷⁴ pero no en el sitio MMP. Estas dos enzimas pertenecen a la la familia ADAMTS (dominio de tipo a-desintegrina y

metaloproteína con restos de trombospondina de tipo 1) de proteinasas y se denominan ADAMTS-4 y ADAMTS-5, respectivamente. La familia de ADAMTS representa un grupo de metaloproteasas de zinc que pertenecen a la subfamilia de reprotolisa (relacionada con la toxina del veneno de serpiente reprotolisa; CG. Jones et al, *Arthritis Res. Ther.*, 2005, 7, 160-69; CG. Jones et al., *Biochem J.*, 2005, 386, 15-27).

5 Aunque las enzimas en la familia de ADAMTS están involucradas habitualmente en la producción de proteínas y remodelación de tejidos, las ADAMTS-4 y ADAMTS-5 se consideran que son ampliamente responsables del catabolismo de agregano de cartílagos observado durante el desarrollo de OA y RA, por lo tanto, la inhibición de estas enzimas puede representar una estrategia terapéutica para estas enfermedades (S. S. Glasson, *Current Drug Targets*, 2007, 8,2, 367-376). Aunque los inhibidores de MMP sintéticos han sido clínicamente investigados como un medio para bloquear la destrucción de tejidos en la artritis y se ha demostrado que no son satisfactorios, se debe indicar que estos inhibidores fueron dirigidos contra MMP que escinden principalmente el colágeno e interaccionan en un alcance mejor con el agregano. Inversamente, las agreganasas que se escinden con mayor eficacia el agregano en el sitio de IGD dan lugar a la supresión de una gran parte de la proteína a partir de su sitio de unión a HA, conduciendo así a la rotura de ese retículo complejo de interacciones fundamental para la integridad y las funciones del cartílago.

Además, varios miembros de la familia de ADAMTS, incluidos ADAMTS-4 y ADAMTS-5, se ha encontrado que están sobre-expresados en líneas celulares tumorales. Se debe indicar que un requisito previo para el carácter invasivo del cáncer es la migración celular basada en la expresión aumentada de proteasas que digieren la matriz extra-celular, el mismo procedimiento de remodelación de la matriz extra-celular mediado por metaloproteasas es también esencial en la angiogénesis, el procedimiento mediante el cual se forman los vasos sanguíneos nuevos a partir de de la vasculatura previamente existente. La angiogénesis ha sido identificada también como un factor contributivo en el cáncer, en el que es una etapa limitadora de la velocidad durante la progresión del tumor. Consecuentemente, además de la artritis, los inhibidores de ADAMT 4/-5 podrían ser útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento del cáncer.

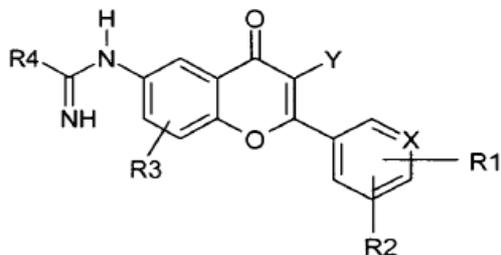
El núcleo de 2-fenil-4H-1-benzopiran-4-ona es de naturaleza bien conocida, ya que los flavonoides forman una clase de derivados de benzopiran-4-ona que están muy presentes en plantas como metabolitos secundarios. Los flavonoides como las flavonas y flavonoles están presentes en una gran variedad diversidad de alimentos y, especialmente en frutas y verduras. Entre ellos, la kercetina [2-(3,4-dihidroxi-fenil)-3,5,7-hidroxi-4H-1-benzopiran-4-ona] es el principal flavonoide que se produce en los alimentos y está presente a un nivel medio de 10 mg/kg (en la cebolla su concentración es 300 mg/kg). La kercetina es un antioxidante muy eficaz y parece que es activo para el tratamiento de diversas enfermedades como cardiovasculares, neurodegenerativas y cáncer. Otras investigaciones han destacado el modo en que las propiedades del soporte de 4H-1-benzopiran-4-ona, también conocida como cromenona, no están confinadas a la kercetina solamente, sino que pueden ser eficazmente usadas como soportes estructurales para el diseño de fármacos.

Son conocidos diversos derivados de 6-amino-2-aryl-4H-1-benzopiran-4-ona en la bibliografía 6-amino-2-fenil-4H-1-benzopiran-4-ona (RN: 4613-53-0) ha sido descrita junto con otros 26 flavonoides como agentes anti-proliferativos que actúan sobre el ciclo celular (Haddad, A. Q.; *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* (2006), 9(1), 68-76), la actividad antiespasmódica y antihistamínica ha sido descrita para otro grupo de derivados de 2-aryl-6-amino-cromen-4-ona, (P. K Jesthi et al, *Journal of the Institution of Chemists* (India) (1981), 53(5), 234-6), la inhibición de diversas proteínas quinasas ha sido descrita para un grupo de aminoflavonas (M. Cushman et al, *Journal of Medicinal Chemistry* (1994), 37(20), 3353-62), así como la inhibición de CDK quinasa para un amplio grupo de flavonoides que incluyen amino-derivados (solicitud internacional PCT (2000), WO 2000012496 A1 20000309). Los derivados de N-carbamoilo de un grupo de aminoflavonas han sido descritos como inhibidores de acetilcolina esterasa (solicitud internacional PCT (2002), WO 2002024677 A1 20020328). Aunque ha sido descrita una amidina de un derivado de flavonona como análogo de fluramidina (RN: 849368-08-7, 2-[4-[amino[(1-metiletil)imino]metil]fenil]-N-(1-metiletil)-4H-1-Benzopiran-4-oxo-6-carboximidamide, H Goeker et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2005, 13(5), 1707-1714), que exhibe actividad antimicrobiana, ninguno de estos derivados de amino- o amidino-flavona ha sido nunca descrito como inhibidor de agreganasa o como analgésico.

Sumario de la invención

55 La presente invención comprende una nueva clase de compuestos, 2-aryl- y 2-heteroaryl-4H-1-benzopiran-4-ona-6-amidino-derivados de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, útiles para el tratamiento farmacológico de enfermedades como lesiones traumáticas de las articulaciones, artritis, normalmente osteoartritis, artritis reumatoide y artritis sorriática, cáncer que incluye, pero sin limitación tumores cerebrales, en particular glioblastoma, cáncer de colon, mieloma múltiple, cáncer de mamas, cervical de próstata y pulmonar, además, los compuestos de la invención son potentes analgésicos, independientemente de si el dolor es dolor inflamatorio o dolor neurobático. Consecuentemente, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento del dolor agudo y crónico como: dolor por osteoartritis y artritis reumatoide, dolor post-operatorio, dolor visceral, dolor asociado al cáncer, neuralgia trigeminal, neuralgia herpética aguda y post-herpética, neuropatía diabética aguda y dolor crónico, dolor post-operatorio, dolor muscular, dolor que resulta de diversas formas de trauma o dolor visceral.

Compuestos de fórmula (I):



5 en la cual:

- X se selecciona independientemente entre un grupo (-CH-) o un átomo de nitrógeno (-N-). Cuando X es el grupo (-CH-), el grupo aromático en posición 2 del núcleo de 4H-1-benzopirán-4-ona es un fenilo o fenilo sustituido, cuando X es nitrógeno en el grupo aromático en posición 2 del resto 4H-1-benzopirán-4-ona es un grupo 3-piridilo.

10 - Y se selecciona independientemente entre un átomo de hidrógeno (-H), un grupo hidroxilo (-OH), un grupo alcoxi (-OR), en que R es una cadena alquilo lineal o ramificada de C₁-C₄, o un grupo -OCH₂OCH₃ (grupo oxi-metoximetilo), o un grupo -O-CH₂COOH (grupo 2-oxiacetato), o un grupo -O-CH₂COONH₂ o un grupo -O-CH₂-COOR en que R es como se definió anteriormente, o un grupo alquilo (-R-), cuando R es como se definió anteriormente;

15 - R₁ y R₂ son independientemente sustituyentes en las posiciones orto, meta y para del anillo fenilo o son independientemente sustituyentes en las posiciones 2, 4, 5 y 6 del anillo de piridina. Los sustituyentes R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre: hidrógeno (-H), flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br), una cadena alquilo lineal o ramificada de C₁-C₄ (-R), trifluorometilo (-CF₃), ciano (-CN), metanosulfonilo (-SO₂CH₃), metanosulfonamido (-NHSO₂CH₃), sulfonamido (-SO₂NH₂), alcoxi (-OR), en que R es como se definió anteriormente, trifluorometoxi (-OCF₃), benciloxi (-OCH₂Ph);

20 - R₁ puede ser un grupo heterocíclico penta-atómico, seleccionado preferentemente entre: 1H-1-imidazolilo, 1H-2-metil-1-imidazolilo, 1H-4-metil-1-imidazolilo, 1H-5-metil-1-imidazolilo, imidazol-2-ilo, 1-metil-imidazol-2-ilo, oxazol-2-ilo o un grupo metil-1H-imidazol-1-ilo (-CH₂-1H-imidazol-1-ilo). Cuando el grupo R₁ es un heterociclo penta-atómico como se definió anteriormente, puede estar en la posición 3 ó 4 del fenilo o en la posición 2 y 6 del resto piridino, R₂ es como se definió anteriormente;

30 - cuando los sustituyentes R₁ y R₂ están en la posición 3 y 4 del fenilo, pueden formar opcionalmente un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros condensado con el resto arilo, siendo preferentemente dicho anillo un grupo dioxolano, un furano, un 2,3-dihidrofurano o un 1H-3,4-tetrahidropirano; en estos casos, el grupo aromático en la posición 2 del núcleo de 4H-1-benzopirano será respectivamente un grupo 1,3-benzodioxol-5-ilo, benzofuran-5-ilo o benzofuran-6-ilo, un grupo 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo o 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo o un grupo 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo;

35 - R₃ en la posición 5, 7 ó 8 del núcleo de 4H-1-benzopirán-4-ona se selecciona entre: hidrógeno (-H), flúor (-F), una cadena alquilo lineal o ramificada de C₁-C₄ (-R), hidroxilo (-OH), metoxi (-OCH₃), trifluorometoxi (-OCF₃), carboxi (-COOH), carboalcoxi (-COOR), siendo R como se definió anteriormente, carboxamido (-CONH₂), carboximetilo (-CH₂COOH), carboalcoximetilo (-CH₂COOR), carboxamidometilo (-CH₂CONH₂), dimetilaminometilo (-CH₂NMe₂), siendo R como se definió anteriormente;

40 - el grupo amidino: R₄-C(=NH)-NH- está en la posición 6 del núcleo de 4H-1-benzopirán-ona, R₄ se selecciona independientemente entre un ciclopropilo (-C₃H₅), un ciclopropilmetilo (CH₂C₃H₅), una cadena alquilo lineal o ramificada de C₁-C₄ (-R), opcionalmente sustituida con un grupo hidroxilo (-OH), un grupo metoxi (-OCH₃), un grupo etoxi (-OC₂H₅), o un grupo dimetilamino (-NMe₂), un fenilo o un fenilo sustituido, en que para el fenilo sustituido está previsto un fenilo sustituido con al menos uno de los siguientes grupos: flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br), metoxi (-OCH₃) y 3,4-metilenodioxo (-O-CH₂-O-); además R₄ puede ser un fenilo o fenilo sustituido como se definió anteriormente o un heterociclo como 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-oxazolilo, 3-oxazolilo, 2-tiazolilo o 3-tiazolilo.

50 En los compuestos de fórmula (I), el sustituyente de amidina puede dar lugar a tautómero y el alcance de la presente invención incluye todos los tautómeros posibles de los compuestos de fórmula (I).

55 Según esta invención, los compuestos de fórmula (I) pueden ser usados como la base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o como una forma de solvato o hidrato de esta sal.

Las sales de los compuestos de fórmula (I) son sales por adición farmacéuticamente aceptables con ácidos

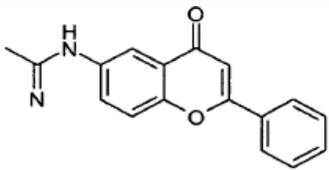
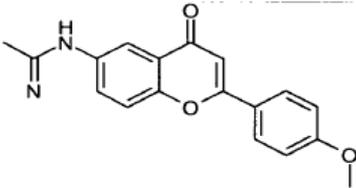
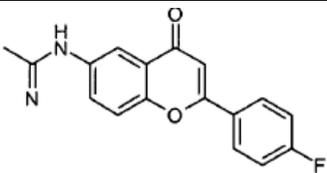
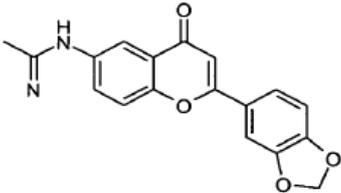
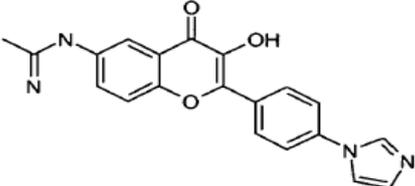
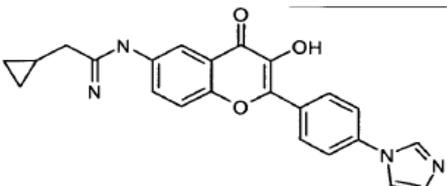
inorgánicos y orgánicos. Ejemplos no limitativos de sales inorgánicas son: Hidrocloruro, hidrobromuro, hidrogeno sulfato y sulfato. Ejemplos no limitativos de sales orgánicas son: maleato, fumárate, oxalato, metanosulfonato, succinato, ascorbato o tartrato.

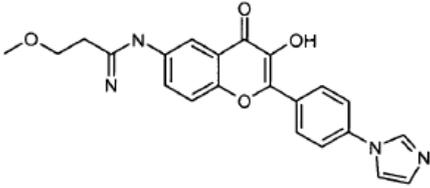
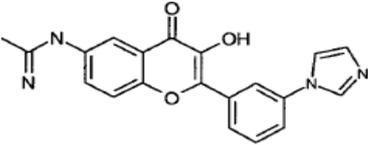
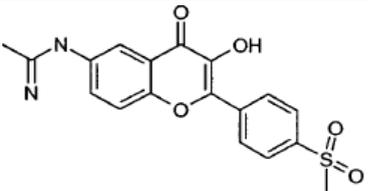
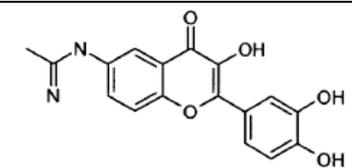
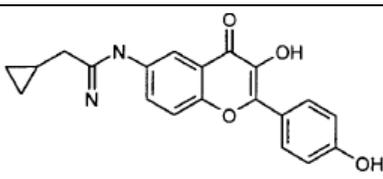
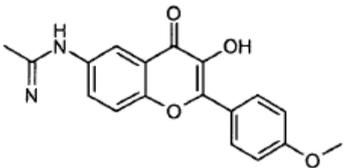
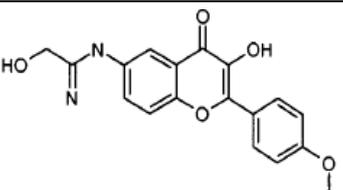
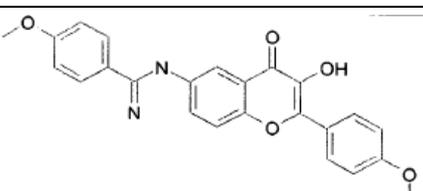
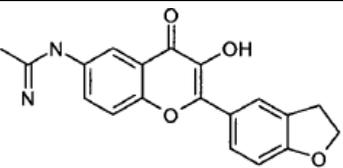
5 En otra realización, esta invención proporciona métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I).

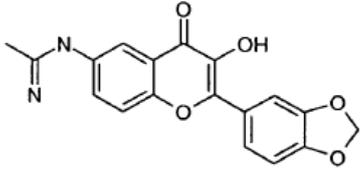
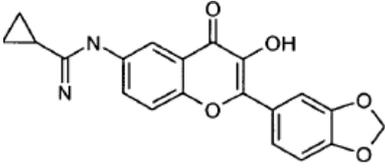
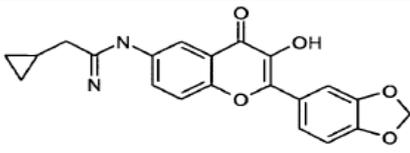
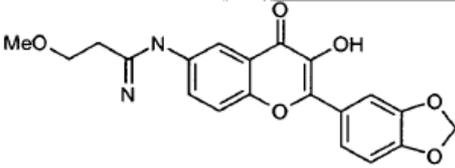
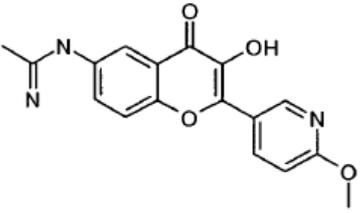
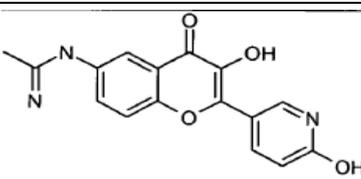
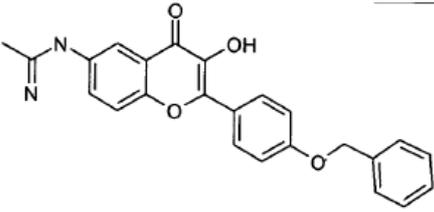
En una realización adicional, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas para compuestos de fórmula (I), útiles para el tratamiento de artritis, cáncer y dolor, como se expuso anteriormente. Dentro del alcance de la presente invención, la expresión composición farmacéutica (producto de fármaco se refiere a cualquier forma de dosificación oral, parenteral o tópica, adecuada para el tratamiento de las patologías anteriores que contiene una cantidad eficaz de al menos de uno de los ingredientes farmacéuticos activos (sustancias de fármacos), compuestos de fórmula (I), sus sales o sus solvatos y un vehículo excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, como se define con posterioridad, para una administración oral, parenteral o tópica.

15 Ejemplos representativos de compuestos de fórmula (I) se recogen en la tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	Estructura	Fórmula molecular	Peso molecular
1		$C_{17}H_{14}N_2O_2 \cdot HCl$	314,8
2		$C_{18}H_{17}N_2O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$	363,9
3		$C_{17}H_{13}FN_2O_2$	296,3
4		$C_{18}H_{14}N_2O_4 \cdot HCl$	358,7
5		$C_{20}H_{16}N_4O_3 \cdot HCl$	396,9
6		$C_{23}H_{20}N_4O_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$	491,4

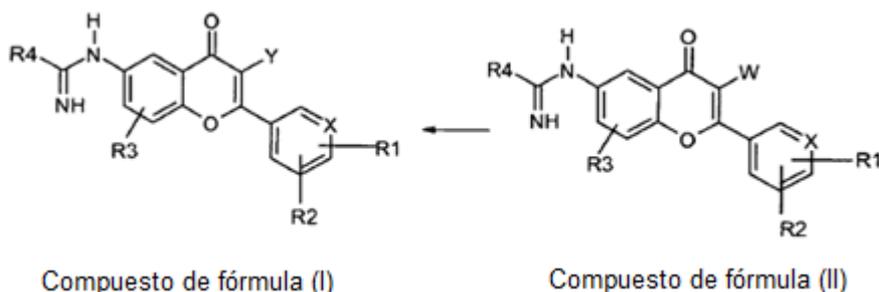
7		$C_{22}H_{20}N_4O_4$	404,4
8		$C_{20}H_{16}N_4O_3 \cdot 2HCl$	396,9
9		$C_{18}H_{16}N_2O_5S \cdot HCl$	408,9
10		$C_{17}H_{14}N_2O_5 \cdot HCl$	362,8
11		$C_{20}H_{18}N_2O_4 \cdot HCl$	386,9
12		$C_{18}H_{17}N_2O_4 \cdot HCl \cdot H_2O$	325,4
13		$C_{18}H_{16}N_2O_5 \cdot HCl \cdot H_2O$	434,4
14		$C_{24}H_{20}N_2O_5 \cdot HCl$	452,9
15		$C_{19}H_{16}N_2O_4 \cdot HCl$	372,8

16		$C_{18}H_{14}N_2O_5 \cdot HCl$	374,8
17		$C_{20}H_{16}N_2O_5$	364,4
18		$C_{21}H_{18}N_2O_5 \cdot HCl$	414,9
19		$C_{20}H_{18}N_2O_6$	382,4
20		$C_{17}H_{15}N_3O_4 \cdot HCl$	361,8
21		$C_{16}H_{13}N_3O_4 \cdot HCl$	347,8
22		$C_{25}H_{23}N_2O_4 \cdot HCl$	415,5

Descripción de la invención**PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION**

5

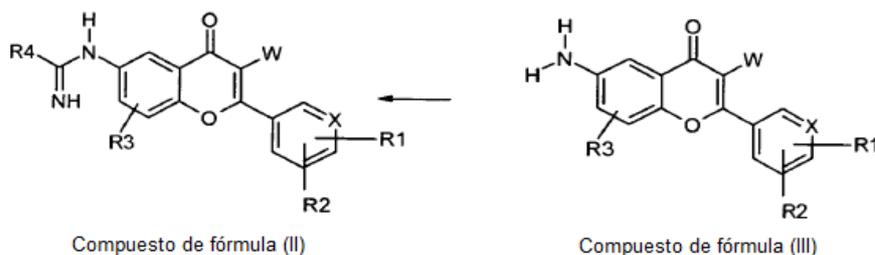
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (II):



en donde, en los compuestos de fórmula (II), los sustituyentes X, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen los mismos significados anteriormente indicados para compuestos de fórmula (I) y el sustituyente W además de los significados anteriormente indicados para los compuestos de fórmula (I), puede ser un grupo benciloxi (-OCH₂Ph), o un grupo sililoxi, normalmente trimetil-sililoxi (-OSiMe₃) y un grupo terc-butildimetilsililoxi (-OSiMe₂tBut). La conversión de un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (I) en la que Y es hidroxilo puede ser obtenida cuando W es un grupo benciloxi, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica (J. Med. Chem., 48, 8, 2790-2804; 2005), cuando W es un grupo metoximetilo mediante tratamiento ácido y mediante tratamiento fluoruro de tetrabutalamonio en THF o con un ácido acuoso como ácido clorhídrico acuoso cuando W es un grupo sililoxi.

Un compuesto de fórmula (II) en la que R₁ y/o R₂ son grupos alcoxi puede ser transformado en un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ y R₂ son grupos hidroxilo, usando técnicas bien conocidas en el estado de la técnica, por ejemplo, mediante tratamiento con ácido clorhídrico o bromhídrico o tribromuro de aluminio o tribromuro de boro (J. Org. Chem. 72, 12, 4582-4585; 2007). Un compuesto de fórmula (II) en la que R₁ y/o R₂ son grupos benciloxi puede ser transformado en un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ y/o R₂ son grupos hidroxilo mediante hidrogenación catalítica. Un compuesto de fórmula (II) en la que R₃ y/o Y es un grupo que contiene carboalcoxi puede ser transformado en un compuesto de fórmula (I) en la que R₃ y/o Y es un grupo carboxilo. En este caso, si el grupo alcoxi es metoxi o etoxi, la transformación puede ser obtenida mediante tratamiento con hidróxido de sodio o potasio acuoso o alcohólico si el grupo alcoxi es terc-butoxi, su separación puede ser conseguida mediante tratamiento con ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado como diclorometano. Un compuesto de fórmula (II) en la que R₃ y/o Y es un grupo que contiene carbolcoxi puede ser transformado en un compuesto de fórmula (I) en la que R₃ y/o Y es un grupo carboxamido mediante reacción del éster con amoníaco o mediante hidrólisis del éster, como se describió anteriormente, y seguidamente, por ejemplo, mediante tratamiento del ácido resultante con cloruro de oxalilo seguido de tratamiento del cloruro de acilo resultante con amoníaco.

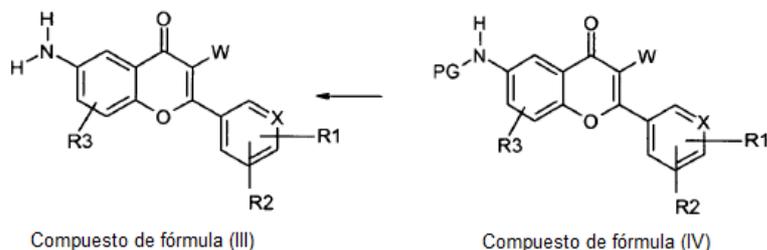
Un compuesto de fórmula (II) puede ser obtenido a partir de un compuesto de fórmula (III):



en que en los compuestos de fórmula (III) los sustituyentes X, R₁, R₂, R₃, R₄ y W tienen los mismos significados anteriormente indicados para compuestos de fórmula (II) la conversión de un compuesto de fórmula (III) en un compuesto de fórmula (II) puede ser obtenida mediante tratamiento con R₄CN y un catalizador apropiado, en un disolvente inerte adecuado como dioxano, tetrahidrofurano (THF), diglima, hexano o tolueno o usando el cianuro como disolvente. Los catalizadores apropiados pueden ser: trimetilaluminio en disolventes hidrocarbonados como hexano y tolueno, ácido clorhídrico seco o ácido metanosulfónico. Alternativamente, la conversión de un compuesto de fórmula (III) en un compuesto de fórmula (II) puede ser obtenida mediante tratamiento con un imidato de fórmula R₄C(=N)-OR en la que R₄ es como se definió para los compuestos de fórmula (I) y R es etilo o metilo. La reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente adecuado como metanol o etanol a una temperatura que puede variar de 25°C a la temperatura de reflujo. Como el imidato está habitualmente como la sal de hidrocloreto, se usa también una base orgánica como trietilamina o N-metilmorfolina.

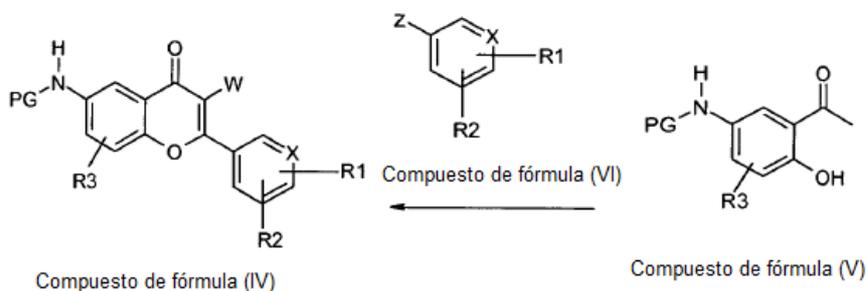
Un compuesto de fórmula (I) puede ser obtenido directamente a partir de un compuesto de fórmula (III) usando los métodos anteriores, con la condición de que Y, W, R₁, R₂, R₃ y R₄ sean apropiados con el método usado para la conversión directa de un compuesto de fórmula (III) en un compuesto de fórmula (I).

Un compuesto de fórmula (III) puede ser obtenido a partir de un compuesto de fórmula (IV):



- 5 en donde, en los compuestos de fórmula (III), todos los sustituyentes son como se definieron anteriormente y PG es un grupo protector de nitrógeno apropiado. Si los grupos protectores apropiados son amidas, por ejemplo, acetilo (-COCH₃) y trifluoroacetilo (-COCF₃) y carbamatos, por ejemplo, BOC: terc-butoxicarbonilo (-COOtBut). La conversión de compuestos de fórmula (IV) en compuestos de fórmula (III) se obtiene según métodos bien conocidos en la técnica (T.W. Green, Protective group in Organic Synthesis, John Wiley & Sons). Un compuesto de fórmula (IV) en la que W es hidroxilo puede ser transformado en compuesto de fórmula (IV) en la que W es un grupo -O-CH₂COOH (grupo 2-oxiacetato) o un grupo -O-CH₂COONH₂ o un grupo -O-CH₂-COOR en que R es como se definió anteriormente, mediante tratamiento del compuesto de fórmula (IV) con bromoacetato de etilo o bromoacetato de terc-butilo y a carbonato de sodio o potasio en un disolvente adecuado como DMF (J. Org. Chem., 71,18, 6863-6871; 2006). Un compuesto de fórmula (IV) en el que Y es el grupo -O-CH₂COONH₂ puede ser obtenido a partir de un compuesto de fórmula (IV) en la que Y es un grupo -O-CH₂COOR o un grupo -O-CH₂-COOH según métodos bien conocidos en la técnica.

- Un compuesto de fórmula (IV) puede ser obtenido a partir de un compuesto de fórmula (V) mediante reacción con un compuesto de fórmula (VI) en la que los sustituyentes son como se definieron anteriormente y Z se selecciona entre un grupo carboxilato (COOH) o un grupo CO-R₅ en que R₅ es una cadena alquilo lineal o ramificada de C₁-C₄, un grupo metoximetilo (CH₂ o CH₃) o hidrógeno (-H):



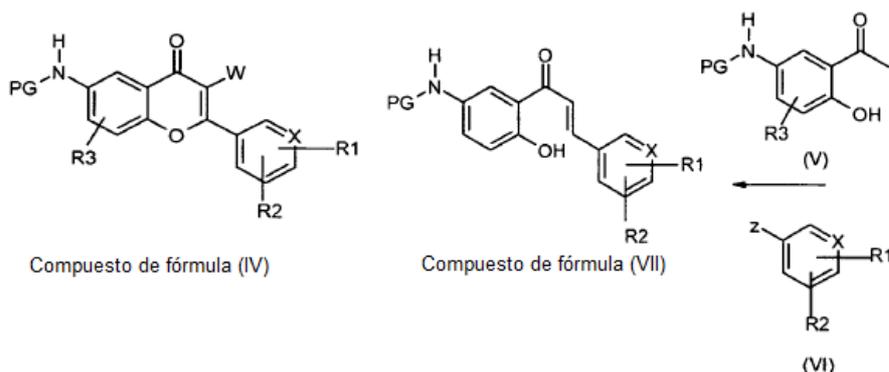
- 25 Los compuestos de fórmula (V) y los compuestos de fórmula (VI) están disponibles en el comercio o pueden ser preparados según vías conocidas.

- La síntesis de compuestos de fórmula (IV) a partir de compuestos de fórmula (V), en que W es hidrógeno (-H) se obtiene mediante esterificación de los compuestos de fórmula (V) con ácidos aromáticos sustituidos de fórmula (VI) (Z:COOH) para proporcionar 2-ariloxiacetofenonas, que en un reagrupamiento de Baker-Venkataraman proporcionan las correspondientes 1,3-dicetonas. Los compuestos de fórmula (IV) son seguidamente obtenidos mediante ciclodeshidratación de 1,3-dicetonas. La esterificación y el reagrupamiento de Baker-Venkataraman pueden ser obtenidos usando piridina/POCl₃ (Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, 1997,7, 25-30). El cierre del anillo de 4H-1-benzopirán-4-ona se puede realizar seguidamente tratando la 1,3-dicetona obtenida en una mezcla de etanol y ácido clorhídrico.

- Alternativamente, la síntesis de compuestos de fórmula (IV) a partir de compuestos de fórmula (V) en la que W es hidrógeno (-H), alcoxi (-OR) o alquilo (-R), siendo R como se definió anteriormente para el sustituyente Y, se obtiene mediante reacción de los compuestos de fórmula (VI) en la que Z es un grupo -CO-R₅ y un compuesto de fórmula (V) como se definió anteriormente, en un disolvente adecuado como etanol acuoso en presencia de hidróxido de sodio o potasio (J. Med. Chem. 34, 2, 736-746, 1991; J. Med. Chem., 34, 7, 2169-76; 1991).

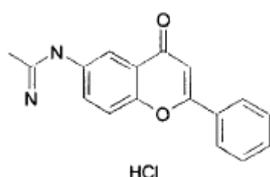
- Las síntesis de compuestos de fórmula (IV) a partir de compuestos de fórmula (V), cuando W es hidroxilo (-OH) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI) en la que Z es -CHO, siendo Los demás sustituyentes como se definieron con anterioridad. Por ejemplo, los intermedios 2'-hidroxicalconas de fórmula (VII) se preparan mediante condensación de compuestos de fórmula (V) (por ejemplo, 5-acetamido-2-

hidroxiacetofenona) y los correspondientes aril- o heteroaril-aldehídos de fórmula (V) en medio alcalino. Un medio alcalino apropiado puede ser etanol o metanol e hidróxido de sodio acuoso al 10-40% o hidróxido de potasio. La condensación se lleva a cabo agitando la mezcla de reacción a una temperatura que puede variar de 5°C a 50°C, durante un período hasta 12 horas (R.B. Palkar, Indian J. Chem., 2000, 39B, 141-144). El intermedio 2-hidroxiacalcona puede ser aislado o no. Para los casos de aislamiento, es necesario que la mezcla de reacción enfriada se acidifique hasta la precipitación de la 2-hidroxiacalcona. Para la mayoría de los casos, el aislamiento no es necesario y la 2-hidroxiacalcona formada se convierte directamente en la 2-aryl-3-hidroxi-1H-1-benzopirán-4-ona de fórmula (VI) mediante una reacción de Algar-Flynn-Oyamada (Oyamada et. al., Bull. Chem. Soc. Japan, 1935, 10, 182). Según este procedimiento, la calcona formada es oxidada in situ añadiendo, a baja temperatura peróxido de hidrógeno (N.D. Meyer et al., J. Med. Chem., 1991, 34, 736-746).



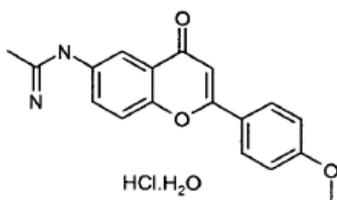
Ejemplos no limitativos representativos de preparaciones para compuestos de fórmula (I) se exponen a continuación

Ejemplo 1: hidrocloreto de 2-fenil-6-[(iliminoetil)amino]-4H-1-benzopirán-4-ona



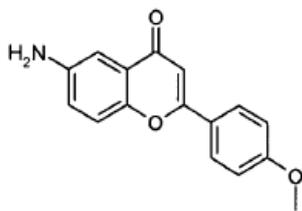
Se pone en suspensión 6-aminoflavona (10 g, 0,040 moles, disponible en el comercio, Aldrich) en acetonitrilo (300 ml), se enfría a 0°C bajo agitación. Se hace burbujear lentamente HCl a través de la suspensión durante 3 horas. La mezcla de reacción se agita seguidamente a t.a. (temperatura ambiente) durante 3 días, seguidamente se vierte en isopropil-éter (450 ml) y el precipitado se lava con isopropil-éter-isopropanol (1:2 v/v). El sólido resultante se separa por filtración y se cristaliza en etanol. Rendimiento: 69%; t.f.: 278,2-278,8°C; anal. element. C₁₇H₁₄N₂O₂.HCl; teórico C: 64,87 H: 4,80 N: 8,90; encontrado C: 64,41 H: 5,10 N: 8,64; IR (KBr): 3317, 2776, 1677, 1639, 1481, 1368 cm⁻¹; ¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,82 (s ancho, 1H), 9,72 (s ancho, 1H), 8,7 (s ancho, 1H), 8,15 (m, 2H); 7,98 (m, 2H); 7,77 (dd, 1H); 7,60 (m, 3H); 7,13 (s, 1H); 2,45 (s, 3H).

Ejemplo 2: monohidrato de hidrocloreto de 2-(4-metoxifenil)-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzopirán-4-ona



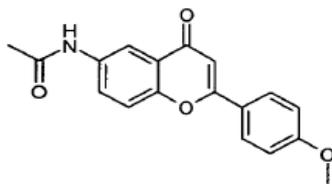
Preparado análogamente al ejemplo 1, partiendo de 2-(4-metoxifenil)-6-amino-1H-1-benzopirán-4-ona. Rendimiento: 85%; p.f. 257,9-259,5°C; anal. element. C₁₈H₁₆N₂O₃.HCl.H₂O; teórico C: 59,59 H: 5,28 N: 7,72; encontrado C: 59,76 H: 5,09 N: 8,52; TLC (85/25/2/1 cloroformo/metanol/Wator/amoniaco) R_f: 0,53; IR (KBr): 3381, 3211, 3060, 1648, 1605, 1511, 1257 cm⁻¹; ¹H-RMN (d₆-DMSO): 12,0 (s ancho, 1H), 9,8 (s ancho, 1H), 8,7 (s ancho, 1H), 8,15 (d, 2H); 7,95 (m, 2H); 7,75 (m, 1H); 7,18 (d, 2H); 7,04 (s, 1H); 3,88 (s, 3H); 2,42 (s, 3H).

2b) 2-(4-metoxifenil)-6-amino-4H-1-benzopirán-4-ona



5 A una suspensión de 2-(4-metoxifenil)-6-acetamido-4H-1-benzopiran-4-ona, 5 g (0,016 mol) en etanol (solución al 80% en agua (70 ml) se añadió H₂SO₄ al 30% (25 ml) y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, se añadió NaOH acuoso hasta pH 10 y la mezcla se extrajo con diclorometano, se lavó con agua, se secó y se evaporó. Rendimiento: 97%; TLC (85/25/2/1 de cloroformo/metanol/agua/amoniaco) Rf: 0,82.

2c) 2-(4-metoxifenil)-6-acetamido-4H-1-benzopiran-4-ona

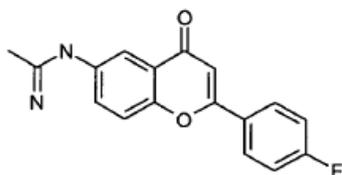


10 A una suspensión de 2-O-(4-metoxi-benzoato)-5-acetamido-acetofenona, 18,58 g (0,0567 mol) en piridina (120 ml) se añadió KOH, 6,4 g (0,113 moles) y la mezcla se agitó durante 8 horas a 50°C. Después de enfriar, se añadió AcOH acuoso (20%, 300 ml) y el precipitado se separó por filtración, seguidamente se puso en suspensión en AcOH glacial (130 ml) y H₂SO₄ concentrado (3 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 4 horas bajo t.a. durante 16 horas. Se añadió agua, el precipitado se filtró, se lavó con agua, se puso en suspensión en metanol, se agitó durante 5 minutos se filtró y se lavó. Rendimiento: 71%; TLC (9/1 de cloroformo/metanol) Rf: 0,59; ¹H-RMN (d₆-DMSO) 10,28 (s ancho, 1H); 8,32 (d, 1H); 8,06 (d, 2H); 7,95 (dd, 1H); 7,73 (d, 1H); 7,12 (d, 2H), 6,92 (s, 1H); 2,93 (s, 3H); 2,10 (s, 3H).

2d) 2-O-(4-metoxi-benzoato)-5-acetamido-acetofenona

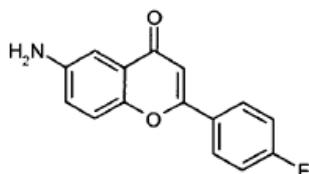
25 A una solución de 2-hidroxi-5-acetamido-acetofenona, 7,0 g (0,036 moles) (J. Org. Chem., 1995, 60,4324-4330) en piridina (20 ml), se añadió cloruro de 4-metoxibencilo, 7,5 ml (0,054 moles) y la mezcla se agitó durante 16 horas a t.a. se añadió HCl acuoso y la mezcla se extrajo con DCM, se lavó con agua se secó y se concentró. El sólido obtenido se puso en suspensión en metanol, se agitó, se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó. Rendimiento: 20%; TLC (9/1 cloroformo/metanol) Rf: 0,52; IR (KBr): 3361, 1722, 1692, 1605, 1532, 1259, 1169 cm⁻¹; ¹H-RMN (d₆-DMSO) 8,09 (m, 3H); 7,86 (m, 1H); 7,31-7,12 (m, 3H); 3,90 (s, 3H); 2,52 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

30 **Ejemplo 3: 2-(4-fluorofenil)-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona**



35 Una suspensión de 2-(4-fluorofenil)-6-amino-4H-1-benzopiran-4-ona, 4,5 g (0,017 mol) en acetonitrilo (600 ml) se saturó con HCl gaseoso y la mezcla se agitó durante 18 horas a t.a. El disolvente se separó y el residuo se disolvió en agua y se lavó con etil-éter, se añadió Na₂CO₃ a la solución acuosa hasta pH 10. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se trató con acetonitrilo en ebullición (20 ml/g), el sólido resultante se filtró y se secó.- Rendimiento: 61 %; p.f.: 201,6-203,1°C. TLC: (85/25/2/1 de cloroformo/metanol/Wator/amoniaco): Rf 0,65; IR (KBr): 3458, 3074, 1637, 1614, 1508, 1437; ¹H-RMN (d₆-DMSO): 8,18 (m ancho, 2H), 7,6 (m ancho, 1H), 7,4 (m ancho, 2H), 7,25 (m, 2H); 6,98 (s, 1H); 6,39 (m ancho, 2H); 1,85 (d, 3H).

3b) 2-(4-fluorofenil)-6-amino-4H-1-benzopiran-4-ona

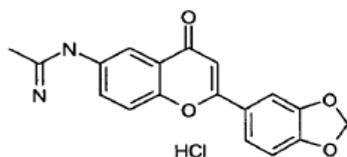


5 A una suspensión de 2-O-(4-fluoro-5-benzoato)-5-acetamido-acetofenona 27,0 g (0,0856 mol) en piridina (80 ml) se añadieron 12,0 g de KOH (0,214 moles) y la mezcla se agitó durante 3 horas a 50°C y durante 18 horas a t.a. Se añadió HCl 2N (300 ml) y el sólido resultante se recogió y se puso en suspensión en AcOH glacial (120 ml) y H₂SO₄ concentrado (5 ml). La mezcla se agitó bajo reflujo durante 3 horas y seguidamente a t.a. durante 18 horas. Se añadió agua, el precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó. El producto se puso en suspensión en etanol/agua (80:20 v/v) (500 ml), se añadió H₂SO₄ al 30% (90 ml) y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 24 horas. Después de enfriar, el precipitado se filtró, se lavó con etanol y seguidamente se puso en suspensión en NaOH 1N, se filtró y se lavó con agua. El residuo se disolvió en DMF (30 ml), se filtró, seguidamente el disolvente se separó a vacío. El residuo se puso en suspensión en acetato de etilo, se agitó, se filtró y se secó. Rendimiento: 30%; TLC (9/1 de cloroformo/metanol): R_f: 0,45; C: 70,03 H: 4,38 N: 5,41, ¹H-RMN (d₆-DMSO): 8,13 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,12 (m, 2H), 6,88 (s, 1H); 5,54 (s ancho, 2H).

15 **3c) 2-O-(4-fluoro-5-benzoato)-5-acetamido-acetofenona**

20 A una suspensión de 2-hidroxi-5-acetamido-acetofenona (0,103 moles) en THF (500 ml) y trietilamina (0,144 moles) se añadieron cloruro de 4-fluoro-benzoilo (0,134 moles) y dimetilaminopiridina (DMAP) (0,03 moles), la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a t.a. y seguidamente se llevó a reflujo durante 12 h. El disolvente se evaporó, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó y se concentró.

Ejemplo 4: hidrocloreto de 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona



25 Una suspensión de 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-6-amino-4H-1-benzopiran-4-ona 1,2 g (4,3 mmol) en acetonitrilo (600 ml) se saturó con HCl gaseoso y la mezcla se agitó durante 18 horas a t.a. El disolvente se evaporó y el residuo se trató con metanol/amoníaco y seguidamente se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (eluyente CHCl₃/MeOH/NH₃ = 8/2/0,1) seguidamente se puso en suspensión en metanol/HCl, se agitó, se filtró y se secó. Rendimiento, 78%; p.f.: 272,7,273,3°C; TLC (85/25/2/1 de cloroformo/metanol/agua/amoníaco) R_f 0,45; anal. element. C₁₈H₁₄N₂O₄.HCl; teórico C: 60,25 H: 4,21 N: 7,80; encontrado C: 58,08 H: 4,35 N: 7,79; IR (KBr): 3423, 3000, 1611, 1502, 1228; ¹H-RMN (d₆-DMSO): 9,7 (s ancho, 1H), 9,1 (s ancho, 1H), 8,7 (s ancho, 1H), 7,93 (d, 2H); 7,75 (m, 3H); 7,15 (m, 2H); 7,05 (d, 1H); 6,18 (s, 2H); 2,37 (s, 3H).

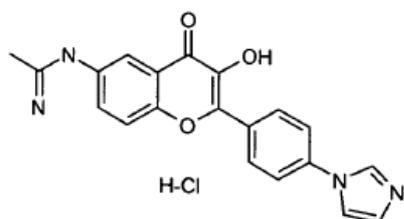
35 **4b) 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-6-amino-4H-1-benzopiran-4-ona**

40 A una suspensión de 2-O-([1,3]dioxol-5-benzoato)-5-acetamido-acetofenona 21 g (62,1 mmol) en piridina (60 ml) se añadieron 8,7 g de KOH (0,155 moles) y la mezcla se agitó durante 3 horas a 50°C y durante 18 horas a t.a. Se añadió HCl 2N (300 ml) y H₂SO₄ concentrado (2,1 ml). La mezcla se agitó bajo reflujo durante 4 horas y seguidamente se agitó a t.a. durante 16 horas. Se añadió etil-éter, el precipitado se recogió y se lavó con etil-éter. El sólido se disolvió en etanol (solución al 80% en agua (60 ml), se añadió H₂SO₄ al 30% (9 ml) y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, el sólido se filtró, se lavó con etanol y seguidamente se puso en suspensión en NaHCO₃, 1% en agua, se filtró, se lavó con agua. Rendimiento: 2,5%; TLC 9/1 de cloroformo/acetato de etilo) R_f: 0,31, anal. element. C₁₆H₁₁NO₄; teórico: C: 68,30 H: 3,94 N: 4,98; encontrado C: 66,40 H: 4,06 N: 4,89.

45 **4c) 2-O-([1,3]dioxol-5-benzoato)-5-acetamido-acetofenona**

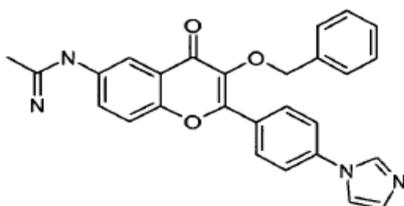
50 A una suspensión de 2-hidroxi-5-acetamido-acetofenona, 12 g (0,062 moles) en THF (250 ml) se añadieron TEA (0,81 moles) cloruro de piperonilo (0,54 moles) y DMAP (0,03 moles) y la mezcla se agitó durante 24 horas a t.a. El disolvente se evaporó, se añadió agua, el precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó. Rendimiento casi cuantitativo. TLC (9/1 de cloroformo/acetato de etilo) R_f: 0,80.

Ejemplo 5: hidrocloreto de 2-[(4-(imidazol-1-il)fenil)-3-hidroxi-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona



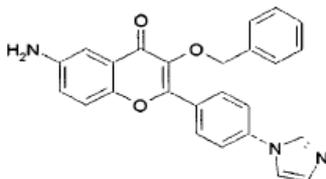
Se puso en suspensión 2-[(4-(imidazol-1-il)-fenil]-3-benciloxi-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona (1,6 g; 3,34 mmol) en metanol (100 ml), se añadieron 3 ml de MeOH saturado con HCl a la mezcla de reacción y seguidamente se añadió 10% de Pd/C (160 mg). La mezcla de reacción se bajó bajo burbujeo de hidrógeno durante 4 horas, seguidamente el catalizador se separó por filtración. El disolvente se separó y el sólido restante se puso en suspensión en dietil-éter y seguidamente se filtró. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, rendimiento: 75%; p.f 311,7-312,1°C; anal. element.: C₂₀H₁₆N₄O₃.HCl, teórico: C: 55,44, H: 4,19, N: 12,93, Encontrado: C: 56,09, H: 4,34, N: 13,22; TLC (8/2 cloroformo/metanol) Rf: 0,11,; IR (KBr): 2996, 2871, 1568, 1592 cm⁻¹; ¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,89 (s, 1H); 10,27 (s, 1H); 9,81 (s, 1H) 9,71 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 8,50 (d, 2H); 8,4 (d, 1H); 8,01 (m, 4H); 7,93 (d, 1H); 7,77 (dd, 1H); 2,58 (d, 2H); 1,28 (m, 1H); MS (EI) 401 (M+ 1).

5b) 2-[(4-(imidazol-1-il)-fenil]-3-benciloxi-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona



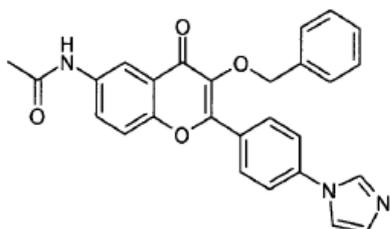
Se puso en suspensión 2-[(4-(imidazol-1-il)-fenil]-3-benciloxi-6-amino-4H-1-benzopiran-4-ona (3 g; 6,22 mmol) en acetonitrilo (50 ml) y se enfrió a 0°C. Se hizo burbujear HCl en la solución hasta saturarla. Seguidamente la reacción se agitó durante 4 horas a t.a. y tras completarse, se añadió H₂O (20 ml) y el acetonitrilo se separó bajo vacío. La solución seguidamente se llevó pH=9 con NaOH 2N, el precipitado se separó por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro. Rendimiento: 73%. TLC: (9/1 de cloroformo/metanol) Rf: 0,6.

5c) 2-[(4-(imidazol-1-il)-fenil]-3-benciloxi-6-amino-4H-1-benzopiran-4-ona



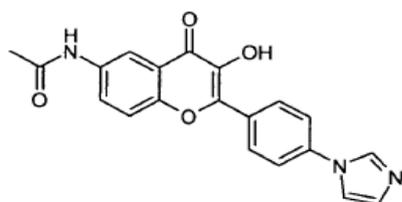
Se puso en suspensión 2-[(4-(imidazol-1-il)-fenil]-3-benciloxi-6-acetamido-4H-1-benzopiran-4-ona (7 g; 15,5 mmol) en etanol (250 ml), se añadió HCl 4N (16 ml; 62 mmol) y la mezcla se llevó a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar, la reacción se concentró y el precipitado se separó por filtración. El producto en bruto se puso en suspensión en diisopropil-éter, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro. ¹H-RMN (d₆-DMSO): 9,91 (s, 1H); 8,44 (d, 1H); 8,22 (d, 2H); 7,90 (d, 3H); 7,78 (d, 2H); 7,33 (d, 1H); 7,32 (m, 6H); 5,16 (s, 2H); MS (EI) 410 (M+1), 319 (M-91).

5d) 2-[(4-(imidazol-1-il)-fenil]-3-benciloxi-6-acetamido-4H-1-benzopiran-4-ona



Se disolvió 2-[(4-(imidazol-1-il)-fenil]-3-hidroxi-6-acetamido-4H-1-benzopiran-4-ona (10 g; 25,14 mmol) en acetona seca (300 ml). Se añadieron bromuro de bencilo de (3,6 ml; 30,16 mmol) y se añadió K₂CO₃ anhidro (5,9 g; 42,7 mmol) y la mezcla se llevó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, la reacción se inactivó con H₂O y el precipitado se filtró. Una suspensión de esto último con diisopropil-éter proporcionó el compuesto de título en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 92%; ¹H-RMN (d₆-DMSO): 10,32 (s, 1H); 8,43 (s, 2H); 8,14 (d, 2H); 7,88 (m, 4H); 7,78 (d, 2H); 7,32 (m, 5H); 7,16 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 5,1 (s, 2H); 2,1 (s, 3H).

5e) 2-[(4-(imidazol-1-il)-fenil]-3-hidroxi-6-acetamido-4H-1-benzopiran-4-ona



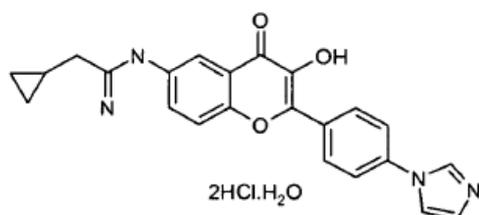
10

Se disolvió 2-hidroxi-4-acetamido acetofenona (6 g; 31,06 mmol) en etanol (100 ml), seguidamente se añadieron NaOH (6,2 g; 0,15 mmol) y 4-imidazoil-benzaldehído (9,6 g; 55,9 mmol) (preparado según J.Med.Chem., 1993,36(20), 2964-72) y la mezcla resultante se agitó durante 24 horas t.a. La reacción se eluyó con MeOH (100 ml) y seguidamente se añadieron H₂O₂ (15 ml) seguido de H₂O (15 ml). Después de 3 horas, el sólido amarillo se filtró, se puso en suspensión en HCl 3 N y se agitó durante 1 hora a t.a. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, rendimiento: 77%; ¹H-RMN (d₆-DMSO): 10,36 (s, 1H); 9,80 (s, 1H); 8,91 (s, 1H); 8,46 (d, 1H); 8,38 (d, 2H); 8,0 (s, 1H); 7,94 (d, 3H) 7,76 (d, 1H); 7,45 (s, 1H); 2,1 (s, 3H); MS (EI) 362 (M+1).

15

20

Ejemplo 6: monohidrato de hidrocloreto de 2-[(4-(imidazol-1-il)fenil]-3-hidroxi-6-[(1-iminoetil-2-ciclopropil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona

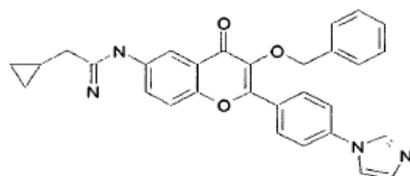


25

Preparado a partir de 2-[(4-(imidazol-1-il)-fenil]-3-benciloxi-6-[(1-iminoetil-2-ciclopropil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona análogamente al ejemplo 5. Sólido amarillo. Rendimiento: 97%; p.f.: 249,1-251,1°C anal. element.: C₂₃H₂₀N₄O₃·2HCl·H₂O, teórico C: 56,26, H: 4,29, N: 11,40, Encontrado: C: 54,26, H: 4,53, N: 10,78, IR (KBr): 2996, 2871, 1568, 1592 cm⁻¹ ¹H-RMN (d₆-DMSO): 8,81 (s, 1H); 8,50 (d, 2H); 8,4 (d, 1H); 8,01 (m, 4H); 7,93 (d, 1H); 7,77 (dd, 1H); 2,58 (d, 2H); 1,28 (m, 1H); 0,6 (m, 1H); 0,4 (m, 1H); MS (EI) 401 (M+1).

30

6b) 2-[(4-(imidazol-1-il)fenil]-3-benciloxi-6-[(1-iminoetil-2-ciclopropil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona

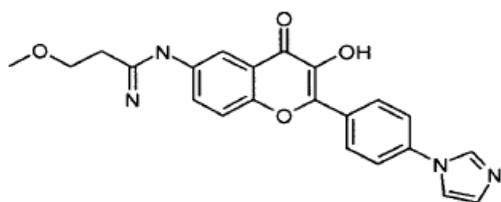


35

Preparado análogamente al ejemplo 5b) con la excepción de que se usó ciclopropil-acetonitrilo en lugar de acetonitrilo. Sólido amarillo. Rendimiento 79%. TLC: (9,1 de cloroformo/metanol) R_f: 0,48.

Ejemplo 7: 2-[(4-(imidazol-1-il)fenil]-3-hidroxi-6-[(1-iminopropil-3-metoxi)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona

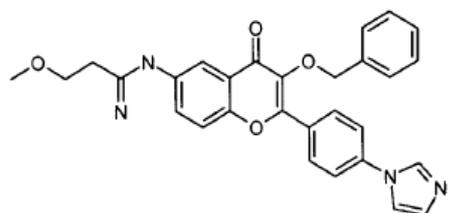
40



Preparado análogamente al ejemplo 5. Rendimiento: 76%. ¹H-RMN (d₄-CD₃OD): 8,64 (s, 1H); 7,81 (d, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,16 (d, 4H); 6,98 (d, 1H); 6,93 (d, 1H); 3,07 (t, 2H); 2,68 (s, 3H); 2,17 (t, 2H). MS (EI) 405 (M+1).

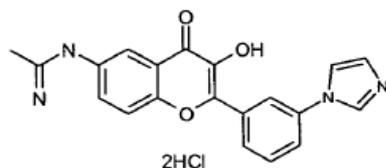
5

2-[(4-(imidazol-1il)fenil)-3-benciloxi-6-[(1-iminopropil-3-metoxi)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona



10 Preparado análogamente al ejemplo 5b) con la excepción de que se usó 3-metoxipropionitrilo en lugar de acetonitrilo. Sólido amarillo. Rendimiento 50%. TLC (9/1 de cloroformo/metanol) Rf: 0,18.

Ejemplo 8: dihidrocloruro de 2-[(3-(imidazol-1il)fenil)-3-hidroxi-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona



15

Preparado análogamente al ejemplo 5, partiendo de dihidrocloruro de 2-[(3-(imidazol-1-il)-fenil]-3-benciloxi-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona. Rendimiento: 90%; p.f.: 281,0-281,5°C. TLC (80/20/2 de cloroformo/metanol/amoníaco) Rf: 0,32; anal. element.: C₂₀H₁₆N₄O₃·2HCl, teórico C: 55,44, H: 4,19, N: 12,93, Encontrado: C: 53,05, H: 4,34, N: 12,18, ¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,83 (s ancho, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,75 (m, 2H), 8,73 (s ancho, 1H), 8,46 (m, 2H), 8,38 (m, 1H), 8,07-7,75 (m, 6H), 2,41 (s, 3H).

20

Dihidrocloruro de 2-[(3-(imidazol-1il)fenil)-3-benciloxi-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona

25 Preparado análogamente al ejemplo 5b) partiendo de dihidrocloruro de 2-[(3-(imidazol-1-il)-fenil]-3-benciloxi-6-amino-4H-1-benzopiran-4-ona. Rendimiento: 55%; Rf (80/10/1 cloroformo/metanol/amoníaco): 0,27; ¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,70 (s ancho, 1H), 9,69 (s ancho, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,75 (s ancho, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,17-8,08 (m, 3H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,85-7,75 (m, 3H), 7,46 (s ancho, 1H), 7,32-7,21 (m, 5H), 6,96 (s ancho, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

30

Dihidrocloruro de 2-[(3-(imidazol-1-il)-fenil)-3-benciloxi-6-amino-4H-1-benzopiran-4-ona

Preparado análogamente al ejemplo 5c) partiendo de 2-[(3-(imidazol-1-il)-fenil)-3-benciloxi-6-acetamido-4H-1-benzopiran-4-ona. Rendimiento: 74%, TLC (90/10/1 cloroformo/metanol/amoníaco) Rf: 0,55; ¹H-RMN (d₆-DMSO): 9,66 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,35-7,2 (m, 6H), 5,16 (s, 2H).

35

2-[(3-(imidazol-1-il)-fenil)-3-benciloxi-6-acetamido-4H-1-benzopiran-4-ona

40 Preparado análogamente al ejemplo 5d), partiendo de 2-[(3-(imidazol-1-il)-fenil)-3-hidroxi-6-acetamido-4H-1-benzopiran-4-ona. Rendimiento: 55%; TLC (85/15 cloroformo/metanol) Rf: 0,64; ¹H-RMN (d₆-DMSO): 10,28 (s ancho, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,23-8,16 (m, 2H), 8,04-7,9 (m, 2H), 7,85-7,65 (m, 4H), 7,27 (m, 4H), 7,14 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,12 (s, 3H).

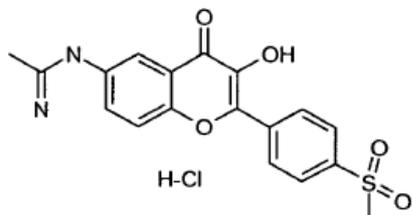
2-[(3-(imidazol-1-il)-fenil)-3-hidroxi-6-acetamido-4H-1-benzopiran-4-ona

45

Preparado análogamente al ejemplo 5e), con la excepción de que se usó NaHCO₃ acuoso al hidrocloreuro obtenido y

la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó y se trituró el metanol. Rendimiento: 10%; ¹H-RMN (d₆-DMSO): 10,29 (s ancho, 1H), 9,84 (s ancho, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,35 (m, 2H), 8,24 (dd, 1H), 7,95-7,68 (m, 5H), 7,17 (m, 1H), 2,07 (s, 3H).

5 **Ejemplo 9: hidrocloreto de 2-(4-metansulfonilfenil)-3-hidroxi-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzo-piran-4-ona**



10 Se puso en suspensión 2-(4-metansulfonilfenil)-3-benciloxi-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona (0,19 g; 0,41 mmol) en acetonitrilo (40 ml) y se enfrió a 0°C. Se hizo burbujear HCl en la solución tras saturarla. La reacción seguidamente se agitó a 24 horas a t.a. Tras completarse, se añadió H₂O (20 ml) y el acetonitrilo se separó bajo vacío. Seguidamente la solución se llevó a pH=9 con NaOH 2N. La solución se concentró y el precipitado se separó por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 35%.

15 H: 4,19, N: 6,85, Encontrado: C: 51,09, H: 4,08, N: 5,81. ¹H-RMN (d₄-CD₃OD): 8,57 (d, 2H); 8,12 (dd, 3H); 7,90 (d, 1H); 7,72 (dd, 1H); 3,18 (s, 3H); 2,17 (s, 3H).

2-(4-metansulfonilfenil)-3-benciloxi-6-amino-4H-1-benzopiran-4-ona

20 Preparado análogamente al ejemplo 5c). Rendimiento: 99 %. ¹H-RMN (d₆-DMSO): 8,15 (d, 2H); 8,04 (d, 2H); 7,34-7,25 (m, 7H); 5,12 (s, 2H); 3,3 (s, 3H). TLC (9/1 cloroformo/metanol) Rf: 0,7.

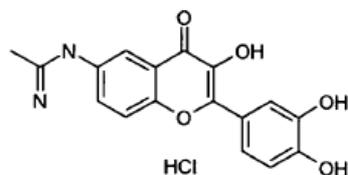
2-(4-metansulfonilfenil)-3-benciloxi-6-acetamido-4H-1-benzopiran-4-ona

25 Preparado análogamente al ejemplo 5d). Aceite amarillo claro. Rendimiento: 23%. TLC(9/1 de cloroformo/acetato de etilo) Rf: 0,25.

2-(4-metansulfonilfenil)-3-hidroxi-6-acetamido-4H-1-benzopiran-4-ona

30 Preparado análogamente al ejemplo 5e). Sólido blanco. Rendimiento: 20 %. ¹H-RMN (d₆-DMSO): 10,29 (s, 1H); 10,08 (s, 1H); 8,45 (dd, 3H); 8,11 (d, 2H); 7,94 (d, 1H); 7,76 (d, 1H); 3,29 (s, 3H); 2,1 (s, 3H). TLC (9/1 cloroformo/metanol) Rf: 0,65.

35 **Ejemplo 10: hidrocloreto de 2-(3,4-dihidroxiifenil)-3-hidroxi-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona**



40 Preparado análogamente al ejemplo 5, pero el compuesto del título se purificó mediante suspensión mediante diisopropil-éter. Sólido amarillo. Rendimiento 25%; m.p: 310,1-310,9°C ¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,53 (s ancho, 1H); 9,72 (s, 1H); 9,55 (s, 1H); 9,36 (s, 1H); 8,64 (s, 1H); 8,01 (d, 1H), 7,90 (d, 2H); 7,78 (d 1H); 7,35 (d, 2H); 7,65 (dt, 2H); 6,93 (d, 1H); 3,35 (s, 3H).

b) 2-(3,4-dibenciloxifenil)-3-hidroxi-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona

45 Se puso en suspensión 2-(3,4-dibenciloxifenil)-3-hidroxi-6-amino-4H-1-benzopiran-4-ona (1,9 g; 3,78 mmol) en acetonitrilo (40 ml) y se enfrió a 0°C. Se hizo burbujear HCl en la solución hasta saturarla. Seguidamente la reacción se agitó durante 5 días a t.a. Tras completarse, se añadió H₂O (20 ml) y el acetonitrilo se separó bajo vacío. El precipitado se separó por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro. Rendimiento: 92 %. TLC (9/1 cloroformo/metanol) Rf: 0,2, ¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,61 (s ancho, 1H); 9,62 (s, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,01 (d, 1H), 7,90 (d, 2H); 7,78 (d 1H); 7,35 (d, 2H); 7,65 (dt, 2H); 6,93 (d, 1H); 3,35 (s, 3H).

50

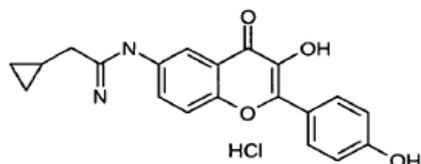
c) 2-(3,4-dibenciloxifenil)-3-hidroxi-6-amino-4H-1-benzopiran-4-ona

Preparado análogamente al ejemplo 5c). Sólido verde claro. Rendimiento: 84 %. $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): 9,61 (s, 1H); 7,91-7,83 (m, 2H); 7,69-7,24 (m, 16H); 5,26 (s, 2H); 5,22 (s, 2H). MS (EI) 466 (M+1).

d) N2-(3,4-dibenciloxifenil)-3-hidroxi-6-amino-4H-1-benzopiran-4-ona

5 Preparado análogamente al ejemplo 5d) pero usando 3,4 dibenciloxi-benzaldehído. Sólido amarillo claro. Rendimiento: 2,5 g (10%). $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): 10,26 (s ancho, 1H); 9,46 (s ancho, 1H); 8,41 (d, 1H); 7,92-7,84 (m, 4H); 7,74-7,24 (m, 15H); 5,25 (s, 2H), 5,22 (s, 2H); 2,1 (s, 3H).

10 **Ejemplo 11: hidrocloreto de 2-(4-hidroxifenil-3-hidroxi-6-[(1-iminoetil-2-ciclopropil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona**



15 Preparado análogamente al ejemplo 5, partiendo de hidrocloreto de 2-(4-hidroxifenil-3-benciloxi-6-[(1-iminoetil-2-ciclopropil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona. Rendimiento: 90%; p.f. 281,0-281,5°C. TLC (85/25/2/1 de cloroformo/metanol/agua/amoniaco) Rf: 0,47; anal. element.: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\cdot\text{HCl}$, teórico C: 62,10, H: 4,95, N: 7,24, Encontrado: C: 58,35, H: 5,12, N: 6,85, IR (KBr): 3327, 3114, 3066, 1676, 1599, 1553, 1486, 1274 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): 10,25 (s ancho, 1H), 9,58 (s ancho, 2H), 8,15 (d, 2H), 8,1-7,9 (m, 2H), 7,7 (dd, 1H); 6,98 (d, 2H); 1,26 (m, 1H), 0,7-0,4 (m, 4H).

b) hidrocloreto de 2-(4-hidroxifenil-3-benciloxi-6-[(1-iminoetil-2-ciclopropil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona

25 Preparado análogamente al ejemplo 5b), partiendo de hidrocloreto de 2-(4-hidroxifenil-3-benciloxi-6-amino-4H-1-benzopiran-4-ona, pero el producto se purificó mediante suspensión en metanol. Rendimiento: 50%; TLC (9/1 de cloroformo/metanol) Rf: 0,30.

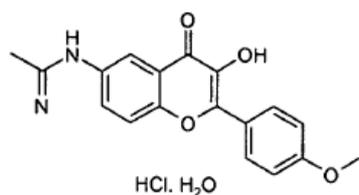
c) hidrocloreto de 2-(4-hidroxifenil)-3-benciloxi-6-amino-4H-1-benzopiran-4-ona

30 Preparado análogamente al ejemplo 5c), partiendo de 2-(4-hidroxifenil)-3-benciloxi-6-acetamido-4H-1-benzopiran-4-ona. Rendimiento: 83%; TLC (9/1 de cloroformo/metanol) Rf: 0,71 anal. element. $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}$; teórico C: 71,68 H: 4,98 N: 2,88; encontrado C: 71,35 H: 4,76 N: 3,03; $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): 8,02 (d, 2H), 7,8-7,7 (m, 2H), 7,55-7,25 (m, 11H), 7,18 (d, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,08 (s, 2H).

35 d) 2-(4-hidroxifenil)-3-benciloxi-6-acetamido-4H-1-benzopiran-4-ona

Preparado análogamente al ejemplo 5d), partiendo de 2-(4-hidroxifenil)-3-hidroxi-6-acetamido-4H-1-benzopiran-4-ona. Rendimiento: 84%; Rf (9/1 cloroformo/metanol): 0,59, $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): 10,38 (s ancho, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,1-7,9 (m, 3H), 7,70 (d, 1H); 7,55-7,25 (m, 10H); 7,17 (d, 2H); 5,22 (s, 2H), 5,07 (s, 2H); 2,11 (s, 3H).

40 **Ejemplo 12: monohidrato de hidrocloreto de 2-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona**



45 Preparado análogamente al ejemplo 5, partiendo de 2-(4-metoxifenil)-3-benciloxi-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona. Rendimiento: 90%; p.f.: 260,1-261,1°C. Rf (85/25/2/1 de cloroformo/metanol/agua/amoniaco): 0,39; anal. element. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$; teórico C: 57,07 H: 5,06 N: 7,39; encontrado C: 55,80 H: 4,62 N: 7,70; $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): 11,7 (s ancho, 1H), 9,68 (m, 2H), 8,57 (s ancho, 1H), 8,23 (d, 2H), 7,98 (m, 2H); 7,72 (dd, 1H); 7,15 (d, 2H), 3,86 (s, 3H); 2,50 (s, 3H).

b) 2-(4-metoxifenil)-3-benciloxi-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona

Preparado análogamente al ejemplo 5b) partiendo de hidrocloreto de 2-(4-metoxifenil)-3-benciloxi-6-amino-4H-1-

benzopiran-4-ona. Rendimiento: 80%.

c) hidrocloreto de 2-(4-metoxifenil)-3-benciloxi-6-amino-4H-1-benzopiran-4-ona

- 5 Preparado análogamente al ejemplo 5c), partiendo de 2-(4-metoxifenil)-3-benciloxi-6-acetamido-4H-1-benzopiran-4-ona. Rendimiento 54%; TLC (9/1 de cloroformo/metanol) Rf: 0,60 anal. element. $C_{23}H_{29}NO_4 \cdot HCl$; teórico C: 67,40 H: 4,92 N: 3,42; encontrado C: 64,24 H: 4,73 N: 3,20; IR (KBr): 3433, 2833, 2592, 1629, 1498, 1167 cm^{-1} , 1H -RMN (d_6 -DMSO): 8,0 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,37-7,22 (m, 5H), 7,10 (m, 2H).

10 d) 2-(4-metoxifenil)-3-benciloxi-6-acetamido-4H-1-benzopiran-4-ona

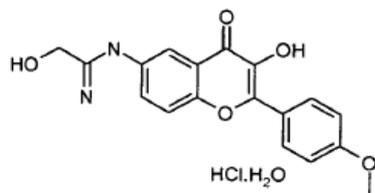
Preparado análogamente al ejemplo 5d), partiendo de 2-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-6-acetamido-4H-1-benzopiran-4-ona. Rendimiento 95%; TLC (9/1 cloroformo/metanol) Rf: 0,51; 1H -RMN (d_6 -DMSO): 10,31 (s ancho, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,02 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,1 (l(d, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,86 (s, H), 2,11 (s, 3H).

15

e) 2-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-6-acetamido-4H-1-benzopiran-4-ona

Preparado análogamente al ejemplo 5e. Rendimiento 80%.

20 **Ejemplo 13: monohidrato de hidrocloreto de 2-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-6-[(1-iminoetil-2-hidroxi)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona**



- 25 Preparado análogamente al ejemplo 5, partiendo de 2-(4-metoxifenil)-3-benciloxi-6-[(1-iminoetil-2-hidroxi)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona. Rendimiento 37%; TLC (85/25/2/1 de cloroformo/metanol/agua/amoníaco) Rf: 0,33; anal. element. $C_{19}H_{18}N_2O_5 \cdot HCl \cdot H_2O$; teórico C: 55,82 H: 5,18 N: 6,85; encontrado C: 53,22 H: 4,73 N: 6,85; 1H -RMN (d_6 -DMSO): 11,6 (s ancho, 1H), 9,7 (s ancho, 1H), 8,8 (s ancho, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,0 (m, 2H); 7,70 (dd, 1H); 7,16 (d, 2H), 3,87 (s, 3H); 2,77 (m, 2H).

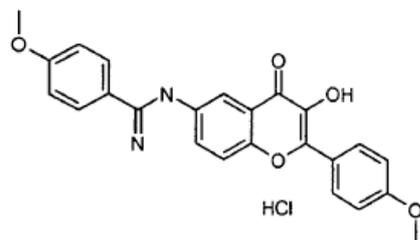
30

b) 2-(4-metoxifenil)-3-benciloxi-6-[(1-iminoetil-2-hidroxi)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona

Una suspensión de hidrocloreto de 2-(4-metoxifenil)-3-benciloxi-6-amino-4H-1-benzopiran-4-ona (0,036 moles) en hidroxiacetonitrilo (20 ml) se saturó con HCl gaseoso y la mezcla se agitó durante 3 día a t.a. Se añadió isopropil-éter-acetato de etilo y el sólido se separó por filtración. Rendimiento: 15%.

35

Ejemplo 14: hidrocloreto de N-[2-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-4H-1-benzopiran-4-ona-6-il]-4-metoxibenceno-carboximidamida



40

Preparado análogamente al ejemplo 5, partiendo hidrocloreto de N-[2-(4-metoxifenil)-3-benciloxi-4H-1-benzopiran-4-ona-6-il]-4-metoxibenceno-carboximidamida. Rendimiento 77%; TLC (85/25/2/1 de cloroformo/metanol/agua/amoníaco) Rf: 0,71; anal. element. $C_{24}H_{20}N_2O_5 \cdot HCl$; teórico C: 58,91 H: 4,53 N: 6,72; encontrado C: 58,49 H: 5,62 N: 7,24; IR (KBr): 3388, 3166, 1646, 1605, 1251, 1180 cm^{-1} ; 1H -RMN (d_6 -DMSO): 11,39 (s ancho, 1H), 9,72 (s ancho, 1H), 9,0 (s ancho, 1H), 8,2 (m, 1H), 8,0-7,8 (m, 5H); 7,2-6,9 (m, 5H); 3,92-3,81 (m, 6H).

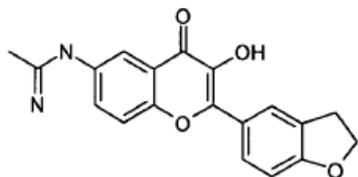
45

b) Hidrocloreto de 2-(4-metoxifenil)-3-benciloxi-6-[(1-iminoetil-2-hidroxi)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona

- 50 Una suspensión de hidrocloreto de 2-(4-metoxifenil)-3-benciloxi-6-amino-4H-1-benzopiran-4-ona (2,44 mmol) y 4-metoxi-benzonitrilo (24,4 mmol) en dioxano (100 ml) se saturó con HCl gaseoso y la mezcla se agitó durante 16

horas a t.a. El disolvente se evaporó y el sólido resultante se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 15: hidrocloreto de 2-(dihidrobencofuran-5-il)-3-hidroxi-6-[(1-iminoetilamino]-4H-1-benzopirán-4-ona



5

Preparado análogamente al ejemplo 5b partiendo de hidrocloreto de 2-(dihidrobencofuran-5-il)-3-hidroxi-6-amino-4H-1-benzopirán-4-ona. Rendimiento 54%; p.f. 291,0-292,0°C; TLC (85/25/2/ de cloroformo/metanol/agua/amoníaco) Rf: 0,34; anal. element. C₁₉H₁₆N₂O₄.HCl, teórico C: 61,21, H: 4,60, N: 7,51, Encontrado: C: 59,33, H: 4,61, N: 6,99, ¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,75 (s ancho, 1H), 9,68 (s ancho, 2H), 8,6 (s ancho, 1H), 8,17-7,90 (m, 4H); 7,70 (dd, 1H); 4,65 (t, 2H); 3,31 (t, 2H); 2,40 (s, 3H). MS (EI) 337 (M+1).

10

b) hidrocloreto de 2-(dihidrobencofuran-5-il)-3-hidroxi-6-amino-4H-1-benzopirán-4-ona

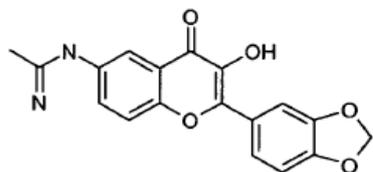
15 Preparado análogamente al ejemplo 5c), partiendo de 2-(dihidrobencofuran-5-il)-3-hidroxi-6-acetamido-4H-1-benzopirán-4-ona. Rendimiento: 59%; TLC (9/1 acetato de etilo/metanol) Rf: 0,72; IR (KBr): 3444, 3232, 1607, 1546, 1492, 1297 cm⁻¹; ¹H-RMN (d₆-DMSO): 9,13 (s ancho, 1H), 8,10-7,97 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (dd, 5H); 6,95 (d, 1H); 4,63 (t, 2H), 3,27 (t, 2H).

20 c) 2-(dihidrobencofuran-5-il)-3-hidroxi-6-acetamido-4H-1-benzopirán-4-ona

Preparado análogamente al ejemplo 5d). Rendimiento 72%; TLC (9/1 Etil acetato/metanol) Rf: 0,68; IR (KBr): 3371, 1671, 1577, 1493 cm⁻¹; ¹H-RMN (d₆-DMSO): 10,24 (s ancho, 1H), 9,3 (s ancho, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,11-7,8 (m, 3H), 7,7 (d, 1H), 6,94 (d, 1H); 4,63 (t, 2H); 3,30 (m, 2H), 2,1 (s, 3H).

25

Ejemplo 16: hidrocloreto de 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-hidroxi-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzo-pirán-4-ona



30 Preparado análogamente al ejemplo 5b) partiendo de 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-hidroxi-6-amino-4H-1-benzopirán-4-ona. Rendimiento: 27%; p.f.: 262,3-262,9°C. TLC(5/2/2 de butanol/ácido acético/agua) Rf: 0,45. Anal. element. C₁₈H₁₄N₂O₅.HCl, teórico C: 57,68, H: 4,03, N: 7,47, Encontrado: C: 58,32, H: 4,53, N: 7,17, ¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,65 (s ancho, 1H), 9,82-9,64 (m, 2H), 8,66 (s ancho, 1H), 8,02-7,73 (m, 5H); 7,16 (m, 2H); 6,16 (s, 2H); 2,5 (s, 3H).

35 b) 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-hidroxi-6-amino-4H-1-benzopirán-4-ona

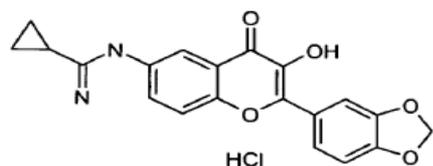
Preparado análogamente al ejemplo 5c), partiendo de 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-hidroxi-6-acetamido-4H-1-benzopirán-4-ona, la purificación del producto del título se consiguió poniendo en suspensión el producto en bruto en amoníaco acuoso, lavando con agua y secando. Rendimiento: 76%; TLC (5/2/2 de butanol/ácido acético/agua) Rf: 0,81; ¹H-RMN (d₆-DMSO): 9,21 (s ancho, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,13-6,90 (m, 3H), 6,14 (s, 2H); 5,46 (s, 2H).

40

c) 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-hidroxi-6-acetamido-4H-1-benzopirán-4-ona

45 Preparado análogamente al ejemplo 5d). Rendimiento 60%; TLC (9/1 de cloroformo/metanol) Rf: 0,15.

Ejemplo 17: hidrocloreto de 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-hidroxi-6-[(1-iminoetil-2-ciclopropil)amino]-4H-1-benzopirán-4-ona



50

Preparado análogamente al ejemplo 5, partiendo de hidrocloreto de 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-benciloxi-6-[(1-iminoetil-2-ciclopropil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona. Rendimiento: 20%; TLC (85/25/2/1 de cloroformo/metanol/agua/amoníaco) Rf: 0,49; anal. element. $C_{20}H_{16}N_2O_5 \cdot HCl$, teórico: C: 60,80, H: 4,62, N: 6,75, Encontrado: C: 60,34, H: 4,30, N: 6,44, 1H -RMN (d_6 -DMSO): 11,7 (s ancho, 1H), 9,8-9,6 (m, 2H), 8,7 (s ancho, 1H), 8,0-7,96 (m, 2H), 7,9 (dd, 1H); 7,81 (d, 1H); 7,78 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,16 (s, 2H), 2,57 (m, 2H), 1,26 (m, 1H), 0,60 (m, 2H), 0,44 (m, 2H).

b) Hidrocloreto de 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-benciloxi-6-[(1-iminoetil-2-ciclopropil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona

Preparado análogamente al ejemplo 5b), partiendo de hidrocloreto de 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-benciloxi-6-amino-4H-1-benzopiran-4-ona. Rendimiento: 10%. TLC (85/25/2/1 cloroformo/metanol/ agua/amoníaco) Rf: 0, 64

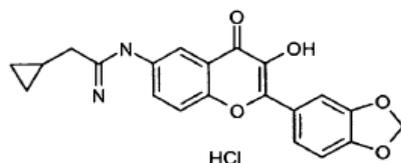
c) Hidrocloreto de 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-benciloxi-6-amino-4H-1-benzopiran-4-ona

Preparado análogamente al ejemplo 5c), partiendo de 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-bencil-oxi-6-acetamido-4H-1-benzopiran-4-ona, pero la purificación se llevó a cabo poniendo en suspensión el producto en bruto en amoníaco acuoso, filtrando y lavando con agua y seguidamente con metanol. Rendimiento 60%; TLC (9/1 cloroformo/metanol) Rf: 0,51; 1H -RMN (d_6 -DMSO): 7,57 (dd, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,37-7,28 (m, 5H), 7,16-7,04 (m, 3H), 6,13 (s, 2H); 5,53 (s ancho, 2H), 5,05 (s, 2H).

d) 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-benciloxi-6-acetamido-4H-1-benzopiran-4-ona

Preparado análogamente al ejemplo 5d), partiendo de 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-hidroxi-6-acetamido-4H-1-benzopiran-4-ona. Rendimiento 85%; TLC (9/1 cloroformo/metanol) Rf: 0,57.

Ejemplo 18: 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-hidroxi-6-[(1-iminoetil-2-ciclopropilmetil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona

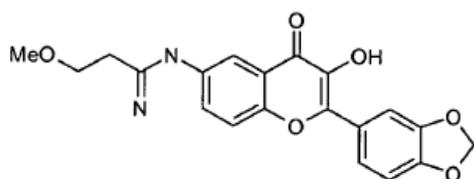


Preparado análogamente al ejemplo 5, partiendo de 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-benciloxi-6-[(1-iminoetil-2-ciclopropilmetil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona., con la excepción de que la reacción se llevó a cabo sin HCl. Rendimiento: 25%; TLC (85/25/2/1 de cloroformo/metanol/agua/amoníaco) Rf: 0,33; anal. element. $C_{21}H_{18}N_2O_5 \cdot HCl$, teórico: C: 57,35 H: 4,57 N: 6,69; encontrado C: 56,34 H: 4,5 N: 6,03 1H -RMN (d_6 -DMSO): 11,4 (s ancho, 1H), 9,83 (s ancho, 1H), 9,5 (s ancho, 1H), 8,75 (s ancho, 1H), 8,01-7,87 (m, 4H), 7,75 (dd, 1H); 7,16 (d, 1H); 6,17 (s, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,87 (t, 2H).

b) 1-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-benciloxi-6-[(1-iminoetil-1-ciclopropilmetil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona

Preparado análogamente al ejemplo 5b), partiendo de 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-bencil-oxi-6-amino-4H-1-benzopiran-4-ona, pero el hidrocloreto obtenido se trató con NaOH acuoso, el producto se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó para proporcionar el producto del título. Rendimiento: 15% TLC (85/25/2/1 cloroformo/metanol/agua/amoníaco) Rf: 0,55

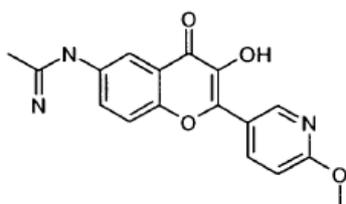
Ejemplo 19: hidrocloreto de 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-hidroxi-6-[(1-iminopropil-3-metoxi)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona



Preparado análogamente al ejemplo 5, partiendo de 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-benciloxi-6-[(1-iminopropil-3-metoxi)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona. Rendimiento: 40%; p.f.: 188,5-190,0°C; TLC (85/25/2/1 de cloroformo/metanol/agua/amoníaco) Rf: 0,54; anal. element. $C_{20}H_{18}N_2O_6 \cdot HCl$; teórico C: 57,35 H: 4,57 N: 6,69; encontrado C: 56,34 H: 4,5 N: 6,03 1H -RMN (d_6 -DMSO): 11,4 (s ancho, 1H), 9,83 (s ancho, 1H), 9,5 (s ancho, 1H), 8,75 (s ancho, 1H), 8,01-7,87 (m, 4H), 7,75 (dd, 1H); 7,16 (d, 1H); 6,17 (s, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,87 (t, 2H).

b) 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-benciloxi-6-[(1-iminopropil-3-metoxi)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona

Preparado análogamente al ejemplo 5b), partiendo de cianuro de 6-amino-2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-benciloxi-4H-cromen-4-ona y cianuro de 3-metoxipropilo, pero el hidrocloreto obtenido se trató con NaOH acuoso, el producto se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó para proporcionar el producto del título. Rendimiento 20%. TLC (9/1 de cloroformo/metanol) Rf: 0,19.

Ejemplo 20: 2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-hidroxi-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzo-piran-4-ona

Preparado análogamente al ejemplo 5, partiendo de 2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-benciloxi-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona con la excepción de que la reacción se llevó a cabo sin HCl. Rendimiento: 68%; p.f.: 104,5-106,5 °C; TLC (85/25/2/1 cloroformo/metanol/agua/amoniaco) Rf 0,38; ¹H-RMN (d₆-DMSO): 9,01 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,38-7,19 (m, 2H), 7,04 (m, 1H); 6,4 (s ancho, 1H); 3,95 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).

b) 2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-benciloxi-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzopiran-4-ona

Preparado análogamente al ejemplo 5b), partiendo de 2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-bencil-oxi-6-amino-4H-1-benzopiran-4-ona, pero el hidrocloreto obtenido se trató con NaOH acuoso, el producto se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó para proporcionar el producto del título. Rendimiento: 43%; TLC (85/25/2/1 cloroformo/metanol/agua/amoniaco) Rf: 0,69; ¹H-RMN (d₆-DMSO): 8,81 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,4-7,1 (m, 6H); 6,97 (d, 1H); 6,39 (m, 1H); 5,11 (s, 2H), 3,94 (s, 3H); 1,99-1,75 (m, 3H).

c) 2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-benciloxi-6-amino-4H-1-benzopiran-4-ona

A una suspensión de 2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-benciloxi-6-(N-tercbutoxicarbonilamino)-4H-1-benzopiran-4-ona en DCM (90 ml) se añadió ácido trifluoroacético (30 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a t.a. y se concentró. Se añadió NaHCO₃ acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó y se concentró. El sólido se puso en suspensión en etil-éter, se filtró y se secó. Rendimiento: 78%; TLC (9/1 de cloroformo/metanol) Rf: 0,56.

d) 2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-benciloxi-6-(N-tercbutoxicarbonilamino)-4H-1-benzo-piran-4-ona

Preparado análogamente al ejemplo 5d), partiendo de 2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-hidroxi-6-(N-tercbutoxicarbonilamino)-4H-1-benzopiran-4-ona. Rendimiento: 74%; TLC (9/1 Cloroformo/metanol): Rf 0,89; ¹H-RMN (d₆-DMSO): 9,78 (s ancho, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H); 7,79 (dd, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,30 (m, 5H), 6,97 (d, 1H); 5,16 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

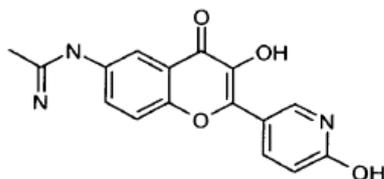
e) 2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-hidroxi-6-(N-ferfbutoxicarbonilamino)-4H-1-benzopiran-4-ona

Preparado análogamente al ejemplo 5e), (partiendo de 2-hidroxi-5-amino-N-BOC-acetofenona) con la excepción de que el tratamiento se llevó a cabo sin HCl. Rendimiento: 41%; ¹H-RMN (d₆-DMSO): 9,63 (s ancho, 1H), 9,17 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H); 7,66 (m, 2H); 6,95 (d, 1H); 3,92 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

f) 2-hidroxi-5-amino-N-BOC-acetofenona

A una suspensión de hidrocloreto de 2-hidroxi-5-amino-acetofenona (0,133 moles) en THF (450 ml) se añadió una solución de NaHCO₃ (0,332 moles) en agua (200 ml). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,2 moles) por partes a 0°C y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C y durante 16 horas a t.a. Se evaporó THF y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó y se concentró. El sólido obtenido se puso en suspensión en éter de petróleo, se filtró y se secó. Rendimiento: 90%; TLC(2/1 de éter de petróleo/acetato de etilo) Rf: 0,63, anal. element. C₁₃H₁₇NO₄; teórico C: 62,14 H: 6,82 N: 5,57; encontrado C: 61,6 H: 6,91 N: 5,30 ¹H-RMN (d₆-DMSO): 11,54 (s ancho, 1H), 9,28 (s ancho, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H); 6,9 (d, 1H); 2,59 (s, 3H); 1,48 (s, 9H).

Ejemplo 21: hidrocloreto de 2-(6-hidroxipiridin-3-il)-3-hidroxi-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzo-piran-4-ona



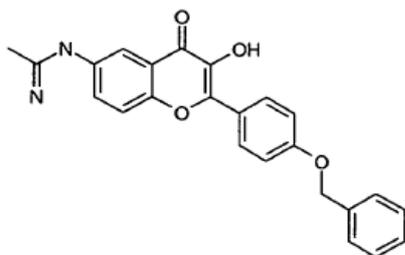
Preparado análogamente al ejemplo 5b), partiendo de hidrocloreto de 2-(6-hidroxipiridin-3-il)-3-hidroxi-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzopirán-4-ona. Rendimiento: 45%; p.f.: 284,5-286,0°C. TLC (5/2/2 de butanol/ácido acético/agua) Rf: 0,28 anal. element. C₁₆H₁₃N₃O₄.HCl; teórico C: 55,26 H: 4,06 N: 12,08; encontrado C: 54,58 H: 3,79 N: 11,76 ¹H-RMN (d₆-DMSO): 12,28 (s ancho, 1H), 11,68 (s ancho, 1H), 9,96 (s ancho, 1H), 9,65 (s ancho, 1H), 8,67 (s ancho, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,01-7,91 (m, 2H); 7,69 (dd, 1H); 6,55 (m, 1H), 2,39 (s, 3H). MS (EI): 312 (M+1).

10 b) hidrocloreto de 2-(6-hidroxipiridin-3-il)-3-benciloxi-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzopirán-4-ona

A una suspensión de 2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-benciloxi-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzopirán-4-ona (0,6 g) en etanol (30 ml) se añadió HCl 6N (2 ml). La mezcla se agitó bajo reflujo durante 30 horas, se enfrió y el hidrocloreto se separó por filtración. Rendimiento: 40%.

15

Ejemplo 22: hidrocloreto de 2-[(4-benciloxi-fenil]-3-hidroxi-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzopirán-4-ona



20 Preparado análogamente al ejemplo 5b), partiendo de hidrocloreto de 2-[(4-benciloxi-fenil]-3-hidroxi-6-[(1-iminoetil)amino]-4H-1-benzopirán-4-ona. Rendimiento: 70%; TLC (80/20/2 cloroformo/metanol/amoniaco) Rf: 0,71; MS (EI) 401 (M+1); IR (KBr): 3423, 3288, 3066, 1677, 1600, 1554, 1395, 1184 cm⁻¹; ¹H-RMN (d₆-DMSO): 8,29 (d, 2H), 8,1 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,5-7,3 (m, 4H); 7,17 (d, 2H), 5,18 (s, H), 2,46 (s, 3H).

25 b) hidrocloreto de 2-[(4-benciloxi-fenil]-3-hidroxi-6-amino-4H-1-benzopirán-4-ona

Preparado análogamente al ejemplo 5b), partiendo de 2-[(4-benciloxi-fenil]-3-hidroxi-6-acetamido-4H-1-benzopirán-4-ona. Rendimiento: 85%; TLC (9/1 de cloroformo/metanol) Rf: 0,76 anal. element. C₂₂H₁₇NO₄.HCl; teórico C: 66,75 H: 4,58 N: 3,54; encontrado C: 66,85 H: 4,22 N: 3,45; ¹H-RMN (d₆-DMSO): 8,20 (d, 2H), 7,8 (m, 2H), 7,65-7,35 (m, 6H), 7,22 (d, 2H), 5,22 (s, 2H).

30

c) 2-[(4-benciloxi-fenil]-3-hidroxi-6-acetamido-4H-1-benzopirán-4-ona

Preparado análogamente al ejemplo 5d. Rendimiento: 63%; TLC (9/1 cloroformo/metanol); ¹H-RMN (d₆-DMSO): 10,26 (s ancho, 1H), 9,43 (s ancho, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,90 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,6-7,3 (m, 5H), 7,22 (d, 2H), 5,20 (s, 2H), 2,10 (s, 3H).

35

EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

40 Las artritis (OA y RA) se caracterizan por una destrucción progresiva del cartílago. El agrecano se ha mostrado que es la diana molecular principal en esta patología ya que la destrucción temprana de este componente del cartílago provoca una serie de acontecimientos que dan lugar a la pérdida de la funcionalidad articular. La molécula de agrecano consiste en diversos dominios funcionales y estructurales entre los cuales el dominio globular G1 parece que desempeña una función crucial, ya que el dominio G1 se une a polímeros de ácido hialurónico, asegurando una
 45 conjunción estrecha entre las dos macromoléculas, proporcionando así uno de los principales puntos de cruce en la arquitectura compleja del cartílago. Se ha mostrado el modo en que la escisión proteolítica de agrecano entre dominios globulares G1 y G2 y, en particular en el enlace específico Glu³⁷³-Ala³⁷⁴ puede destruir la consistencia del retículo de agrecano-ácido hialurónico, y el modo en que los fragmentos de agrecano escindidos en este sitio pueden ser detectados en los fluidos sinoviales de pacientes con artritis. Han sido identificadas dos enzimas AMTS-
 50 4 y ADAMT-5, pertenecientes a la familia ADAMTS (Arner et al, J. Biol. Chem. 1999, 274, 10, 6594; Tortorella et al, Science, 1999, 284, 1664) como los responsables principales de la escisión de agrecano en el sitio crucial de enlace

Glu³⁷³Ala³⁷⁴. Consecuentemente, la inhibición de estas enzimas debe proporcionar una ventaja terapéutica para enfermedades como: osteoartritis, lesión de las articulaciones, artritis sorriática y artritis reumatoide.

Diversos miembros de la familia ADAMTS que incluyen ADAMTS-4 y ADAMTS-5 se ha encontrado que son sobre-
 expresados en líneas de células tumorales y estas enzimas pueden estar implicadas en el desplazamiento de
 células cancerígenas y la angiogénesis. Consecuentemente, la inhibición de estas enzimas podría prevenir la
 invasión del cáncer y el progreso del tumor y debe proporcionar una ventaja terapéutica para enfermedades como:
 tumores cerebrales, en particular glioblastoma, cáncer de colon mieloma múltiple o cáncer de mamas, cervical,
 próstata y pulmonar.

El efecto inhibitor sobre la actividad de ADAMTS-4 y ADAMTS-5 ejercida por los compuestos de fórmula (I) y sus
 sales y sorbatos farmacéuticamente aceptables ha sido valorado como se describe a continuación.

Se usó el ensayo de actividad de agrecanasa InviLISA (Invitak GmbH, Berlin) para seleccionar y caracterizar
 inhibidores de agrecanasa. El ensayo se llevó a cabo en dos etapas, según Will et al. (Will H, Dettloff M, Bendzko P,
 Svenshnikov P, A Quantitative Assay for aggrecanase Activity; 2005, Journal of Bio molecular Techniques, 16 (4),
 459-472). Un fragmento recombinante del dominio interglobular de agrecano humano (agrecano IGD; T₃₃₁G₄₅₈) es
 digerido en primer lugar con agrecanasa. La escisión proteolítica del sustrato libera un péptido de agrecano con la
 secuencia N-terminal ARGSVIL (ARGSVIL-péptido) que fue seguidamente cuantificada con dos anticuerpos anti-
 péptidos monoclonales (módulo ELISA). Para un cálculo preciso de producto, se realizaron concentraciones
 estándar de ARGSVIL-péptido en paralelo.

En detalles:

1) Proteolisis de agrecano-IGD mediante agrecanasa. Se incubó agrecano-IGD con agrecanasa 1 humana
 recombinante estándar (aminoácidos de ADAMTS-4 F₂₃₁-A₅₇₉ con etiqueta C-terminal) o agrecanasa 2 humana
 recombinante estándar (aminoácidos de ADAMTS-5 F₂₆₂-G₆₂₅ con etiqueta C-terminal) en ausencia (actividad
 enzimática total) o presencia (actividad enzimática modulada) de los inhibidores que iban a ser ensayados. Las
 enzimas fueron preincubadas con los inhibidores o la concentración apropiada de diluyente como testigo
 (concentración final de 0,25% en DMSO en la proteólisis) a 4°C durante 30 minutos antes de ensayar su actividad.
 Se añadieron 5 microlitros de mezcla de enzima-inhibidor al sustrato (concentración final 0,1 µM) en un volumen
 total de 100 µl y se incubó durante 15 minutos a 37°C. La reacción se terminó con tampón que contiene EDTA. Los
 inhibidores fueron ensayados a una concentración final de 10 µM y los compuestos que consiguieron un efecto
 inhibitor ≥ 50% fueron evaluados para el cálculo de la IC₅₀, en un intervalo generalmente extendido de 0,1 hasta la
 concentración final de 10 µM.

2) ELISA de péptido de agrecano. Se incubaron patrón de ARGSVIL-péptido, digestión proteolítica de agrecano-IGD
 con agrecanasas estándar y muestras de ensayo en pocillos de microtitulación previamente revestidos con
 anticuerpo anti-ARGSVIL-neohepitopo. El ARGSVIL-péptido se une al anticuerpo revestido, mientras que los demás
 componentes son suprimidos mediante lavado y aspiración. El ARGSVIL-péptido unido se detectó con un segundo
 anticuerpo marcado con peroxidasa. Cualquier exceso del conjugado se separó mediante lavado y aspiración. La
 cantidad de peroxidasa unida a diferentes pocillos se determinó en reacciones con sustrato de peroxidasa TMB. Las
 reacciones se detuvieron mediante la adición de solución de ácido sulfúrico y la absorbancia se leyó a 450 nm en un
 espectrofotómetro de placa de microtitulación.

La actividad inhibitora de agrecanasas de ejemplos representativos de compuestos de fórmula (I) se recoge en la
 tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	% de inhibición de ADAMTS-4 o IC ₅₀ (µM)	% de inhibición de ADAMTS-5 o IC ₅₀ (µM)
1	10%	30%
2	30%	30%
3	40%	10 µM
4	40%	10%
5	30%	0,87 µM
6	1,61 µM	0,20 µM
7	31%	2,4 µM
8	10 µM	10 µM
9	20%	11,5 µM

10	0,61 μM	3,5 μM
11	30%	40 %
12	2,7 μM	1,12 μM
13	0%	2,8 μM
14	0%	10 μM
15	10%	15 μM
16	32%	5 μM
17	20%	8 μM
18	0%	4,3 μM
19	0%	8 μM
20	0%	2,2 μM
21	10 μM	20%
22	10 μM	34%

La artritis (OA y RA) además de conducir a una pérdida de la función de las articulaciones, están asociadas con un dolor crónico creciente durante el progreso de la enfermedad. Incluso aunque la artritis no es la única patología que puede dar lugar al dolor crónico, es bastante común y muy representativa de este tipo de dolor. El dolor crónico se puede dividir en dolor inflamatorio, un tipo de dolor más relacionado con el deterioro/inflamación de tejidos periféricos y dolor neuropático. El dolor neuropático se refiere clínicamente a un grupo de síndromes de dolor crónico. Los estados de dolor neuropático son la consecuencia de un cierto número de enfermedades, por ejemplo, diabetes, cáncer, amputaciones o esclerosis múltiple. Con el fin de identificar agentes eficaces para el tratamiento clínico del dolor, se han llevado a cabo diversas aproximaciones farmacológicas alternadas en la última década, por ejemplo, inhibidores de COX-2, que mostraron una buena eficacia en el tratamiento del dolor inflamatorio, pero carecían de eficacia en el tratamiento de dolor neuropático, además, para los inhibidores de COX-2 se han descrito efectos secundarios no deseables de riesgo para la vida.

Independientemente de sus propiedades de inhibición de agreganetas, los compuestos de fórmula (I) se ha demostrado que son potentes analgésicos en diversos modelos de dolor inflamatorio, crónico y neuropático.

Consecuentemente, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de dolor tanto agudo como crónico incluido, pero sin limitación, dolor post-operatorio, dolor muscular, dolor que resulta de diversas formas de trauma así como dolor crónico, dolor neuropático, dolor de cáncer, dolor provocado por artritis y dolos visceral.

Los compuestos de la invención no son eficaces para inhibir enzimas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2), ya que se ha demostrado que no son eficaces hasta una concentración 10^{-5} M en un ensayo estándar in vitro para la inhibición de enzimas COX-1 o COX-2.

La eficacia de los compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de dolor inflamatorio y neuropático ha sido determinada usando los siguientes modelos en animales in vivo.

La inyección interplantar de hiperalgia mecánica inducida por zimosano se usó como un modelo de dolor inflamatorio (Meller, Neuropharmacology, 1994, 33, 1471-1478). En este modelo, normalmente una rata macho Sprague-Dawley o Wistar (200-250 g) recibe una inyección interplantar de 3 mg/100 μl de zimosano en una pata trasera. Se produce una inflamación considerable en esta pata trasera. Los fármacos son administrados por vía oral para la evaluación de la eficacia, 30 minutos antes del ataque inflamatorio. La hiperalgia inducida por la administración de zimosano se evaluó usando el método de Randall-Selitto, (Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 111, 409). La cuantificación del efecto analgésico se consigue mediante un analgesímetro, que consiste en aplicar a la pata inflamada un peso creciente (de 130-140 g, hasta 500 g). La diferencia en el umbral de dolor mecánico entre el valor basal (generalmente 240-250 g) y el creado por los animales tratados con el fármaco, determinado 4 horas después de la inducción inflamatoria, se define como hiperalgia mecánica. La hiperalgia mecánica se expresa para los compuestos de la invención como ED_{50} , que es la dosis de compuesto administrado capaz de aumentar el umbral del dolor en un 50% en comparación con el grupo de animales testigos. La correspondiente ED_{100} , que representa la dosis capaz de reducir un 100% el umbral del dolor, se puede calcular para los casos en que hay una relación lineal de respuesta a la dosis. Para compuesto del ensayo, se usaron al menos tres dosis, con 8 animales por grupo. Los compuestos de la invención fueron ensayados a 10, 20 y 40 mg/kg.

El rendimiento de los compuestos representativos de fórmula (I), en el ensayo anteriormente descrito se resume en

la tabla 2, en la que la actividad de los compuestos de la invención se compara con el rendimiento en el mismo ensayo de patrones bien conocidos. Los compuestos representativos de la invención demostraron una eficacia superior o comparable a los patrones. Además, los compuestos de la invención no mostraron efectos secundarios ulcerativos comparables a los mostrados por Nimesulide, incluso a las dosis superiores ensayadas.

5

Tabla 2

Compuesto	ED ₅₀	ED ₁₀₀
	4 h	
	mg/kg; OS	
Ejemplo 1	7,9	19
Ejemplo 2	6,5	18
Ejemplo 3	12,0	24
Ejemplo 4	12,0	35
Celecoxib	9,0	NC
Tramadol	25,7	NC
Nimesulide	5,0	NC

NC: no calculable

10 La actividad analgésica de los compuestos de fórmula (I) puede ser adicionalmente evaluada en un modelo de dolor en animales como la inducida mediante inyección intra-plantar de capsaicina.

15 La actividad analgésica de los compuestos de fórmula (I) puede ser adicionalmente evaluada en un modelo en animal de dolor inflamatorio crónico. Como por vía clínica, el dolor inflamatorio está asociado lo más a menudo con estados crónicos como artritis y cáncer, en los que la inflamación o cambio neuronal o plástico en el sistema nervioso periférico y central se habría producido durante un largo periodo de tiempo, paradigmas crónicos en animales en los que el ataque inflamatorio a tenido tiempo de inducir cambios centralmente mediados, puede resultar más predictivo. Recientemente, se ha mostrado que el uso de adyuvante completo de Freund (CFA; Mycobacterium tuberculosis) como agente provocador para la respuesta inflamatorio junto con el uso de un protocolo apropiado, puede dar lugar a un modelo más adecuado. La inflamación prolongada inducida por CFA ha sido extensivamente usada en estudios de respuesta de comportamiento al dolor (K. Walker, Mol Med Today, 1999, 5,319-321), ya que se ha considerado también que es adecuada para estudiar la implicación de la plasticidad neuronal en el dolor crónico (R. Sharif Naeini, Eur. J. Neuroscience, 2005, 22, 8, 2005-2015). Se realizaron experimentos como se describe en la bibliografía (CJ. Woolf, Br. J. of Pharmacology, 1997, 121, 417-424), se usaron 8 ratas para cada grupo, cada producto fue ensayado a tres dosis (3, 10 y 30 mg/kg) los productos fueron administrados i.p., 24 horas después de la inducción interplantar, y la actividad analgésica se midió partiendo de las 24 horas a continuación de la inducción.

30 En la tabla 3 se recogen los resultados obtenidos para este modelo de CFA, para compuestos representativos de fórmula (I) en comparación con Peroxicam, un patrón reconocido. El efecto analgésico se valoró usando la misma infraestructura anteriormente descrita para el modelo de Randall-Selitto, los resultados se expresan como el efecto de porcentaje máximo (MPE) que representa la diferencia (%) en el umbral de dolor entre los animales tratados con el fármaco y los testigos que recibieron solamente vehículo (producción del efecto nociceptivo, debido a la carga de la pata con un peso creciente, en comparación con los testigos que recibieron tratamiento con CFA). Una protección de 100% significa que el animal tratado con el compuesto ICFA puede tolerar el mismo estímulo (peso) que el animal 35 testigo que no recibió tratamiento de CFA. Un MPE mayor 100% significa que el animal tratado con compuesto ICFA puede tolerar estímulos (peso) mayores que los animales testigos, que no recibieron tratamiento de CFA (hipoalgesia). Para los datos de MPE a las 0,5 horas, se calcularon las dosis que produjeron una protección de 50% (ED₅₀) y 100% (ED₁₀₀).

40 Tabla 3: CFA

Compuesto	Dosis mg/kg; IP	MPE 0,5 h	MPE 1,5 h	MPE 3 h	MPE 6 h	MPE 24 h	ED ₅₀	ED ₁₀₀
							0,5 h	
							mg/kg; IP	
Ejemplo 1	3	30	50	40	NE	NE	4,86	8,06
	10	62	39	NE	NE	NE		
	30	261	190	37	NE	NE		

Ejemplo 2	3 10 30	91 193 254	87 105 190	32 42 146	NE 43 89	NE 38 45	1,56	3,15
Piroxicam	3 10 30	25 46 102	40 73 111	NE 62 54	NE NE 24	NE NE 38	7,65	34,33

NE: no eficaz

5 Los compuestos de la invención demostraron también en este ensayo un efecto analgésico marcado a dosis de 10 y 30 mg/kg, estando caracterizada la dosis más elevada por un efecto hipoalgésico considerable. A este intervalo de dosis, los compuestos representativos son mucho más eficaces que el Piroxicam, el patrón de referencia.

10 La neuropatía diabética dolorosa es una de las complicaciones más comunes de la diabetes dependiente de insulina en el hombre; en particular, la diabetes puede estar asociada con el dolor neuropático que no consigue ser tratado con analgésicos clásicos. La diabetes inducida por estreptozotocina (STZ) en rata ha sido crecientemente usada como un modelo de neuropatía diabética dolorosa para valorar la eficacia de fármacos analgésicos potenciales C. Courteix, Pain 1993, 53, 81-8). Un compuesto representativo de la invención fue ensayado en cuanto a la eficacia para reducir la hiperalgnesia mecánica asociada con la diabetes inducida por STZ en la rata, según el modelo experimental descrito en la bibliografía. La diabetes se produjo con la inyección de una dosis única (75 mg/kg i.p.) de STZ. En las cuatro semanas siguientes después de la inducción de diabetes, los síntomas clínicos (peso, temperatura corporal y de la piel, movilidad e hiperglicemia) progresivamente desarrollados por los animales, fueron estrictamente verificados.

20 Después de cuatro semanas, los valores obtenidos en ratas diabéticas para diversos estímulos de dolor (en particular estímulos mecánicos, fueron mayores que los de las ratas normales, indicando una hiperalgnesia. La hiperalgnesia inducida por diabetes fue evaluada usando el método de Randall-Selitto anteriormente descrito, y se cuantificó usando el analgesímetro. También en este caso, la diferencia en el umbral de dolor mecánico entre el valor basal (generalmente 230-250 g) y el tolerado por los animales tratados con el fármaco se define como hiperalgnesia mecánica. El compuesto de la invención fue administrado i.p. (solución de Tween 80, 10% en solución salina) a dosis diferentes y la hiperalgnesia mecánica fue medida en el tiempo indicado como el efecto de porcentaje máximo (MPE) que representa la diferencia (%) en umbral de dolor entre los animales tratados con el fármaco y los testigos que recibieron solamente en vehículo, en comparación con el peso portado por testigos no diabéticos desprotegidos. Una protección de 100% significa que los animales diabéticos tratados con el compuesto pueden tolerar los mismos estímulos (peso) que los animales no diabéticos desprotegidos. Una MPE mayor que 100% significa que el animal diabético tratado con el compuesto puede tolerar estímulos (peso) mayores que los animales no diabéticos testigos (hipoalgnesia).

35 En la tabla 4, el efecto de un compuesto representativo de fórmula (I) en el modelo anteriormente descrito de dolor neuropático se compara con algunos patrones farmacológicos conocidos usados para el tratamiento clínico de esta patología. En particular, a partir de los datos de MPE a las 0,5 h, se han calculado las dosis que producen una protección de 50% (ED₅₀) y 100% (ED₁₀₀).

Tabla 4: dolor neuropático

Compuesto	Dosis mg/kg; IP	MPE 0,5 h	MPE 1,5 h	MPE 3 h	MPE 6 h	ED ₅₀	ED ₁₀₀
						0,5 h	
						mg/kg; IP	
Ejemplo 1	3	74	25	NE	NE	0,56	10,45
	10	109	54	NE	NE		
	30	113	39	39	31		
Gabapentina	30	39	41	NE	NE	NC	NC
	100	55	38	NE	NE		
	300	47	36	NE	NE		
amitriptilina	3	44	40	NE	NE	3,76	NC
	10	68	77	NE	NE		
	30	65	69	23	NE		
Tramadol	3	26	53	NE	NE	10,92	NC
	10	58	48	27	NE		
	30	54	64	23	NE		
	30	54	64	23	NE		
	50	81	60	43	NE		

NE : no eficaz; NC = no calculable

El ejemplo 1, compuesto representativo de fórmula 1, demostró una eficacia elevada, especialmente a las dosis de 10 y 30 mg/kg (es decir, protección mayor que 100%) con valores ED_{50} y ED_{100} menores que 100 mg/kg, como en los ensayos de zimosano ICFA. Inversamente, todos los patrones ensayados exhibieron una eficacia mucho menor, si la mostraron, en este paradigma. De hecho, el valor de ED_{50} solo fue calculable para Tramadol y Amitriptilina mientras que la ED_{100} no fue calculable, ya que ninguno de los patrones fue capaz de invertir completamente el efecto de tipo hiperalgésico inducido por STZ.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser usados en la elaboración de una medicación adecuada para el tratamiento terapéutico de artritis, cáncer y dolor. Consecuentemente, la composición farmacéutica apropiada de compuestos de fórmula (I) sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables pueden ser usados para el tratamiento de enfermedades que incluyen la destrucción del cartílago articular como lesiones traumáticas de articulaciones, artritis que incluye osteoartritis, artritis reumatoide y artritis sorliática. La composición farmacéutica apropiada de los compuestos de fórmula (I), sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables pueden ser usados para el tratamiento de enfermedades como: tumores cerebrales, en particular glioblastoma, cáncer de colon, mieloma múltiple, cáncer de mamas, cervical, de próstata y pulmonar.

Además, la composición farmacéutica apropiada de compuestos de fórmula (I), sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables pueden ser usados para el tratamiento de dolor agudo y crónico que incluye, pero sin limitación, dolor inflamatorio y hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor de osteoartritis, dolos post-operatorio, dolor visceral, dolor asociado al cáncer, neuralgia trigeminal, neuralgia herpética aguda y post-herpética, dolor neuropático o neuropatía diabética.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados por vía oral o parenteral, en una cantidad farmacológica eficaz. El término parenteral usado en la presente memoria descriptiva incluye intravenosa, intramuscular, subcutánea, intra-dermal e intra-articular. Para todos los métodos de tratamientos expuestos en la presente memoria descriptiva para los compuestos de fórmula (I), el régimen de dosificación oral diario será preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal total. Se reconocerá también por un experto en la técnica la cantidad óptima la separación de las dosificaciones individuales de un compuesto de fórmula (I) se determinarán por la naturaleza y el alcance del estado que esté siendo tratado.

Con el fin de usar un compuesto de fórmula (I) en terapia, normalmente se formulará como una forma de dosificación de acuerdo con métodos convencionales de farmacia y las indicaciones generales actuales y las prácticas convenientes relevantes de laboratorio y elaboración.

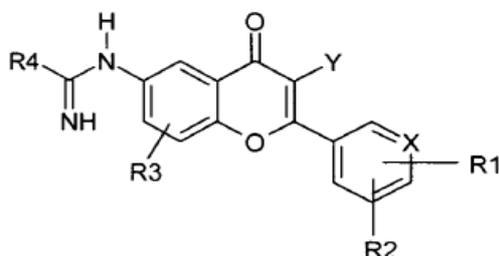
La vía de administración preferida para los compuesto de esta invención es la oral. Los compuestos de fórmula (I) pueden ser formulados en una amplia diversidad de formas de dosificaciones orales como cápsulas, comprimidos, píldora, polvos y gránulos dispersables. Los vehículos adecuados pueden ser una oi más sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes para dar sabor, solubilizantes, lubricantes, agentes suspensores o lubricantes.

Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, pectina, dextrina, almidón, metilcelulosa, carboximetil-celulosa de sodio, manteca de cacao y similares. Las técnicas usadas para preparar las formulaciones orales son la mezcladura convencional, granulación y compresión o relleno de cápsulas. Otras formas adecuadas para la administración oral incluyen emulsiones, jarabes y soluciones acuosas. Las emulsiones pueden ser preparadas usando agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, ppropilenglicol o monooleato de sorbitán. Las soluciones acuosas pueden ser preparadas disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes adecuados, sabores o agentes estabilizantes.

Los compuesto de la presente invención pueden ser formulados para una administración parenteral (por ejemplo, inyección o mediante infusión continua) como una composición con vehículos adecuados que incluyen soluciones de vehículos acuosos (es decir, solución salina o dextrosa y/o emulsiones aceitosas. El producto del fármaco puede ser presentado en forma de dosificaciones unitarias, por ejemplo, en ampollas o jeringuillas previamente rellenas.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I):

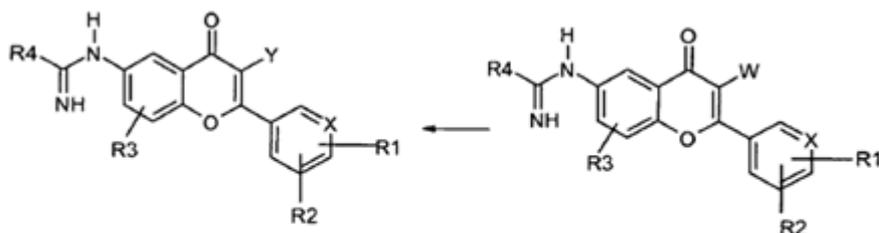


5

en la cual:

- 10 - X se selecciona independientemente entre un grupo (-CH-) o un átomo de nitrógeno (-N-);
- 15 - Y se selecciona independientemente entre un átomo de hidrógeno (-H), un grupo hidroxilo (-OH), un grupo alcoxi (-OR), en que R es una cadena alquilo lineal o ramificada de C₁-C₄, o un grupo -OCH₂OCH₃ o un grupo -O-CH₂COOH o un grupo -O-CH₂COONH₂ o un grupo -O-CH₂-COOR en que R es como se definió anteriormente;
- 20 - R₁ y R₂ son independientemente sustituyentes en las posiciones orto, meta y para del anillo fenilo o son independientemente sustituyentes en las posiciones 2, 4, 5 y 6 del anillo de piridina; los sustituyentes R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre: hidrógeno (-H), flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br), una cadena alquilo lineal o ramificada de C₁-C₄ (-R), trifluorometilo (-CF₃), ciano (-CN), metanosulfonilo (-SO₂CH₃), metanosulfonamido (-NHSO₂CH₃), sulfonamido (-SO₂NH₂), hidroxilo (-OH), alcoxi (-OR), en que R es como se definió anteriormente, trifluorometoxi (-OCF₃) o benciloxi (-OCH₂Ph);
- 25 - R₁ puede ser un grupo heterocíclico penta-atómico, seleccionado preferentemente entre: 1H-1-imidazolilo, 1H-2-metil-1-imidazolilo, 1H-4-metil-1-imidazolilo, 1H-5-metil-1-imidazolilo, imidazol-2-ilo, 1-metil-imidazol-2-ilo, oxazol-2-ilo o un grupo metil-1H-imidazol-1-ilo (-CH₂-1H-imidazol-1-ilo), cuando el grupo R₁ es un heterociclo penta-atómico como se definió anteriormente, puede estar en la posición 3 ó 4 del fenilo o en la posición 2 y 6 del resto piridino, y R₂ es como se definió anteriormente;
- 30 - cuando los sustituyentes R₁ y R₂ están en la posición 3 y 4 del fenilo, pueden formar opcionalmente un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros condensado con el resto arilo, siendo preferentemente dicho anillo un grupo dioxolano, un furano, un 2,3-dihidrofurano o un 1H-3,4-tetrahidropirano; en estos casos, el grupo aromático en la posición 2 del núcleo de 4H-1-benzopirano será respectivamente un grupo 1,3-benzodiazol-5-ilo, un grupo benzofuran-5-ilo o benzofuran-6-ilo, un grupo 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo o 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo o un grupo 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo;
- 35 - R₃ en la posición 5, 7 ó 8 del núcleo de 4H-1-benzopiran-4-ona se selecciona entre: hidrógeno (-H), flúor (-F), una cadena alquilo lineal o ramificada de C₁-C₄ (-R), hidroxilo (-OH), metoxi (-OCH₃), trifluorometoxi (-OCF₃), carboxi (-COOH), carboalcoxi (-COOR), carboxamido (-CONH₂), carboximetilo (-CH₂COOH), carboalcoximetilo (-CH₂COOR), carboxamidometilo (-CH₂CONH₂), dimetilaminometilo (-CH₂NMe₂), en que R es como se definió anteriormente;
- 40 - el grupo amidino: R₄-C(=NH)-NH- está en la posición 6 del núcleo de 4H-1-benzopiran-ona, R₄ se selecciona independientemente entre un ciclopropilo (-C₃H₅), un ciclopropilmetilo (CH₂C₃H₅), una cadena alquilo lineal o ramificada de C₁-C₄ (-R), opcionalmente sustituida con un grupo hidroxilo (-OH), un grupo metoxi (-OCH₃), un grupo etoxi (-OC₂H₅), o un grupo dimetilamino (-NMe₂), un fenilo o un fenilo sustituido, en que para el fenilo sustituido está previsto un fenilo sustituido con al menos uno de los siguientes grupos: flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br), metoxi (-OCH₃) y 3,4-metilenodioxo (-O-CH₂-O-); además R₄ puede ser un fenilo o un fenilo sustituido como se definió anteriormente o un heterociclo como 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-oxazolilo, 3-oxazolilo, 2-tiazolilo o 3-tiazolilo; y
- 45 - todos los tautómeros posibles de compuestos de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables o una forma de solvato o hidrato de dichas sales.
- 50
- 55 2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en los que el sustituyente X es un átomo de carbono e Y se selecciona independientemente entre un grupo hidroxilo (-OH), un grupo alcoxi (-OR), un grupo -OCH₂OCH₃ o un grupo -OCH₂COOH o un grupo -OCH₂COONH₂ o un grupo -O-CH₂-COOR, en que R, R₂, R₃ y R₄ son como se definen en la reivindicación 1.
3. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que el sustituyente X es un grupo (-CH-), Y es como se

- define en la reivindicación 1 y R_1 y R_2 son independientemente sustituyentes en las posiciones orto, meta y para del anillo fenilo y se seleccionan independientemente entre: hidrogeno (-H), flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br), cadenas de alquilo lineales o ramificadas de C_1 - C_4 trifluorometilo (- CF_3), ciano, (-CN), metanosulfonilo (- SO_2CH_3), metanosulfonamido (- $NHSO_2CH_3$), sulfonamido (- SO_2NH_2), hidroxilo (-OH), alcoxi (-OR), trifluorometoxi (- OCF_3), benciloxi (- OCH_2Ph), en que R , R_3 y R_4 son como se definen en la reivindicación 1.
4. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que el sustituyente X es un grupo (-CH-), Y es como se define en la reivindicación 1 y R_1 puede ser un grupo heterocíclico penta-atómico seleccionado preferentemente entre: 1H-1-imidazolilo, 1H-2-metil-1-imidazolilo, 1H-4-metil-1-imidazolilo, 1H-5-metil-1-imidazolilo, imidazol-2-ilo, 1-metil-imidazol-2-ilo, oxazol-2-ilo o un grupo - CH_2 -1H-imidazol-1-ilo, en que el grupo R_1 es un heterociclo penta-atómico como se define en la presente memoria descriptiva, puede estar en la posición 3 y 4 del fenilo y en que R , R_2 , R_3 y R_4 son como se definen en la reivindicación 1.
5. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que el sustituyente X es un grupo (-CH-), Y es como se define en la reivindicación 1 y los sustituyentes R_1 y R_2 están en la posición 3 y 4 del fenilo, formando un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros condensado con el resto arilo; siendo dicho anillo un dioxolano, un furano un 2,3-dihidrofurano o un resto 1H-3,4-tetrahidropirano; en estos casos, el grupo aromático en posición 2 del núcleo de 4H-benzopirano será respectivamente un grupo 1,3-benzodioxol-5-ilo, un grupo benzofuran-5-ilo o benzofuran-6-ilo, un grupo 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo o 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo un grupo 2,3,-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, en que R , R_3 y R_4 son como se definen en la reivindicación 1.
6. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que el sustituyente X es un átomo de nitrógeno, Y es como se define en la reivindicación 1 y R_1 puede ser un grupo heterocíclico penta-atómico como: 1H-1-imidazolilo, 1H-2-metil-1-imidazolilo, 1H-4-metil-1-imidazolilo, 1H-5-metil-1-imidazolilo, imidazol-2-ilo, 1-metil-imidazol-2-ilo, oxazol-2-ilo o un grupo metil-1H-imidazol-1-ilo (- CH_2 -1H-imidazol-1-ilo); cuando el grupo R_1 es un heterociclo penta-atómico como se define en la presente memoria descriptiva, puede estar en la posición 6 del anillo de piridina y en que R , R_2 , R_3 y R_4 son como se definen en la reivindicación 1.
7. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que el sustituyente X es como se define en la reivindicación 1 y el grupo amidino: $R_4-C(=NH)-NH-$ está en la posición 6 del núcleo de 4H-1-benzopirano-4-ona, en que R_4 se selecciona independientemente entre un ciclopropilo (- C_3H_5), un ciclopropilmetilo (- $CH_2C_3H_5$), una cadena alquilo lineal o ramificada de C_1 - C_4 , opcionalmente sustituida con un grupo hidroxilo (-OH), un grupo metoxi (- OCH_3), un grupo etoxi (- OC_2H_5) o un grupo dimetilamino (- NMe_2), un fenilo o fenilo sustituido, en que mediante fenilo sustituido se indica un fenilo sustituido con al menos uno de los siguientes grupos: flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br), metoxi (- OCH_3) y 3,4-metilenodioxo (- $O-CH_2-O-$), en que R , R_1 , R_2 , R_3 e Y son como se definen en la reivindicación 1.
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la forma de sales farmacéuticamente aceptables escogidas entre hidrocloreto, hidrobromuro, hidrogenosulfato, sulfato, maleato, fumarato, oxalato, metanosulfonato, succinato, ascorbato o tartrato.
9. Uso de compuestos de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para preparar un medicamento para el tratamiento farmacológico de lesiones traumáticas de las articulaciones, artritis que incluye osteoartritis, artritis reumatoide y artritis sorriática.
10. Uso de compuestos de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para preparar un medicamento para el tratamiento farmacológico de dolor agudo y crónico, como: dolor de osteoartritis y artritis reumatoide, dolor post-operatorio, dolor visceral, dolor asociado con cáncer, neuralgia trigeminal, neuralgia herpética aguda y post-herpética, dolor agudo y crónico por neuropatía diabética, dolor post-operatorio, dolor muscular o dolor que resulta de diversas formas de traumas.
11. Composiciones farmacéuticas (productos de fármacos) que comprenden, como sustancia activa (sustancia de fármaco) al menos uno de los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y que comprenden adicionalmente ingredientes farmacéuticamente inactivos seleccionados entre el grupo que consiste en vehículos, aglutinantes, sabores, edulcorantes, disgregantes, conservantes, humectantes y sus mezclas o ingredientes que facilitan la absorción transferral o transmucosal o que permiten la liberación controlada de la sustancia activa a los largo del tiempo.
12. Composiciones farmacéuticas (productos de fármacos) que comprenden, como sustancia activa (sustancia de fármaco) al menos uno de los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para un uso parenteral (intravenoso, intramuscular, subcutáneo, intradérmico o intra-articular) y que comprenden adicionalmente ingredientes farmacéuticamente inactivos seleccionados entre el grupo que consiste en vehículos que incluyen soluciones de vehículos acuosos (es decir: solución salina o dextrosa) y/o emulsiones aceitosas.
13. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, a partir de un compuesto de fórmula (II):

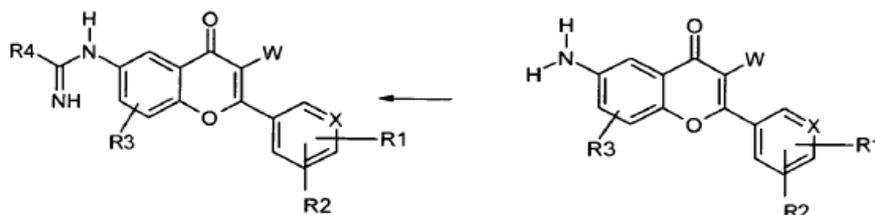


Compuesto de fórmula (I)

Compuesto de fórmula (II)

en que en los compuestos de fórmula (II) los sustituyentes X, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen los mismos significados anteriormente indicados para compuestos de fórmula (I) y el sustituyente W además de los significados previamente indicados para Y en compuestos de fórmula (I), puede ser un grupo benciloxi o sililoxi; el procedimiento para transformar un compuesto de fórmula (II) en la que W es un grupo benciloxi o sililoxi en compuesto de fórmula (I) en la que Y es hidroxí, se realiza mediante hidrogenación catalítica cuando W es benciloxi o mediante fluoruro de tetrabutilamonio o tratamiento ácido acuoso cuando W es un grupo sililoxi; un compuesto de fórmula (II) en la que R₃ es metoxi (-OCH₃), carboalcoxi (-COOR), carboalcoximetilo (-CH₂-COOR), siendo R como se definió anteriormente, puede ser convertido en compuesto de fórmula (I) en la que R₃ es hidroxí (-OH), carboxi (-COOH), carboxamido (-CONH₂), carboximetilo (-CH₂COOH), carboxamidometilo (-CH₂CONH₂), dimetilaminometilo (-CH₂NMe₂); siendo conseguida esta transformación mediante tratamiento del compuesto de fórmula (II) con ácido clorhídrico o bromhídrico acuoso, o tribromuro de aluminio o tribromuro de boro cuando R₃ es metoxi (-OCH₃) para convertir R₃ en hidroxí (-OH) o mediante tratamiento con hidróxido de sodio o potasio cuando R₃ es carboalcoxi (-COOR), carboalcoximetilo (-CH₂COOR) y es convertido en un compuesto de fórmula (I) en la que R₃ es carboxi (-COOH), carboximetilo (-CH₂COOH); opcionalmente, el carboxilato puede ser convertido en las correspondientes amidas (CONH₂) o derivados de carboxamidometilo (-CH₂CONH₂) mediante activación con cloruro de acilo o anhídrido mixto y reacción con amoníaco; opcionalmente, el carboxilato puede ser convertido en el correspondiente aldehído mediante reducción con hidruro de sodio con un anhídrido mixto seguido de aminación reductora con dimetilamina y cianoborohidruro de sodio para un compuesto de fórmula (I) en la que R₃ es dimetilamino-metilo (-CH₂NMe₂); un compuesto de fórmula (II) en la que W es un grupo alcoxi (-OR), un grupo OCH₂OCH₃ o O-CH₂-COOR en el que R es como se definió anteriormente, puede ser convertido en un compuesto de fórmula (I) en la que Y es un grupo hidroxí (-OH), un grupo -O-CH₂COOH o un grupo -O-CH₂COONH₂ usando los mismos métodos anteriormente indicados para las conversiones del grupo R₃.

14. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 13, a partir de un compuesto de fórmula (III)



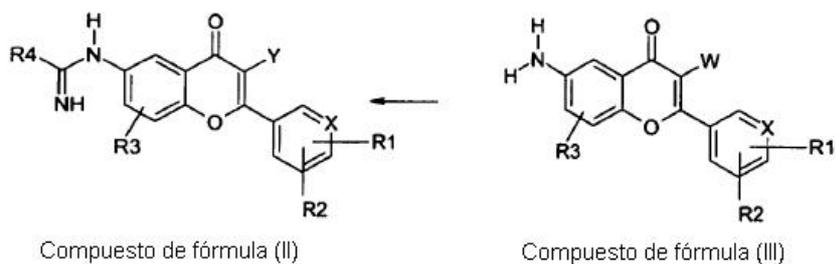
Compuesto de fórmula (II)

Compuesto de fórmula (III)

en que en los compuestos de fórmula (III) los sustituyentes X, R₁, R₂, R₃, R₄ y W tienen los mismos significados anteriormente indicados para los compuestos de fórmula (II); comprendiendo el procedimiento tratar un compuesto de fórmula (III) con el cianuro apropiado (R₄CN) y un catalizador apropiado, en un disolvente inerte adecuado, preferentemente dioxano, tetrahidrofurano (THF), diglima, hexano o tolueno o usando el cianuro como disolvente, siendo preferentemente seleccionados dichos catalizadores entre trimetilauminio en disolventes hidrocarbonados seleccionados preferentemente entre hexano, tolueno, ácido clorhídrico seco y ácido metanosulfónico;

alternativamente, la conversión de un compuesto de fórmula (III) en un compuesto de fórmula (II) puede ser obtenida mediante tratamiento con un imidato de fórmula R₄C(=N)-OR, en la que R₄ es como se define para los compuestos de fórmula (I) y R es etilo o metilo; el procedimiento se lleva a cabo habitualmente en un disolvente adecuado, preferentemente metanol o etanol, a una temperatura que puede variar desde 25°C hasta la temperatura de reflujo, en presencia de una base orgánica como trietilemina o N-metilmorfolina.

15. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, a partir de un compuesto de fórmula (III):



5 en que en los compuestos de fórmula (I) los sustituyentes Y, R₁, R₂, R₃ y R₄ son según la reivindicación 1 y W tiene los mismos significados anteriormente indicados para compuestos de fórmula (II); un compuesto de fórmula (I) puede ser directamente obtenido a partir de un compuesto de fórmula (III) usando métodos según la reivindicación 14, con la condición de que Y, W, R₁, R₂, R₃ y R₄ sean apropiados para el método usado para la conversión directa de un compuesto de fórmula (III) en un compuesto de fórmula (I).