(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 395 840**

(51) Int. CI.:

C07D 311/18 (2006.01) ***C07D 491/052*** (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2007 E 07714330 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2012 EP 1982982**

(54) Título: **Derivado de cumarina novedoso que tiene actividad antitumoral**

(30) Prioridad:

09.02.2006 JP 2006032903

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.02.2013

(73) Titular/es:

CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (50.0%)
5-1, UKIMA 5-CHOME, KITA-KU
TOKYO, 115-8543, JP y
SAKAI, TOSHIYUKI (50.0%)

(72) Inventor/es:

IIKURA, HITOSHI;
HYOUDOH, IKUMI;
AOKI, TOSHIHIRO;
FURUICHI, NORIYUKI;
MATSUSHITA, MASAYUKI;
WATANABE, FUMIO;
OZAWA, SAWAKO;
SAKAITANI, MASAHIRO;
HO, PIL-SU;
TOMII, YASUSHI;
TAKANASHI, KENJI y
HARADA, NAOKI

(74) Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

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

Derivado de cumarina novedoso que tiene actividad antitumoral.

Campo técnico

La presente invención se refiere a un derivado de cumarina novedoso que tiene actividad antitumoral, y a una composición farmacéutica que contiene el mismo como principio activo, particularmente a un agente terapéutico para un trastorno proliferativo de células.

Técnica anterior

Ya se ha revelado que los derivados de cumarina, es decir, los compuestos que tienen un esqueleto de cumarina como estructura central, y en el que el esqueleto está derivatizado en diversas posiciones, tienen diferentes efectos farmacológicos dependiendo de la posición en la que se produzca una modificación química (Documento de no patente 31). Por ejemplo, la warfarina, que tiene actividad antitrombogénica, es muy conocida como fármaco que tiene un esqueleto de cumarina (Documento de no patente 1). Además, los derivados de cumarina que ejercen actividad antitumoral actuando sobre diversas proteínas diana diferentes, o derivados de cumarina que inhiben proteínas asociadas a actividad antitumoral, han sido obtenidos por modificación química en diferentes posiciones de la estructura central.

Se ha informado de un derivado de cumarina que ejerce actividad antitumoral inhibiendo sulfatasa esteroidea (Documentos de no patente 2 a 6). Esto está actualmente en ensayo clínico. Este compuesto forma un grupo cicloalquilo en las posiciones 3 y 4 del esqueleto de cumarina, y tiene un grupo sulfamato en la posición 7. Su aplicación para el cáncer de mama está siendo considerada desde el punto de vista de la acción farmacológica.

Además, en cuanto a los derivados de cumarina que ejercen actividad antitumoral mediante la unión al receptor de estrógenos, se ha informado de un grupo de compuestos que tienen un sustituyente característico en la posición 4. Específicamente, allí se ha informado de un grupo de compuestos que tienen un grupo arilalquilo en la posición 4 y que tienen sustituyentes en las posiciones 3 y 7 (Documento de patente 1), y un grupo de compuestos en los que un grupo fenilo está directamente unido al esqueleto en la posición 4, y que tienen un fenoxi grupo en la posición 3 (Documento de patente 2).

Por tanto, en cuanto a un derivado de cumarina que presenta actividad inhibidora de Raf y que presenta actividad antitumoral en células, se ha informado de un compuesto que tiene un grupo 6-piraziniloxi en la posición 7 (Documento de patente 5).

Además, se conocen varios derivados de cumarina cuyas proteínas diana son desconocidas, y que se informa que presentan actividad antitumoral. Éstas incluyen un grupo de compuestos derivados de fuentes naturales (Documentos de no patente 7 a 12), y un grupo de nuevos compuestos obtenidos por síntesis química (Documentos de no patente 13 a 23, 32 a 34). En cuanto a los nuevos compuestos obtenidos por síntesis química se ha informado de, por ejemplo: un compuesto que tiene grupos alcoxi en las posiciones 5, 6 y 7 del esqueleto de cumarina (Documento de no patente 13); un compuesto que tiene un grupo alcoxi sólo en la posición 7 del esqueleto de cumarina (Documento de no patente 14); un compuesto que tiene un grupo funcional enona en la posición 6 ó 7 del esqueleto de cumarina (Documento de no patente 15); un compuesto que tiene un grupo metilo en la posición 4 del esqueleto de cumarina, y sustituyentes en las posiciones 7 y 8 (Documento de no patente 16); un compuesto que tiene sustituyentes en todas las posiciones 4, 5, 6, 7 y 8 del esqueleto de cumarina (Documento de no patente 17); un compuesto en el que un grupo amida, grupo éster o grupo sulfonamida está directamente unido al esqueleto de cumarina en la posición 3, y que tiene un sustituyente en la posición 6 u 8 (Documentos de no patente 18 y 19); un compuesto en el que un grupo amida está directamente unido al esqueleto de cumarina en la posición 3, y que tiene un sustituyente en la posición 7 (Documento de patente 3 y Documento de no patente 20); un compuesto que tiene sustituyentes en las posiciones 6 y 7 del esqueleto de cumarina (Documento de no patente 21); un compuesto que tiene un grupo hidroxi en la posición 7 del esqueleto de cumarina, y un grupo nitro en una posición apropiada de las posiciones 3, 6 y 8 (Documentos de no patente 22 y 23); y un compuesto que tiene un grupo metoxi o hidroxi en la posición 7 del esqueleto de cumarina, un grupo fenilo en la posición 3 y un sustituyente en la posición 4.

También se ha informado de: un compuesto que tiene un sustituyente con un átomo de nitrógeno (grupo dietilamino, etc.) en la posición 7, un grupo ciano en la posición 4 y un grupo heteroarilo en la posición 3 (opcionalmente sin sustituyente en la posición 4) (Documento de no patente 32); y un compuesto que tiene un grupo heteroarilo en la posición 3, y un grupo metilo, átomo de halógeno, grupo nitro, etc., en la posición 6, 7 u 8 (Documento de no patente 33). También se ha informado de ejemplos de uso de un compuesto con una estructura de cumarina como ligando para un compuesto de Pd que tiene actividad antitumoral en células (Documento de no patente 34).

En cuanto a compuestos que presentan actividad inhibidora de proteína diana, y que es probable que tengan actividad antitumoral a pesar de la ausencia de un informe que trate de su actividad antitumoral, aquí se ha informado de derivados de cumarina que presentan actividad inhibidora de TNFα (Documento de patente 4 y Documentos de no patente 24 a 28), actividad inhibidora de aromatasa (Documento de no patente 29), actividad inhibidora de MEK (Documento de no patente 30), o similares. En compuestos mencionados en estos informes, los sustituyentes se localizan en la posición 3, 4, 6 ó 7 del esqueleto de cumarina.

Como se ha descrito anteriormente, aunque se conocen varios derivados de cumarina que tienen actividad antitumoral, algunos de los compuestos presentan una actividad antitumoral suficientemente alta para ponerla en uso práctico como fármaco anticancerígeno. Por tanto, todavía se buscan enérgicamente más compuestos prácticos que tengan actividad antitumoral suficientemente alta.

Documento de patente 1: Publicación internacional WO 2000/039120

Documento de patente 2: Publicación internacional WO 2004/069820

Documento de patente 3: Publicación internacional WO 2003/024950

Documento de patente 4: Publicación internacional WO 2002/008217

Documento de patente 5: Publicación internacional WO 2006/067466

Documento de no patente 1: Ansell, J.; Bergqvist, D; Drugs 2004, 64, 1-5

Documento de no patente 2: Purohit, A.; Woo, L. W. L.; Chander, S. K.; Newman, S. P.; Ireson, C.; Ho, Y; Grasso, A.; Leese, M. P.; Potter, B. V. L.; Reed, M. J.; J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2003, 86, 423-432

Documento de no patente 3: Lloyd, M. D.; Pederick, R. L.; Natesh, R.; Woo, L. W. L.; Purohit, A.; Reed, M. J.; Acharya, K. R.; Potter, B. V. L.; Biochem. J. 2005, 385, 715-720

Documento de no patente 4: Purohit, A.; Woo, L. W. L.; Potter, B. V. L.; Reed, M. J.; Cancer Research 2000, 60, 3394-3396

Documento de no patente 5: Woo, L. W. L.; Howarth, N. M.; Purohit, A.; Hejaz, A. M.; Reed, M. J.; Potter, B. V. L.; J. Med. Chem. 1998, 41, 1068-1083

Documento de no patente 6: Woo, L. W. L.; Purohit, A.; Reed, M. J.; Potter, B. V. L.; J. Med. Chem. 1996, 39, 1349-1351

Documento de no patente 7: Lopez-Perez, J. L.; Olmedo, D. A.; Olmo, E. D.; Vasquez, Y; Solis, P. N.; Gupta, M. P.; Feliciano, A. S.; J. Nat. Prod. 2005, 68, 369-373

Documento de no patente 8: Ito, C.; Itoigawa, M.; Mishina, Y.; Filho, V. C.; Enjo, F.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Furukawa, H.; J. Nat. Prod. 2003, 66, 368-371

Documento de no patente 9: Chen, Y-C.; Cheng, M-J.; Lee, S-J.; Dixit, A-K.; Ishikawa, T.; Tsai, I-L.; Chen, I-S.; Helv. Chim. Acta 2004, 87, 2805-2811

Documento de no patente 10: Lee, K-H.; Chai, H-B.; Tamez, P. A.; Pezzuto, J. M.; Cordell, G. A.; Win, K. K.; Tin-Wa, M.; Phytochemistry 2003, 64, 535-541

Documento de no patente 11: Chaturvedula, V. S. P.; Schilling, J. K.; Kingston, D. G. I.; J. Nat. Prod. 2002, 65, 965-972

Documento de no patente 12: Madari, H.; Panda, D.; Wilson, L.; Jacobs, R. S.; Cancer Research 2003, 63, 1214-1220

Documento de no patente 13: Riveiro, M. E.; Shayo, C.; Monczor, F.; Fernandez, N.; Baldi, A.; De Kimpe, N.; Rossi, J.; Debenedetti, S.; Davio, C.; Cancer Letters 2004, 210, 179-188

Documento de no patente 14: Baba, M.; Jin, Y.; Mizuno, A.; Suzuki, H.; Okada, Y; Takasuka, N.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Okuyama, T.; Biol. Pharm. Bull: 2002, 25, 244-246

Documento de no patente 15: Chen, Y-L.; Wang, T-C.; Tzeng, C-C.; Helv. Chim. Acta 1999, 82, 191-197

Documento de no patente 16: Mazzei, M.; Miele, M.; Nieddu, E.; Barbieri, F.; Bruzzo, C.; Alama, A.; Eur. J. Med. Chem. 2001, 36, 915-923

Documento de no patente 17: Kimura, S.; Ito, C.; Jyoko, N.; Segawa, H.; Kuroda, J.; Okada, M.; Adachi, S.; Nakahata, T.; Yuasa, T.; Filho, V. C.; Furukawa, H.; Maekawa, T.; Int. J. Cancer 2005, 113, 158-165

Documento de no patente 18: Reddy, N. S.; Mallireddigari, M. R.; Cosenza, S. C.; Gumireddy, K.; Bell, S. C.; Reddy, E. P.; Reddy, M. V. R.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 4093-4097

Documento de no patente 19: Reddy, N. S.; Gumireddy, K.; Mallireddigari, M. R.; Cosenza, S. C.; Venkatapuram, P.; Bell, S. C.; Reddy, E. P.; Reddy, M. V. R.; Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 3141-3147

Documento de no patente 20: Kempen, I.; Papapostolou, D.; Thierry, N.; Pochet, L; Counerotte, S.; Masereel, B.; Foidart, J. M.; Ravaux, M. R.; Noeul, A.; Pirotte, B.; Br. J. Cancer 2003, 88, 1111-1118

Documento de no patente 21: Kim, H. H.; Bang, S. S.; Ghoi, J. S.; Han, H.; Kim, I-H.; Cancer Letters 2005, 223, 191-201

Documento de no patente 22: Finn, G. J.; Creaven, B. S.; Egan, D. A.; Cancer Letters 2004, 214, 43-54

Documento de no patente 23: Finn, G. J.; Creaven, B. S.; Egan, D. A.; Euro. J. Pharmacol. 2003, 481, 159-167

Documento de no patente 24: Cheng, J. F.; Chen, M.; Wallace, D.; Tith, S.; Arrhenius, T.; Kashiwagi, H.;

Ono, Y; Ishikawa, A.; Sato, H.; Kozono, T.; Sato, H.; Nadzan, A. M.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 2411-2415

Documento de no patente 25: Fries, W.; Mazzon, E.; Sturiale, S.; Giofre, M. R.; Lo Presti, M. A.; Cuzzocrea, S.; Campo, G. M.; Caputi, A. P.; Longo, G.; Sturniolo, G. C.; Life Sci. 2004, 74, 2749-2756

Documento de no patente 26: Corsini, E.; Lucchi, L.; Binaglia, M.; Viviani, B.; Bevilacqua, C.; Monastra, G.; Marinovich, M.; Galli, C. L.; Eur. J. Pharmacol. 2001, 418, 231-237

Documento de no patente 27: Cuzzocrea, S.; Mazzon, E.; Bevilaqua, C.; Costanitino, G.; Britti, D.; Mazzullo, G.; De Sarro, A.; Caputi, A. P.; Br. J. Pharmacol. 2000, 131, 1399-1407

Documento de no patente 28: Tada, Y; Shikishima, Y; Takaishi, Y; Shibata, H.; Higuti, T.; Honda, G.; Ito, M.; Takeda, Y; Kodzhimatov, O. K.; Ashurmetov, O.; Ohmoto, Y; Phytochemistry 2002, 59, 649-654

Documento de no patente 29: Chen, S.; Cho, M.; Karlsberg, K.; Zhou, D.; Yuan, Y C.; J. Biol. Chem. 2004, 279, 48071-48078

Documento de no patente 30: Han, S.; Zhou, V.; Pan, S.; Liu, Y; Hornsby, M.; McMullan, D.; Klock, H. E.; Haugen, J.; Lesley, S. A.; Gray, N.; Caldwell, J.; Gu, X-J.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 5467-5473

Documento de no patente 31: Kulkarni, M. V.; Kulkarni, G. M.; Lin, C-H.; Sun, C-M; Current Medicinal Chemistry 2006, 13, 2795-2818

Documento de no patente 32: Lee, S.; Sivakumar, K.; Shin, W-S.; Xie, F.; Wang, Q.; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2006, 16, 4596-4599

Documento de no patente 33: Vijaya, K. P.; Rajeswar, R. V.; Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry 2005, 44B, 2120-2125

Documento de no patente 34: Budzisz, E.; Malecka, M.; Lorenz, I-P.; Mayer, P.; Kwiecien, R. A.; Paneth, P.; Krajewska, U.; Rozalski, M.; Inorganic Chemistry 2006, 45, 9688-9695

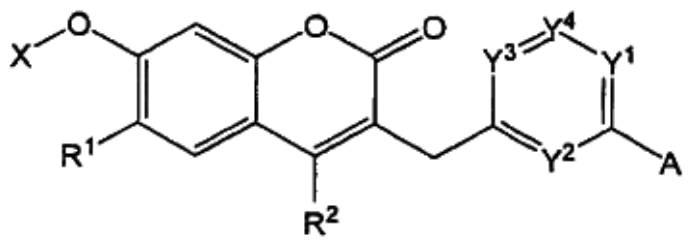
Divulgación de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga actividad antitumoral suficientemente alta y que sea útil como agente terapéutico para un trastorno proliferativo de células, particularmente cáncer, y una composición farmacéutica que contenga el compuesto como principio activo.

Los inventores de la presente invención realizaron una intensa investigación con el fin de proporcionar un compuesto novedoso eficaz para el tratamiento de un trastorno proliferativo de células, particularmente cáncer, y encontraron que un derivado de cumarina que tiene sustituyentes en las posiciones 3, 4 y 7 del esqueleto de cumarina, que puede tener un sustituyente en la posición 6, y que tiene un grupo sulfamida o grupo α-amidometilensulfonamida, es un compuesto que tiene alta actividad antitumoral, o que tiene alta actividad antitumoral y presenta alta exposición sistémica. La presente invención se completó basándose en este hallazgo.

La presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:

[Fórmula química 1]



(1)

en la que:

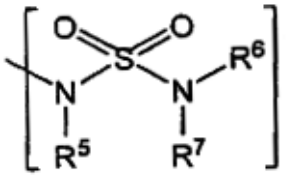
X es un grupo heteroarilo o R^3R^4NCO-;

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

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

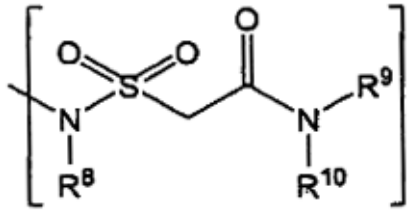
A es un grupo representado por la siguiente fórmula general (2) o un grupo representado por la siguiente fórmula general (3):

[Fórmula química 2]



(2)

[Fórmula química 3]



(3)

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

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

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

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

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

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

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

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

El compuesto anteriormente descrito o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene propiedades más excelentes como fármaco anticancerígeno que los compuestos de cumarina convencionales, debido a que tiene actividad antitumoral considerablemente alta en comparación con compuestos convencionales, o debido a que tiene actividad antitumoral suficientemente alta que es equivalente a aquella de compuestos convencionales, y presenta mayor exposición sistémica que los compuestos convencionales.

El compuesto anteriormente descrito o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene tales propiedades puede usarse como principio activo de una composición farmacéutica. Por tanto, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la fórmula general (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo.

Además, el compuesto anteriormente descrito o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse como principio activo de un agente terapéutico para un trastorno proliferativo de células, particularmente cáncer. Por tanto, la presente invención también proporciona un agente terapéutico para un trastorno proliferativo de células, particularmente cáncer, que comprende un compuesto representado por la fórmula general (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

Según la presente invención se proporciona un compuesto que tiene actividad antitumoral suficientemente alta y es útil en el tratamiento de trastornos proliferativos de células, particularmente cánceres, y una composición farmacéutica que comprende el compuesto como principio activo.

Mejores modelos para llevar a cabo la invención

Realizaciones preferidas de la presente invención se describirán ahora a continuación.

El compuesto de la presente invención se representa por la fórmula general (1) anterior.

En la fórmula general (1), el grupo heteroarilo significa un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre. Como ejemplos específicos aquí pueden mencionarse furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo,

isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolizinilo e imidazopiridilo, entre los que se prefieren tiazolilo, pirimidinilo, piridilo y similares, y se prefieren adicionalmente tiazol-2-ilo, pirimidin-2-ilo, 2-piridilo y similares.

El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, ciano, amino, carbamoílo, nitro, carboxi, alquenilo C_{2-7}, alquinilo C_{2-7} o similares sobre un átomo del anillo, pero está preferentemente sin sustituir.

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

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

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

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

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

El grupo alcoxi C_{1-6} significa un grupo alquiloxi que tiene, como resto alquilo, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos específicos aquí pueden mencionarse metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, pentoxi y hexoxi.

El grupo cicloalquilo C_{3-8} significa un grupo alquilo cíclico de 3 a 8 miembros que tiene 3 a 8 átomos de carbono totales (en el que el grupo alquilo cíclico puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono). Como ejemplos específicos aquí pueden mencionarse: grupos cicloalquilo no sustituidos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo; y grupos cicloalquilo sustituidos tales como metilciclopropilo, etilciclopropilo, dimetilciclopropilo, trimetilciclopropilo, dietilciclopropilo, etilmetilciclopropilo, dimetiletilciclopropilo, dietilmetilciclopropilo, metilciclobutilo, etilciclobutilo, dimetilciclobutilo, trimetilciclobutilo, tetrametilciclobutilo, dietilciclobutilo, etilmetilciclobutilo, dimetiletilciclobutilo, metilciclopentilo, etilciclopentilo, dimetilciclopentilo, trimetilciclopentilo, etilmetilciclopentilo, metilciclohexilo, etilciclohexilo, dimetilciclohexilo y metilheptilo, entre los que se prefieren grupos cicloalquilo no sustituidos, y se prefiere adicionalmente ciclopropilo.

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

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

El grupo aciloxi C_{1-4} significa un grupo aciloxi que tiene, como resto acilo, un grupo acilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos específicos aquí pueden mencionarse formiloxi, acetiloxi, n-propioniloxi, i-propioniloxi, butiriloxi y sec-butiriloxi (isobutiriloxi).

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

En cuanto a R^1 se prefieren hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, carbamoílo y alquinilo C_{2-7} (en el que el

alquinilo C_{2-7} puede estar opcionalmente sustituido con acilo C_{1-4}); hidrógeno, halógeno, ciano, metilo, etenilo y acetiletenilo son particularmente preferidos; hidrógeno, halógeno y metilo son más preferidos; e hidrógeno, flúor, cloro y metilo son todavía más preferidos.

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

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

R^3 y R^4 son cada uno preferentemente un grupo alquilo C_{1-6}. Se prefiere adicionalmente que tanto R^3 como R^4 sean el mismo grupo alquilo C_{1-6}, particularmente un grupo metilo.

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

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

R^9 y R^{10} son cada uno preferentemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}. En cuanto a alquilo C_{1-6} se prefieren metilo, etilo, n-propilo e i-propilo, y metilo, etilo e i-propilo son particularmente preferidos. En cuanto a alcoxi C_{1-6} se prefieren metoxi, etoxi, n-propoxi e i-propoxi, y metoxi es particularmente preferido.

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

R^5 y R^8 son preferentemente un átomo de hidrógeno.

En cuanto al acilo C_{1-4} representado por R^{15} o R^{16} se prefieren formilo, acetilo y propionilo, y acetilo es particularmente preferido. En cuanto a la combinación de R^{15} y R^{16} se prefieren combinaciones de: átomos de hidrógeno; e hidrógeno y acetilo, y una combinación de hidrógeno y acetilo es particularmente preferida.

En cuanto al alquilo C_{1-6} representado por R^{11} se prefieren metilo, etilo y n-propilo, y metilo es particularmente preferido. En cuanto al acilo C_{1-4} representado por R^{11} se prefieren formilo, acetilo y n-propionilo, y acetilo es particularmente preferido. En cuanto al aciloxi C_{1-4} representado por R^{11} se prefieren formiloxi, acetiloxi y n-propioniloxi, y acetiloxi es particularmente preferido. En cuanto a R^{11} se prefieren hidrógeno y halógeno, e hidrógeno y flúor son particularmente preferidos.

En cuanto a Y^1 se prefieren -N = , -CH = , -CF = y -CCl = ; -N = , -CH = y -CF = son particularmente preferidos; y -N = y -CH = son más preferidos.

En cuanto a R^{11} de $-CR^{11}$ = representado por Y^2 se prefieren hidrógeno, halógeno, acilo C_{1-4} y $-NR^{15}R^{16}$, e hidrógeno, flúor y cloro, acetilo y $-NHCOCH_3$ son particularmente preferidos. En cuanto a Y^2 se prefieren -N = , -CH = y -CF = , y -CH = y -CF = son particularmente preferidos.

En cuanto a R^{12} se prefieren hidrógeno, flúor y metilo; hidrógeno y flúor son particularmente preferidos; e hidrógeno es más preferido.

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

En cuanto a X se prefieren tiazol-2-ilo, pirimidin-2-ilo, 2-piridilo y R^3R^4NCO- (en la que R^3 y R^4 tienen las mismas definiciones que antes). Es particularmente preferido que tanto R^3 como R^4 sean un grupo metilo.

A es preferentemente un grupo representado por la fórmula general (2).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Como ejemplos preferidos del compuesto representado por la fórmula general (1), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, aquí pueden mencionarse, por ejemplo:

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

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

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

éster 3-(3-aminosulfonilamino-2-fluorobencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico,

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

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

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

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

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

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

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

éster 3-(3-aminosulfonilamino-2-fluorobencil)-4-fluorometil-2-oxo-2H-1 -benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

éster 4-metil-3-{2-(inetilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-6-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

clorhidrato de éster 3-(3-(N-(2-aminoetil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico,

clorhidrato de éster 3-(3-(N-(N'-metil-2-aminoetil)metilsulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico,

éster 3-(3-(N-2,2,2-trifluoroetilsulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Como ejemplos preferidos desde el punto de vista de la actividad antitumoral aquí pueden mencionarse, por ejemplo:

éster 3-(3-aminosulfonilamino-2-fluorobencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

éster 3-(3-dimetilcarbamoilmetanosulfonilamino-bencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico.

Preferidos desde el punto de vista de la exposición sistémica son compuestos de fórmula general (1) en la que: X es un grupo tiazol-2-ilo o un grupo pirimidin-2-ilo; Y^1 es -CH = o -N = ; Y^2 es -CH = o -CF = ; Y^3 y Y^4 son -CH = ; A es $-NHSO_2NHR^{60}$ o $-NHSO_2CH_2CONHCH_3$ (en las que R^{60} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo); R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo; y R^2 es $-CH_3$ o $-CH_2F$.

Como ejemplos preferidos desde el punto de vista de la exposición sistémica aquí pueden mencionarse, por ejemplo:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ahora se explicarán ejemplos de procedimientos de fabricación para el compuesto o sal según la presente invención. En cada uno de los procedimientos de fabricación explicados a continuación, el orden de las etapas puede cambiarse según pueda ser necesario. Además, cuando un reactivo en una cierta etapa se somete a una conversión química no deseada en condiciones de reacción para la etapa, el procedimiento de fabricación puede llevarse a cabo, por ejemplo, realizando la protección y desprotección de un grupo funcional. Para la selección de un grupo protector y un procedimiento de protección y desprotección aquí puede referirse a, por ejemplo, T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, segunda edición, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, 1991.

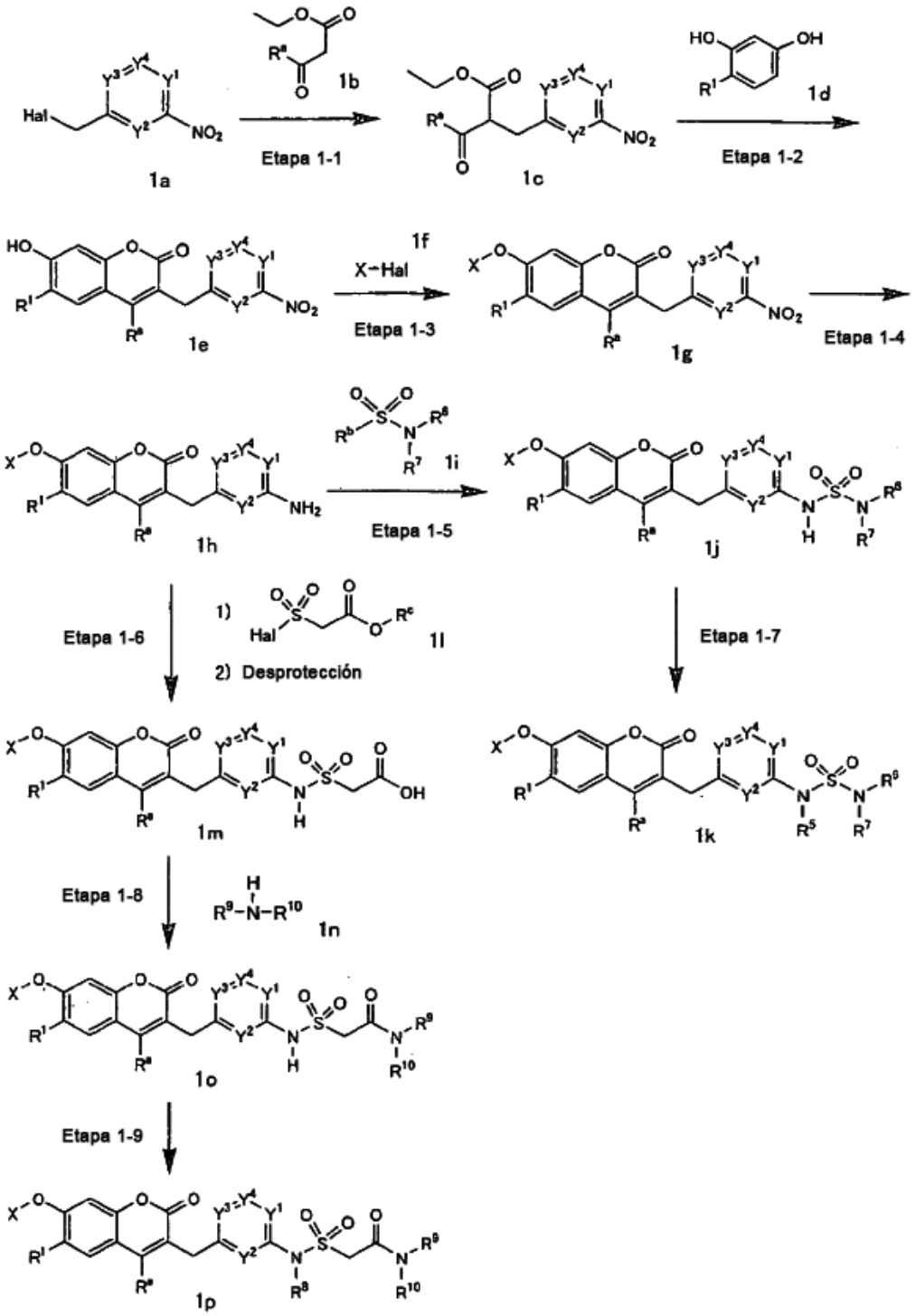
X, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, R^1, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 y R^{10} tienen los mismos significados que se mencionan anteriormente, mientras que Hal representa un átomo de halógeno; R^a representa un grupo alquilo C_{1-6} (el grupo alquilo C_{1-6} puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de flúor, un grupo hidroxi opcionalmente protegido, un grupo oxo opcionalmente protegido y un grupo carboxi opcionalmente protegido); R^b representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno o grupo 2-oxazolidinon-3-ilo; R^c representa un grupo protector para el grupo carboxi, tal como un grupo alquilo C_{1-4}; R^d y R^e son iguales o diferentes,

y cada uno representan independientemente o juntos un grupo protector para el grupo amino; R^f representa un grupo alquilo C_{1-4}; R^g representa un grupo hidroxi o átomo de halógeno; R^h representa un grupo metilo o R^cOCO-; R^i representa un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C_{1-5}; y B representa un grupo nitro o $-NR^dR^e$.

(Procedimiento general 1)

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

[Fórmula química 4]



Etapa 1-1:

El compuesto 1c puede obtenerse por condensación entre una forma desprotonada del compuesto 1b, que se obtiene haciendo reaccionar el compuesto 1b con una base, y el compuesto 1a.

En cuanto a la base aquí pueden mencionarse, por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hexametildisilazida de litio (también denominada “LiHMDS” en el presente documento) y similares, entre los que se prefieren hidruro de sodio y similares.

En cuanto al disolvente de reacción aquí pueden mencionarse: disolventes de éter tales como tetrahidrofurano (también denominado “THF” en el presente documento) y éter dietílico; y disolventes de cloro tales como cloruro de metileno, entre los que se prefiere THF.

La temperatura de reacción puede determinarse apropiadamente dependiendo del tipo de disolvente de reacción y similares, aunque para la reacción entre el compuesto 1b y una base es generalmente -20 ºC a 25 ºC, preferentemente 0 ºC a 10 ºC, y para la condensación entre la forma desprotonada y el compuesto 1a es generalmente 0 ºC a 60 ºC, preferentemente 15 ºC a 35 ºC.

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

En cuanto al procedimiento para someter la forma desprotonada y el compuesto 1a a la reacción, se prefiere añadir gota a gota una disolución que contenga la forma desprotonada a una disolución que contiene el compuesto 1a.

Etapa 1-2:

El compuesto 1e puede obtenerse mediante reacción entre el compuesto 1c y el compuesto 1d en presencia de ácido.

En cuanto al ácido aquí pueden mencionarse: ácidos de Lewis tales como cloruro de circonio, cloruro de samario (II) y cloruro de aluminio; ácidos inorgánicos tales como ácido sulfúrico; y resinas de ácido tales como zeolita, entre los que se prefiere ácido sulfúrico.

En cuanto al disolvente de reacción pueden usarse disolventes inactivos para la reacción, aunque se prefieren condiciones libres de disolvente. Si se usa ácido sulfúrico, el número de equivalentes es generalmente 1 a 5, preferentemente 1 a 3, con respecto al compuesto 1d.

La temperatura de reacción es generalmente -20 ºC a 50 ºC, preferentemente -10 ºC a 30 ºC.

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

Etapa 1-3:

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

En cuanto a la base aquí pueden mencionarse, por ejemplo: sales inorgánicas débilmente básicas tales como carbonato sódico, carbonato de potasio y carbonato de cesio; e hidruros metálicos tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio, entre los que se prefieren carbonato de potasio, carbonato de cesio e hidruro de sodio.

En cuanto al disolvente de reacción aquí pueden mencionarse: disolventes de éter tales como tetrahidrofurano y éter dietílico; y N,N-dimetilformamida y similares, entre los que se prefieren tetrahidrofurano y N,N-dimetilformamida.

La temperatura de reacción puede determinarse apropiadamente dependiendo del tipo de disolvente de reacción y similares, aunque para casos en los que X sea un grupo heteroarilo deficiente en electrones tal como un grupo piridilo o pirimidinilo es generalmente 60 ºC a 150 ºC, preferentemente 70 ºC a 100 ºC; para casos en los que X sea un grupo heteroarilo rico en electrones tal como un grupo tiazolilo es generalmente 90 ºC a 200 ºC, preferentemente 100 ºC a 120 ºC; y para casos en los que X sea un grupo representado por R^3R^4NCO- es generalmente 0 ºC a 50 ºC, preferentemente 0 ºC a 30 ºC.

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

Además, si X es un grupo heteroarilo rico en electrones tal como un grupo tiazolilo, se prefiere realizar la reacción mientras que se irradia con microondas en coexistencia de una sal de cobre monovalente tal como yoduro de cobre (I), $CuPF_6$ o Cu(I)OTf (trifluorometanosulfonato de cobre (I)), preferentemente yoduro de cobre (I) o similares.

Etapa 1-4:

El compuesto 1h puede obtenerse mediante reducción del compuesto 1g.

En cuanto al agente reductor aquí pueden mencionarse cloruro de estaño (II), cinc y similares, entre los que se prefiere cloruro de estaño (II).

En cuanto al disolvente de reacción aquí pueden mencionarse: disolventes de alcohol tales como metanol y etanol; disolventes de éster de ácido acético tales como acetato de etilo, acetato de n-propilo y acetato de n-butilo; y mezclas de los mismos, entre los que se prefieren acetato de etilo, y una mezcla de etanol y acetato de etilo.

La temperatura de reacción es generalmente 50 ºC a 150 ºC, preferentemente 60 ºC a 90 ºC.

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

El compuesto 1h también puede obtenerse sometiendo el compuesto 1a a la etapa 1-4, etapa 1-1, etapa 1-2 y etapa 1-3 en este orden, o sometiendo el compuesto 1c a la etapa 1-4, etapa 1-2 y etapa 1-3 en este orden.

Además, el compuesto 1h también puede obtenerse a partir de un compuesto distinto del compuesto 1g por hidrogenación catalítica usando paladio-carbón o similares como catalizador, con referencia a Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2004, 14, 2411-2415.

Etapa 1-5:

El compuesto 1j puede obtenerse mediante reacción entre el compuesto 1h y el compuesto 1i.

En cuanto al disolvente de reacción aquí pueden mencionarse cloruro de metileno, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y similares, entre los que, desde el punto de vista de la solubilidad del compuesto 1h, se prefieren acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y similares.

La temperatura de reacción es generalmente 15 ºC a 120 ºC, preferentemente 20 ºC a 85 ºC.

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

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

Etapa 1-6:

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

En la reacción con el compuesto 1l, en cuanto a la base aquí pueden mencionarse aminas orgánicas tales como piridina, trietilamina y diisopropiletilamina, entre las que se prefieren diisopropiletilamina y similares.

En cuanto al disolvente de reacción aquí pueden mencionarse disolventes de éter tales como éter dietílico, THF y dioxano, entre los que se prefiere THF.

La temperatura de reacción es generalmente 10 ºC a 50 ºC, preferentemente 15 ºC a 40 ºC.

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

En cuanto al procedimiento para la desprotección se prefiere hidrólisis en presencia de base.

En cuanto a la base aquí pueden mencionarse hidróxidos metálicos tales como hidróxido sódico e hidróxido potásico, entre los que se prefieren hidróxido sódico y similares.

En cuanto al disolvente de reacción aquí pueden mencionarse: disolventes de alcohol tales como metanol, etanol y n-propanol; agua; y mezclas de los mismos, entre los que se prefiere una mezcla de agua y metanol.

La temperatura de reacción y el tiempo de reacción son los mismos que aquellos para el compuesto 1l.

Etapa 1-8:

El compuesto 1o puede obtenerse por condensación entre el compuesto 1m y el compuesto 1n.

En cuanto al agente de condensación aquí pueden mencionarse diciclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y similares, entre los que se prefieren 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y similares. Además, se prefiere realizar la condensación en coexistencia de un agente esterificante activo tal como N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol o 3-hidroxi-3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazol (preferentemente 3-hidroxi-3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazol o similares).

En cuanto al disolvente de reacción aquí pueden mencionarse: disolventes de éter tales como éter dietílico, THF y dimetoxietano; disolventes de halógeno tales como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; y N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares, entre los que se prefiere N,N-dimetilformamida.

La temperatura de reacción es generalmente 10 ºC a 50 ºC, preferentemente 15 ºC a 40 ºC.

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

Etapa 1-7 y etapa 1-9:

El compuesto 1k y el compuesto 1p pueden obtenerse introduciendo un grupo alquilo C_{1-6} en el compuesto 1j y el compuesto 1o según sea necesario.

La introducción de alquilo C_{1-6} puede realizarse con referencia a, por ejemplo, los procedimientos descritos en Bioorganic and Medicinal Chemistry 2005, 13, 1393-1402, Organic Preparations and Procedures International 2004, 36, 347-351, y Journal of Medicinal Chemistry 2004, 47, 6447-6450.

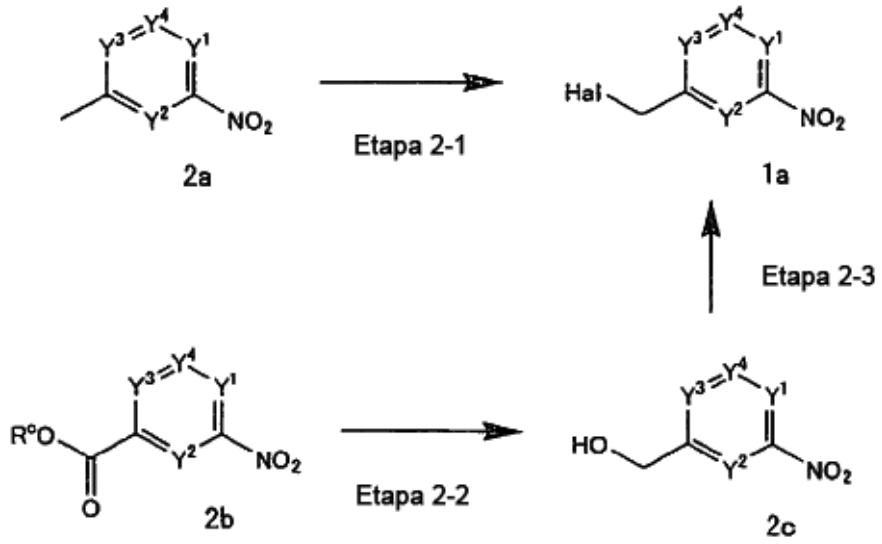
El compuesto 1k también puede obtenerse sometiendo el compuesto 1h a la etapa 1-7 y etapa 1-5 en este orden. El compuesto 1p también puede obtenerse sometiendo el compuesto 1h a la etapa 1-9, etapa 1-6 y etapa 1-8 en este orden.

El compuesto 1b está comercialmente disponible y puede producirse con referencia a, por ejemplo, procedimientos descritos en libros de texto comunes de química orgánica (por ejemplo, Jerry March, WILEY INTERSCIENCE Advanced Organic Chemistry, 4ª edición). El compuesto 1d está comercialmente disponible y puede producirse con referencia a procedimientos descritos en, por ejemplo, Journal of Fluorine Chemistry 2003, 120, 173-183, y Journal of Organic Chemistry 1986, 51, 3242-3244.

(Procedimiento general 2)

El procedimiento general 2 es un ejemplo de un procedimiento de fabricación para el compuesto 1a del procedimiento general 1.

[Fórmula química 5]



Etapa 2-1:

El compuesto 1a puede obtenerse por halogenación, preferentemente bromación, del compuesto 2a.

En cuanto al agente de halogenación aquí pueden mencionarse N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, N-yodosuccinimida y similares, entre los que se prefiere N-bromosuccinimida.

En cuanto al disolvente de reacción se prefieren disolventes no polares inactivos tales como tetracloruro de carbono.

La temperatura de reacción es generalmente 20 ºC a 100 ºC, preferentemente 50 ºC a 90 ºC.

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

Etapa 2-2:

El compuesto 2c puede obtenerse mediante reducción del compuesto 2b.

En cuanto al agente reductor aquí pueden mencionarse hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio (también denominado “DIBAH” en el presente documento) y similares, entre los que se prefiere DIBAH.

En cuanto al disolvente de reacción aquí pueden mencionarse: disolventes de éter tales como éter dietílico y THF; y disolventes de benceno tales como benceno, tolueno y xileno, entre los que, cuando se usa DIBAH como agente reductor, se prefieren tolueno y similares.

La temperatura de reacción es generalmente -100 ºC a 10 ºC, preferentemente -85 ºC a 0 ºC.

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

El compuesto 2c también puede obtenerse convirtiendo R^cOCO- del compuesto 2b en un grupo formilo y

sometiendo el compuesto obtenido a la etapa 2-2.

Etapa 2-3:

El compuesto 1a puede obtenerse convirtiendo el grupo hidroxi del compuesto 2c en un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de bromo.

En cuanto al agente de halogenación aquí pueden mencionarse trifluoruro de dietilaminoazufre (también denominado "DAST" en el presente documento), cloruro de tionilo, tribromuro de fósforo, una combinación de trifenilfosfina y yodo, y una combinación de cloruro de ácido para-toluenosulfónico y yoduro de sodio, entre los que se prefiere tribromuro de fósforo.

En cuanto al disolvente de reacción aquí pueden mencionarse disolventes de éter tales como éter dietílico, THF y dioxano, entre los que se prefiere éter dietílico.

La temperatura de reacción es generalmente -10 ºC a 10 ºC, preferentemente -5 ºC a 5 ºC.

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

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

(Procedimiento general 3)

El procedimiento general 3 es un ejemplo de un procedimiento de fabricación particularmente preferidos para un compuesto 2a o 2b del procedimiento general 2 en el que Y^2 es -CF = .

[Fórmula química 6]

Etapa 3-1:

El compuesto 3b puede obtenerse sometiendo el compuesto 3a (en el que Hal es preferentemente un átomo de cloro) a reacción con una agente de fluoración tal como fluoruro de sodio, fluoruro de potasio y fluoruro de cesio (preferentemente fluoruro de cesio). Una sal de amonio cuaternario tal como cloruro de tetrametilamonio puede añadirse según sea necesario.

En cuanto al disolvente de reacción se prefieren sulfóxido de dimetilo, sulforano y N,N-dimetilformamida y similares.

La temperatura de reacción es generalmente 100 ºC a 200 ºC, preferentemente 120 ºC a 160 ºC.

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

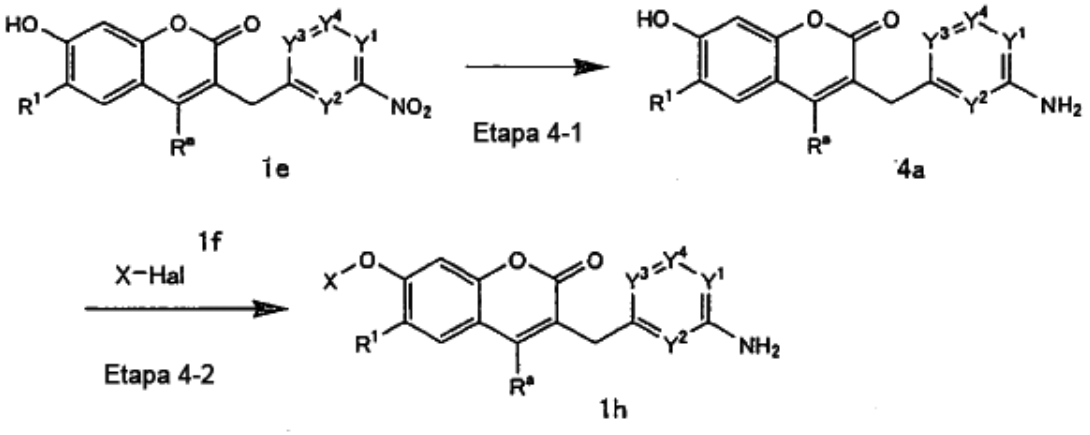
El compuesto 3b, particularmente un compuesto en el que Y^1, Y^3 y Y^4 son cada uno -CH = , es un compuesto novedoso, y es útil como producto intermedio sintético para un compuesto representado por la fórmula general (1).

El compuesto 3a está comercialmente disponible, y puede producirse con referencia a, por ejemplo, procedimientos descritos en Yakugaku Zasshi 1955, 75, 292-296 y libros de texto comunes de química orgánica (por ejemplo, Jerry March, WILEY INTERSCIENCE Advanced Organic Chemistry, 4ª edición).

(Procedimiento general 4)

El procedimiento general 4 es otro procedimiento de fabricación para el compuesto 1h.

[Fórmula química 7]



Etapa 4-1:

El compuesto 4a puede sintetizarse mediante reducción del compuesto 1e. Esta etapa puede llevarse a cabo de la misma forma que la etapa 1-4.

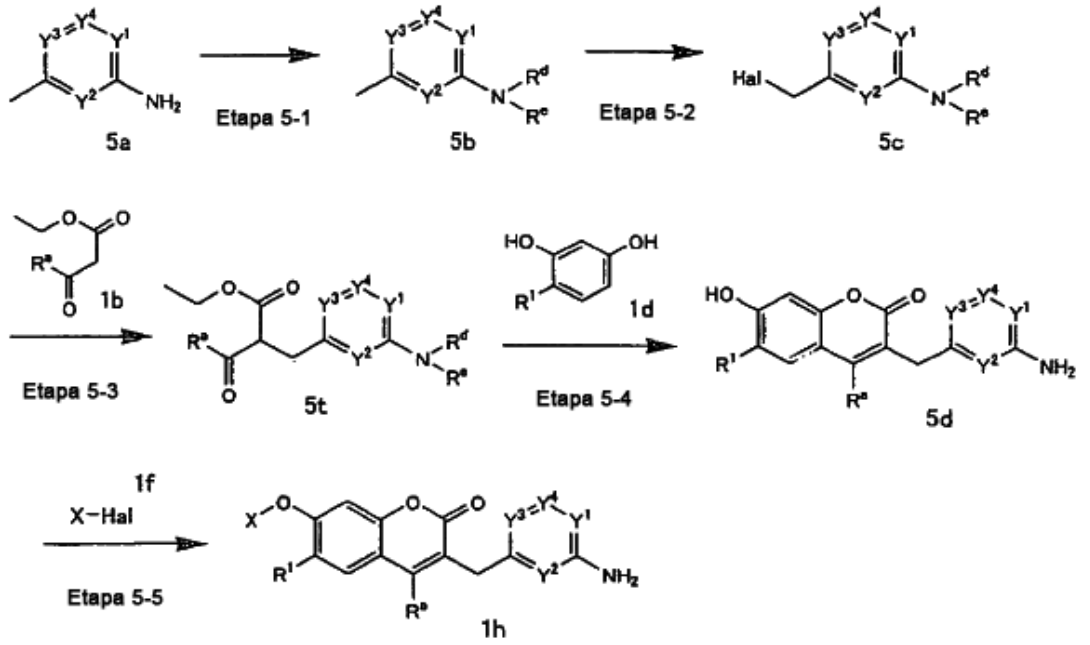
Etapa 4-2:

El compuesto 1h puede obtenerse mediante reacción entre el compuesto 4a y el compuesto 1f en presencia de base. Esta etapa puede llevarse a cabo de la misma forma que la etapa 1-3.

(Procedimiento general 5)

El procedimiento general 5 es todavía otro procedimiento de fabricación para el compuesto 1h. Con este procedimiento puede producirse un compuesto 1h en el que Y^1 y Y^2 son cada uno independientemente -N = o $-CR^{11}$ = .

[Fórmula química 8]



Etapa 5-1:

El compuesto 5b puede obtenerse protegiendo el grupo amino del compuesto 5a, preferentemente convirtiendo R^d y R^e en un grupo t-butoxicarbonilo.

En cuanto al agente protector se prefiere Boc_2O (carbonato de di-t-butilo) y similares.

En cuanto al disolvente de reacción aquí pueden mencionarse disolventes de éter tales como éter dietílico y

THF, entre los que se prefieren THF y similares.

La temperatura de reacción puede determinarse apropiadamente dependiendo del tipo de disolvente de reacción y similares, aunque generalmente es 0 ºC a 90 ºC, preferentemente 20 ºC a 70 ºC.

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

Además, se prefiere realizar la reacción en coexistencia de un acelerador de la reacción tal como N,N-dimetilaminopiridina.

Etapa 5-2:

El compuesto 5c puede obtenerse por halogenación, preferentemente bromación, del compuesto 5b.

En cuanto al agente de halogenación aquí pueden mencionarse molécula de cloro, molécula de bromo, molécula de yodo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida y similares, entre los que se prefiere N-bromosuccinimida. Además, se prefiere realizar la halogenación en coexistencia de un radical iniciador tal como azoisobutironitrilo o peróxido de benzoílo (preferentemente peróxido de benzoílo o similares).

En cuanto al disolvente de reacción aquí pueden mencionarse disolventes de halógeno tales como tetracloruro de carbono y cloroformo; disolventes de hidrocarburos no polares tales como ciclohexano y hexano, entre los que se prefiere tetracloruro de carbono.

La temperatura de reacción es generalmente 50 ºC a 100 ºC, preferentemente 70 ºC a 90 ºC.

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

Etapa 5-3:

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

En cuanto a la base aquí pueden mencionarse, por ejemplo, hidruros metálicos tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio y LiHMDS, entre los que se prefieren hidruro de sodio y similares.

En cuanto al disolvente de reacción aquí pueden mencionarse: disolventes de éter tales como THF y éter dietílico; y disolventes de cloro tales como cloruro de metileno, entre los que se prefiere THF.

La temperatura de reacción es generalmente -20 ºC a 25 ºC, preferentemente 0 ºC a 10 ºC.

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

Además, el compuesto 5t puede obtenerse por la reacción de condensación descrita en la publicación internacional WO 2002/08217, seguida de hidrogenación catalítica.

Etapa 5-4:

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

En cuanto al ácido aquí pueden mencionarse: ácidos de Lewis tales como cloruro de circonio, cloruro de samario (II) y cloruro de aluminio; ácidos inorgánicos tales como ácido sulfúrico; y resinas de ácido tales como zeolita, entre los que se prefiere ácido sulfúrico.

En cuanto al disolvente de reacción pueden usarse disolventes inactivos para la reacción, aunque se prefieren condiciones libres de disolvente. Si se usa ácido sulfúrico, el número de equivalentes es generalmente 1 a 5, preferentemente 1 a 3, con respecto al compuesto 1d.

La temperatura de reacción es generalmente -20 ºC a 50 ºC, preferentemente -10 ºC a 30 ºC.

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

Etapa 5-5:

El compuesto 1h puede obtenerse sometiendo el compuesto 5d a reacción con el compuesto 1f en presencia de base. Esta etapa puede llevarse a cabo de la misma forma que la etapa 1-3.

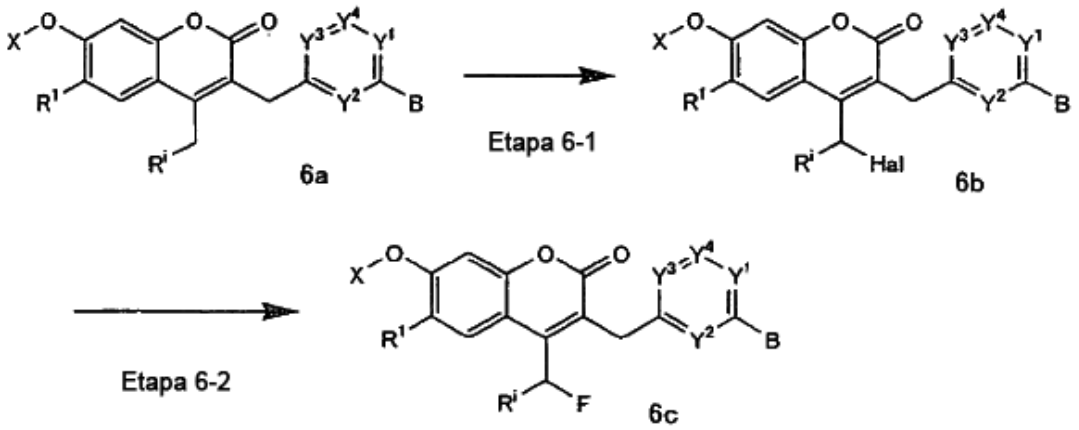
El compuesto 5a está comercialmente disponible, y puede producirse con referencia a, por ejemplo, procedimientos descritos en European Journal of Medicinal Chemistry 1999, 34, 1003-1008, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2004, 16, 1411-1416, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2002, 12, 2109-2112, Chemical and Pharmaceutical Bulletin 2004, 52, 818-829, y similares. Además, el compuesto 5a y el compuesto 5b también pueden producirse, por ejemplo, introduciendo un átomo de nitrógeno en el compuesto de arilo halogenado correspondiente (es decir, un compuesto obtenido reemplazando el grupo amino o $-NR^dR^e$ del compuesto 5a o 5b con un átomo de halógeno) en la posición en la que el átomo de halógeno está unido, usando catalizador de paladio (Organic Letters 2002, 4, 4689-4692).

En los Procedimientos generales 1, 4, 5 y 8, a partir de un compuesto en el que R^a es un grupo alquilo C_{1-6} (el grupo alquilo C_{1-6} está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxi opcionalmente protegido, un grupo oxo opcionalmente protegido y un grupo carboxi opcionalmente protegido) es posible producir un compuesto de fórmula general (1) en la que R^2 es un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un átomo de halógeno, convirtiendo el grupo hidroxi opcionalmente protegido, el grupo oxo opcionalmente protegido o el grupo carboxi opcionalmente protegido en un átomo de halógeno. La conversión en un átomo de flúor puede realizarse en una etapa apropiada de los Procedimientos generales 1, 4, 5 y 8 usando DAST o similares como agente de fluoración, con referencia a Synthesis 2002, 17, 2561-2578 o similares. La conversión en un átomo de cloro o átomo de bromo puede realizarse usando el compuesto 1j, compuesto 1o o similares y usando cloruro de tionilo, PBr_3 o similares como agente de halogenación, con referencia a Larock, Comprehensive Organic Transformations o similares.

(Procedimiento general 6)

El procedimiento general 6 es un ejemplo de un procedimiento de fabricación preferido para un compuesto de fórmula general (1) en la que R^2 es un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un átomo de flúor.

[Fórmula química 9]



Etapa 6-1:

El compuesto 6b puede obtenerse introduciendo un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de bromo, en el compuesto 6a.

En cuanto al agente de halogenación aquí pueden mencionarse, por ejemplo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida y similares, entre los que se prefiere N-bromosuccinimida.

En cuanto al disolvente de reacción aquí pueden mencionarse tetracloruro de carbono, éter dietílico, THF y similares, entre los que se prefieren THF y similares.

La temperatura de reacción es generalmente -50 ºC a 10 ºC, preferentemente -20 ºC a 5 ºC.

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

Etapa 6-2:

El compuesto 6c puede obtenerse sustituyendo adicionalmente el átomo de halógeno del compuesto 6b con un átomo de flúor.

En cuanto al agente de fluoración aquí pueden mencionarse metales fluorados tales como fluoruro de potasio y fluoruro de sodio, entre los que se prefiere potasio fluoruro. Se prefiere realizar la fluoración en coexistencia de un éter corona (por ejemplo, 18-corona-6) correspondiente a un metal en el que va a usarse metal fluorado.

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

La temperatura de reacción es generalmente 20 ºC a 100 ºC, preferentemente 20 ºC a 80 ºC.

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

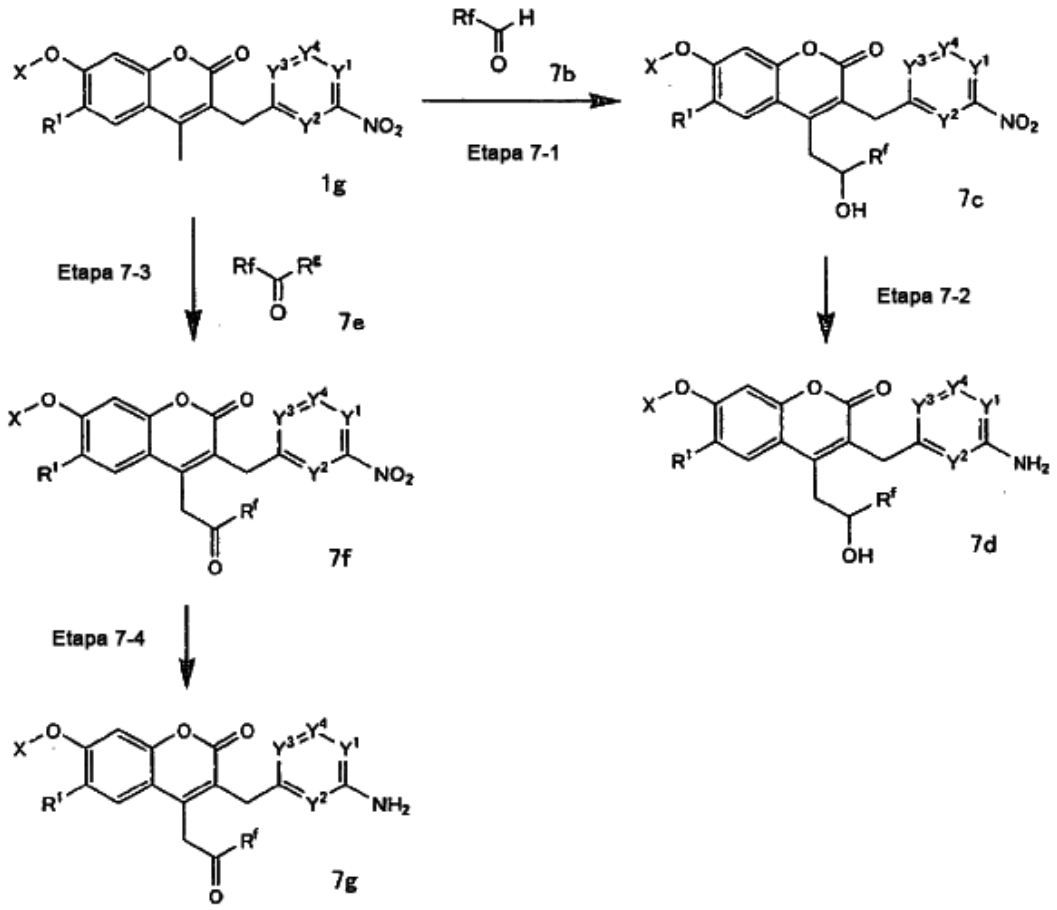
Es posible producir un compuesto de fórmula general (1) en la que R_2 es un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un átomo de flúor desprotegiendo el compuesto 6c según sea necesario, y luego sometiéndolo a la etapa 1-4, etapa 1-5 o etapa 1-6, y las etapas posteriores del procedimiento general 1.

(Procedimiento general 7)

El procedimiento general 7 es un ejemplo de un procedimiento de fabricación preferido para un compuesto

de fórmula general (1) en la que R^2 es un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un átomo de halógeno.

[Fórmula química 10]



Etapa 7-1:

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

En cuanto a la base aquí pueden mencionarse hidruro de sodio, hidruro de potasio, LiHMDS y similares, entre los que se prefiere LiHMDS.

En cuanto al disolvente de reacción aquí pueden mencionarse: disolventes de éter tales como THF y éter dietílico; y disolventes de cloro tales como cloruro de metileno, entre los que se prefiere THF.

La temperatura de reacción puede determinarse apropiadamente dependiendo del tipo de disolvente de reacción y similares, aunque para la reacción entre el compuesto 1g y una base es generalmente -100 ºC a 10 ºC, preferentemente -85 ºC a 5 ºC, y para la reacción entre la forma desprotonada y el compuesto 7b es generalmente -5 ºC a 40 ºC, preferentemente 0 ºC a 30 ºC.

El tiempo de reacción puede determinarse apropiadamente dependiendo de la temperatura de reacción y similares, aunque para la reacción entre el compuesto 1g y una base es generalmente 20 minutos a 3 horas, preferentemente 30 minutos a 1,5 horas, y para la reacción entre la forma desprotonada y el compuesto 7b es generalmente 20 minutos a 20 horas, preferentemente 30 minutos a 15 horas.

Etapa 7-3:

El compuesto 7f puede obtenerse sometiendo una forma desprotonada del compuesto 1g, que se obtiene mediante reacción entre el compuesto 1g y una base, a reacción con el compuesto 7e. Esta etapa puede llevarse a cabo de la misma forma que la etapa 7-1.

Etapa 7-2 y etapa 7-4:

El compuesto 7d y el compuesto 7g pueden obtenerse mediante reducción del compuesto 7c y el compuesto 7f, respectivamente. Esta etapa puede llevarse a cabo de la misma forma que la etapa 1-4.

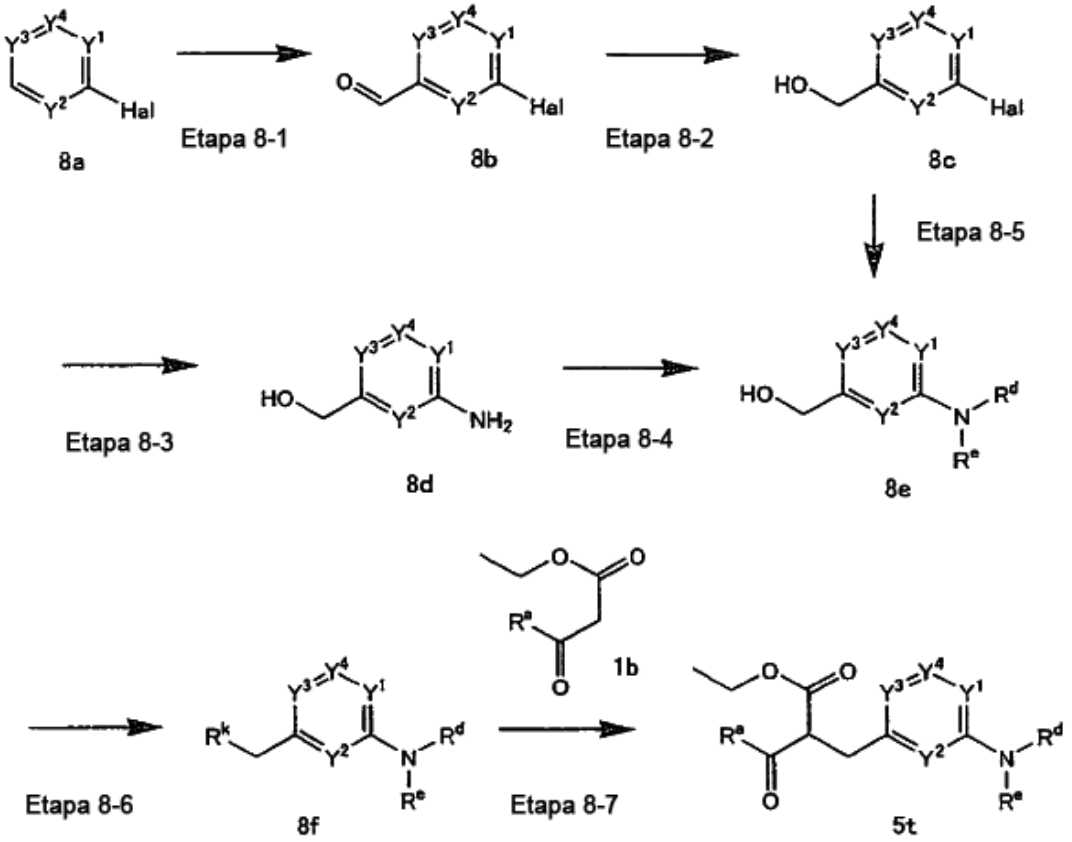
Es posible producir un compuesto de fórmula general (1) en la que R^2 es un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con

un átomo de halógeno, convirtiendo el compuesto 7d o el compuesto 7g por el mismo procedimiento que el procedimiento general 1.

Un compuesto en el que R^2 es un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un átomo de flúor también puede producirse convirtiendo el grupo hidroxi u oxo introducido del compuesto 7c o 7f en un átomo de flúor, y luego sometiéndolo a la etapa 1-4 y las etapas posteriores del procedimiento general 1. La conversión del grupo hidroxi u oxo en un átomo de flúor puede realizarse usando DAST o similares como agente de fluoración, con referencia a Synthesis 2002, 17, 2561-2578 o similares.

(Procedimiento general 8)

El procedimiento general 8 es otro procedimiento de fabricación para el compuesto 5t, y es un ejemplo de un procedimiento de fabricación particularmente preferido para un compuesto de fórmula general (1) en la que Y^1 es -N = .



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

Etapa 8-1:

El compuesto 8b puede obtenerse sometiendo una forma desprotonada del compuesto 8a, que se obtiene mediante reacción entre el compuesto 8a y una base fuerte, a reacción con un compuesto representado por la fórmula: R^jCHO (en lo sucesivo también se denomina simplemente "R^jCHO").

En cuanto a la base fuerte aquí pueden mencionarse: amidas metálicas tales como hexametildisilazida de litio y diisopropilamida de litio; alquilmetales tales como butil-litio y etil-litio; y haluro de alquilmagnesio y similares, entre los que se prefieren hexametildisilazida de litio, diisopropilamida de litio y similares. En cuanto a R^jCHO aquí pueden mencionarse: derivados de ácido fórmico tales como cloruro de formilo y ésteres de ácido fórmico; formamidas tales como N,N-dimetilformamida (también denominada "DMF" en el presente documento) y N,N-dietilformamida, entre los que se prefiere DMF. Usando formaldehído como R^jCHO es posible obtener el compuesto 8c directamente a partir del compuesto 8a sin producir el compuesto 8b.

En cuanto al disolvente de reacción aquí pueden mencionarse: disolventes de éter tales como THF y éter dietílico; y disolventes de cloro tales como cloruro de metileno y tetracloruro de carbono, entre los que se prefiere THF.

La temperatura de reacción puede determinarse apropiadamente dependiendo del tipo de disolvente de reacción y similares, aunque para la reacción entre el compuesto 8a y una base fuerte es generalmente -100 ºC a 25

ºC, preferentemente -95 ºC a -65 ºC, y para la reacción entre la forma desprotonada y R^iCHO es generalmente -100 ºC a 35 ºC, preferentemente -30 ºC a 10 ºC.

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

Etapa 8-2:

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

En cuanto al agente reductor aquí pueden mencionarse compuestos complejos de metal-hidrógeno (por ejemplo, borohidruros metálicos tales como borohidruro de sodio, borohidruro de sodio sulfurado, cianoborohidruro de sodio, trimetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de litio, cianoborohidruro de litio, trietilborohidruro de litio, tri-s-butilborohidruro de litio, tri-t-butilborohidruro de litio, borohidruro de calcio, borohidruro de potasio, triisopropoxiborohidruro de potasio, tri-s-butilborohidruro de potasio, borohidruro de cinc y triacetoxiborohidruro de sodio; e hidruros de metal y aluminio, tales como hidruro de litio y aluminio, hidruro de litio y trimetoxialuminio, hidruro de litio y tri-t-butoxialuminio, hidruro de litio y aluminio/tricloroaluminio, hidruro de litio y aluminio/trifluoruro de boro, hidruro de cloromagnesio y aluminio, hidruro de magnesio y aluminio, hidruro de sodio y aluminio, hidruro de sodio y trietoxialuminio e hidruro de sodio y bis(metoxietoxi)aluminio), entre los que se prefieren borohidruros metálicos tales como borohidruro de sodio.

En cuanto al disolvente de reacción aquí pueden mencionarse: disolventes de éter tales como THF y éter dietílico; disolventes de cloro tales como cloruro de metileno y tetracloruro de carbono; y disolventes de alcohol tales como metanol y etanol, entre los que se prefiere THF.

La temperatura de reacción puede determinarse apropiadamente dependiendo del tipo de disolvente de reacción y similares, aunque generalmente es -100 ºC a 100 ºC, preferentemente -10 ºC a 50 ºC.

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

Etapa 8-3:

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

En cuanto al agente de aminación aquí pueden mencionarse: amoniaco; amoniaco acuoso; sales de amonio tales como cloruro de amonio y acetato de amonio; amidas metálicas tales como hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, hexametildisilazida de sodio, amidas de litio, amidas de sodio y amidas de potasio; y silazanos tales como hexametildisilazano, entre los que se prefieren amoniaco y amidas metálicas tales como hexametildisilazida de litio.

Cuando se usa amoniaco como agente de aminación, la reacción puede realizarse en coexistencia de una amina orgánica tal como trietilamina, una base tal como hidróxido sódico o similares. Cuando se usa amida metálica tal como hexametildisilazida de litio como agente de aminación, la reacción puede realizarse en coexistencia de catalizador de paladio y ligando de fosfina que puede usarse en la etapa 8-5.

En cuanto al disolvente de reacción aquí pueden mencionarse: disolventes de hidrocarburo tales como tolueno y benceno; disolventes de éter tales como THF, éter dietílico y dioxano; disolventes de cloro tales como cloruro de metileno; y disolventes polares no protónicos tales como DMF, entre los que tolueno, DMF y dioxano son particularmente preferidos.

La temperatura de reacción puede determinarse apropiadamente dependiendo del tipo de disolvente de reacción y similares, aunque generalmente es 0 ºC a 200 ºC, preferentemente 30 ºC a 150 ºC.

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

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

Para la selección de un grupo protector y un procedimiento de protección y desprotección aquí puede referirse a, por ejemplo, T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, segunda edición, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, 1991. Como ejemplos preferidos del grupo protector aquí pueden mencionarse: grupos sililo trisustituidos tales como un grupo trimetilsililo, grupo trietilsililo, grupo triisopropilsililo, grupo dimetilisopropilsililo, grupo dietilisopropilsililo, grupo dimetilthexilsililo, grupo terc-butildimetilsililo, grupo terc-butildifenilsililo, grupo tribencilsililo, grupo tri-p-xililsililo, grupo trifenilsililo, grupo difenilmetilsililo y grupo terc-butilmetoxifenilsililo; y grupos bencilo sustituidos tales como un grupo bencilo, grupo trifenilmetilo, grupo 2,4,6-trimetilbencilo, grupo p-bromobencilo, grupo o-nitrobencilo, grupo p-nitrobencilo, grupo p-metoxibencilo y grupo 2,6-dimetoxibencilo, entre los que se prefiere un grupo terc-butildimetilsililo (también denominado grupo “TBS” en el presente documento).

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

En cuanto a la base aquí pueden mencionarse aminas tales como trietilamina, piridina, imidazol, triazol,

bencimidazol y benzotriazol, entre los que se prefiere imidazol.

En cuanto al haluro aquí pueden mencionarse un cloruro, bromuro y yoduro, entre los que se prefiere un cloruro.

En cuanto al disolvente de reacción aquí pueden mencionarse disolventes de amida tales como N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilimidazolidinona (también denominada “DMI” en el presente documento) y DMF, entre los que se prefiere DMF.

La temperatura de reacción puede determinarse apropiadamente dependiendo del tipo de disolvente de reacción y similares, aunque generalmente es 0 ºC a 150 ºC, preferentemente 15 ºC a 65 ºC.

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

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

En cuanto al ácido aquí pueden mencionarse: ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y ácido perclórico; y ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido oxálico y ácido cítrico; y resinas de intercambio aniónico ácidas pueden mencionarse adicionalmente.

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

El disolvente de reacción puede determinarse apropiadamente, y pueden usarse, por ejemplo: disolventes de alcohol; disolventes de éter tales como THF y éter dietílico; disolventes de éster tales como acetato de etilo y acetato de metilo; disolventes de nitrilo tales como acetonitrilo, benzonitrilo y cianuro de bencilo; y disolventes de amida tales como N,N-dimetilacetamida, DMI y DMF, entre los que se prefieren disolventes de éter tales como THF.

La temperatura de reacción puede determinarse apropiadamente dependiendo del tipo de disolvente de reacción y similares, aunque generalmente es 0 ºC a 150 ºC, preferentemente 15 ºC a 65 ºC.

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

Etapa 8-4:

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

En cuanto al procedimiento para la protección del grupo amino se mencionan procedimientos que usan diversos grupos protectores que generalmente pueden usarse en química orgánica, aunque se prefiere, por ejemplo, un procedimiento de formación de un carbamato usando un grupo t-butoxicarbonilo o similares, un procedimiento de formación de una imina usando un grupo fenilmetilidenilo, grupo difenilmetilidenilo o similares, y un procedimiento de formación de una amida por acetilación, trifluoroacetilación o similares, y particularmente se prefiere un procedimiento de formación de un carbamato usando un grupo a t-butoxicarbonilo o similares, y un procedimiento de formación de una imina usando un grupo difenilmetilindenilo o similares.

El procedimiento de formación de un carbamato puede llevarse a cabo de la misma forma que la etapa 5-1.

El procedimiento de formación de una imina puede llevarse a cabo mediante calentamiento del compuesto 8d junto con un aldehído tal como benzaldehído, o una cetona tal como benzofenona.

En cuanto al disolvente de reacción se prefieren disolventes de alcohol tales como metanol, etanol, n-propanol e i-propanol, y el metanol es particularmente preferido.

La temperatura de reacción puede determinarse apropiadamente dependiendo del tipo de disolvente de reacción y similares, aunque generalmente es 10 ºC a 120 ºC, preferentemente 40 ºC a 90 ºC.

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

Etapa 8-5:

El compuesto 8e también puede obtenerse sometiendo el compuesto 8c a reacción con un compuesto representado por la fórmula: HNR^dR^e (en lo sucesivo también se denomina simplemente “HNR^dR^e”).

En cuanto a HNR^dR^e aquí pueden mencionarse, por ejemplo: acetamidas tales como acetamida y bis(trimetilsilil)acetamida; iminas tales como difenilimina; y aralquilaminas tales como bencilamina, entre las que se prefieren acetamida, bis(trimetilsilil)acetamida y difenilimina.

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

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

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

En cuanto al disolvente de reacción aquí pueden mencionarse: disolventes de hidrocarburo tales como hexano, heptano, octano, tolueno, benceno y xileno; disolventes de éter tales como THF, éter dietílico y dioxano; y disolventes polares no protónicos tales como DMF y N,N-dimetilacetamida, entre los que se prefieren disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y benceno.

La temperatura de reacción puede determinarse apropiadamente dependiendo del tipo de disolvente de reacción y similares, aunque generalmente es 20 ºC a 140 ºC, preferentemente 45 ºC a 80 ºC.

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

El compuesto 8e también puede obtenerse protegiendo el grupo hidroxi del compuesto 8c, luego sometiendo el compuesto a esta etapa, y luego desprotegiendo el grupo hidroxi. Esto pueden llevarse a cabo de la misma forma que el procedimiento de proteger el grupo hidroxi del compuesto 8c, luego someter el compuesto a la etapa 8-3, y luego desproteger el grupo hidroxi dando el compuesto 8d.

Etapa 8-6:

El compuesto 8f puede obtenerse convirtiendo el grupo hidroxi del compuesto 8e en un grupo saliente, por ejemplo, por esterificación (acetilación, mesilación, tosilación o similares) del grupo hidroxi, o sustitución del grupo hidroxi con un átomo de halógeno, preferentemente por esterificación de sulfonato (mesilación, tosilación o similares) del grupo hidroxi.

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

En cuanto a la base aquí pueden mencionarse, por ejemplo: hidruros metálicos tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de litio; y alcóxidos metálicos tales como t-butóxido de potasio, t-butóxido de sodio, t-butóxido de litio, t-pentóxido de potasio, t-pentóxido de sodio y t-pentóxido de litio, entre los que se prefieren alcóxidos metálicos tales como t-butóxido de litio.

En cuanto al disolvente de reacción se prefieren disolventes de éter tales como THF, éter dietílico y dioxano, y THF es particularmente preferido.

La temperatura de reacción puede determinarse apropiadamente dependiendo del tipo de disolvente de reacción y similares, aunque generalmente es -90 ºC a 30 ºC, preferentemente -50 ºC a 10 ºC.

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

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

La halogenación del compuesto 8e puede realizarse de la misma forma que la etapa 2-3. Además, también puede llevarse a cabo realizando una reacción de intercambio entre el éster de sulfonato obtenido por la esterificación de sulfonato anteriormente mencionada y un anión de halógeno.

Etapa 8-7:

El compuesto 5t puede obtenerse sometiendo el compuesto 8f a reacción con el compuesto 1b en presencia de base. Esta etapa puede llevarse a cabo de la misma forma que la etapa 5-3.

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

Basándose en los Procedimientos generales 1 a 8, y ejemplos que se describirán después, o con referencia a éstos, también puede sintetizarse los siguientes compuestos, por ejemplo:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La presente invención incluye sales farmacéuticamente aceptables de compuestos representado por la fórmula general (1). Estas sales se producen poniendo en contacto el compuesto con un ácido o base que puede usarse para la producción de productos farmacéuticos. Ejemplos de las sales incluyen: sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, sulfatos y fosfatos; sulfonatos tales como metanosulfonatos, bencenosulfonatos y toluenosulfonatos; carboxilatos tales como formiatos, acetatos, oxalatos, maleatos, fumaratos, citratos, malatos, succinatos, malonatos, gluconatos, mandelatos, benzoatos, salicilatos, fluoroacetatos, trifluoroacetatos, tartratos, propionatos y glutaratos; sales de metales alcalinos tales como sales de litio, sales de sodio, sales de potasio, sales de cesio y sales de rubidio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de magnesio y sales de calcio; y sales de amonio tal como sales de amonio, sales de alquilamonio, sales de dialquilamonio, sales de trialquilamonio y sales de tetraalquilamonio. Entre ellas se prefieren sales de metales alcalinos tales como sales de litio, sales de sodio, sales de potasio, sales de cesio y sales de rubidio, y las sales de sodio y potasio sales son particularmente preferidas.

El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la presente invención puede usarse para el tratamiento de un trastorno proliferativo de células, particularmente cáncer, administrando apropiadamente al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz del mismo por sí mismo o en forma de una composición farmacéutica. En cuanto a la vía de administración aquí pueden usarse: administración sistémica tal como administración por vía oral, administración rectal, administración intravenosa, administración intramuscular, administración subcutánea, administración intracisternal, administración vaginal, administración intraperitoneal, administración intravesical o administración por inhalación; o administración tópica en forma de una pomada, gel, crema o similares.

Cuando el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la presente invención se usa en forma de una composición farmacéutica, generalmente se prepara como una cierta formulación (forma de dosificación). En cuanto a la formulación aquí pueden mencionarse, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, un gránulo, un polvo, un gránulo fino, una píldora y una disolución y suspensión acuosa o no acuosa. Además, el compuesto o sal pueden usarse en forma de diversas formulaciones de liberación controlada, y en cuanto a la formulación de liberación controlada aquí pueden mencionarse, por ejemplo, una formulación usada implantada en el cuerpo, y una formulación administrada a la mucosa oral o nasal. La disolución o suspensión puede almacenarse envasada en un recipiente adecuado para la preparación de una dosis única.

Diversas formulaciones como se mencionan anteriormente pueden producirse mediante un procedimiento conocido, mezclando el compuesto o sal con un aditivo farmacéuticamente aceptable. En cuanto al aditivo aquí pueden mencionarse un excipiente, un lubricante (agente de recubrimiento), un aglutinante, un disgregante, un estabilizador, un aromatizante, una base, un dispersante, un diluyente, un tensioactivo, una emulsionante y similares.

En cuanto al excipiente aquí pueden mencionarse, por ejemplo, almidones (almidón, almidón de patata, almidón de maíz y similares), lactosa, celulosa cristalina e hidrogenofosfato de calcio.

En cuanto al lubricante (agente de recubrimiento) aquí pueden mencionarse, por ejemplo, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, shellac, talco, cera carnauba y parafina.

En cuanto al aglutinante aquí pueden mencionarse, por ejemplo, polivinilpirrolidona y macrogol, además de los mismos compuestos que se mencionan para el excipiente.

En cuanto al disgregante aquí pueden mencionarse, por ejemplo, almidones y celulosas químicamente modificados tales como croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón de sodio y polivinilpirrolidona reticulada, además de los mismos compuestos que se mencionan para el excipiente.

En cuanto al estabilizador aquí pueden mencionarse, por ejemplo: ésteres de ácido paraoxibenzoico tales como metilparabeno y propilparabeno; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol y cresol; timerosal; ácido deshidroacético; y ácido sórbico.

En cuanto al aromatizante aquí pueden mencionarse, por ejemplo, edulcorantes, acidulantes y fragancias que se usan comúnmente.

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

En cuanto al dispersante aquí pueden mencionarse, por ejemplo, derivados de celulosa (goma arábiga, tragacanto, metilcelulosa y similares), poliésteres de ácido esteárico, sesquioleato de sorbitano, monoestearato de aluminio, alginato de sodio, polisorbatos y ésteres de sorbitano de ácidos grasos.

En cuanto al disolvente o diluyente en una formulación líquida aquí pueden mencionarse, por ejemplo, fenol, clorocresol, agua purificada y agua destilada.

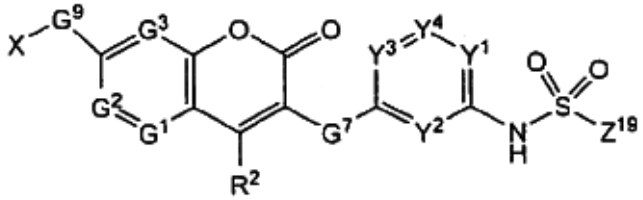
En cuanto al tensioactivo o emulsionante aquí pueden mencionarse, por ejemplo, polisorbato 80, estearato de polioxilo 40 y lauromacrogol.

El contenido preferido del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la presente invención en la formulación varía dependiendo de la forma de dosificación, y es generalmente del 0,01 % al 100 % en peso.

Cuando el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la presente invención se usan como agente terapéutico para un trastorno proliferativo de células, la dosis puede determinarse apropiadamente dependiendo de la gravedad del síntoma, edad, peso corporal, condición de salud relativa, presencia o ausencia de fármacos concomitantes, vía de administración y similares. Por ejemplo, cuando el sujeto es un animal de sangre caliente, particularmente un ser humano, la dosis por kilogramo de peso corporal por día para administración por vía oral es preferentemente 0,00001 a 5000 mg, más preferentemente 0,0001 a 10 mg. La dosis para administración parenteral también es preferentemente 0,00001 a 5000 mg, más preferentemente 0,0001 a 10 mg. La dosis como se menciona anteriormente puede administrarse una vez cada día a una vez cada 3 semanas, o diariamente en 2 a 4 dosis divididas.

Como se ha descrito anteriormente, el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y composición farmacéutica según la presente invención pueden usarse como agente terapéutico para un trastorno proliferativo de células, particularmente cáncer. En cuanto al cáncer aquí puede mencionarse, por ejemplo: cánceres de sangre y cánceres linfoides tales como leucemias (leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfocítica crónica y similares), linfomas malignos (enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y similares), mieloma múltiple y síndrome mielodisplásico; y cánceres sólidos tales como tumor cerebral, glioma, cánceres de cabeza y cuello (cáncer de faringe, cáncer de laringe, cáncer de lengua y similares), cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, o similares), cáncer de tiroides, cáncer de mama, cáncer de vesícula biliar, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer testicular, carcinoma de células renales, cáncer de vejiga, cáncer de la pelvis renal y cáncer de uréter, melanoma maligno y cáncer de piel

Como un ejemplo de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la invención aquí puede mencionarse un compuesto representado por la siguiente fórmula y sus sales farmacéuticamente aceptables:



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

X	G^9	Y^1	Y^2	Y^3	Y^4	G^1	G^2	G^3	Z^{19}	G^7	R^2
$(CH_3)_2NCO$	O	N	CF	CH	CH	CH	CCH_3	CH	$CH_2CONHCH_2$	CH_2	CH_3

Realizaciones ejemplificadas de la presente invención se describirán ahora más específicamente basándose en los ejemplos (ejemplos de fabricación y ejemplos de prueba).

[Ejemplos de fabricación]

En los siguientes ejemplos de fabricación (ejemplos sintéticos), el análisis de RMN se realizó usando JNM-EX270 (270 MHz) fabricado por JEOL, JNM-GSX400 (400 MHz) fabricado por el mismo, o ARX-300 (300 MHz) fabricado por Bruker, los datos de RMN se mostraron en ppm (partes por millón, δ), y la señal de bloqueo de deuterio del disolvente de muestra se usó como referencia.

Además, los datos de espectros de masas se obtuvieron usando JMS-DX303 fabricado por JEOL, o JMS-SX/SX102A fabricado por el mismo, o usando Micromass (Navigator fabricado por Finningan) equipado con el cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento en gradiente Agilent 1100 fabricado por Agilent Technologies.

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

están disponibles en el mercado.

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

Como se usa en el presente documento, el “disolvente se destiló” significa que el disolvente se destiló a presión reducida usando un evaporador rotatorio.

Si un compuesto de pureza suficientemente alta no puede obtenerse por protocolos de síntesis convencionales, la separación y purificación por cromatografía en gel de sílice, cromatografía en gel de alúmina o similares pueden llevarse a cabo según sea necesario para obtener un compuesto de mayor pureza.

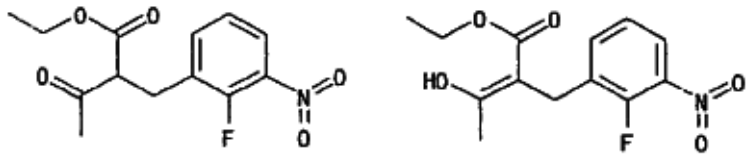
(Procedimiento general 1)

Primero se explicarán los ejemplos de fabricación asociados al Procedimiento general 1 previamente mencionado.

Compuesto 1c-2:

Éster etílico de ácido 2-(2-fluoro-3-nitrobencil)-3-oxobutanoico

[Fórmula química 11]



Se añadió acetoacetato de etilo (37,4 ml, 294 mmoles) a 0 ºC a una suspensión de hidruro de sodio (65 %, 10,8 g) en THF (600 ml), y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 minutos. Se añadió gota a gota a 0 ºC a una disolución de 1-bromometil-2-fluoro-3-nitrobenceno (compuesto 1a-1) (68,7 g, 294 mmoles) en THF (400 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió luego en ácido clorhídrico 0,5 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Se obtuvo un producto bruto por concentración a vacío, y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1: 3) dando el compuesto del título (52,2 g, 63 %) como un aceite amarillo.

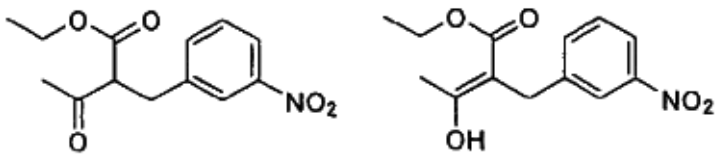
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) (cuerpo de cetona) δ (ppm): 8,01 (td, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,72 (td, J = 7,2, 1,9 Hz, 1H), 7,37 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,07(qd, J = 7,0, 1,0 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,10 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

EM-ESI m/z: 284 (M + H).

Compuesto 1c-1:

Éster etílico de ácido 2-(3-nitrobencil)-3-oxobutanoico

[Fórmula química 12]



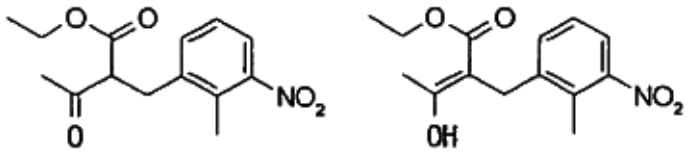
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1c-2, excepto que se usó 1-bromometil-3-nitrobenceno en lugar de 1-bromometil-2-fluoro-3 -nitrobenceno.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 1,08 (3H, t, J = 6,8 Hz), 2,25 (3H, s), 3,17 (2H, m), 4,05 (2H, qd, J = 6,8, 2,7 Hz), 4,16 (1H, m), 7,58 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,14 (1H, s)

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 266 (M + H).

Compuesto 1c-3:

Éster etílico de ácido 2-(2-metil-3-nitrobencil)-3-oxobutanoico

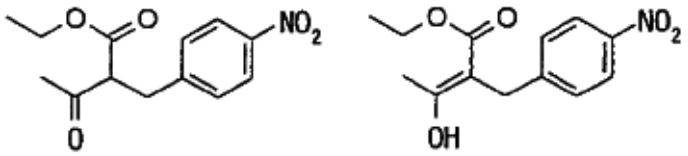


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1c-2, excepto que se usó 1-clorometil-2-metil-3-nitrobenceno en lugar de 1-bromometil-2-fluoro-3-nitrobenceno.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,23 (1H, m), 4,16 (2H, q), 3,73 (1H, t, J = 7,4 Hz), 3,28 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz).

Compuesto 1c-46:

Éster etílico de ácido 2-(4-nitrobencil)-3-oxobutanoico

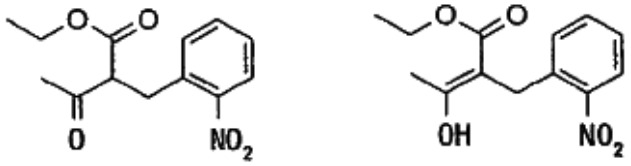


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1c-2, excepto que se usó 1-bromometil-4-nitrobenceno en lugar de 1-bromometil-2-fluoro-3-nitrobenceno.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,14 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,7 Hz), 4,17 (2H, m), 3,79 (1H, t, J = 7,6 Hz), 3,25 (2H, m), 2,24 (3H, s), 1,22 (3H, m).

Compuesto 1c-45:

Éster etílico de ácido 2-(2-nitrobencil)-3-oxobutanoico

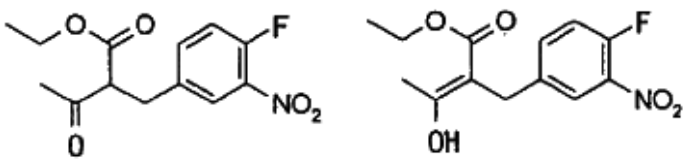


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1c-2, excepto que se usó 1-bromometil-2-nitrobenceno en lugar de 1-bromometil-2-fluoro-3-nitrobenceno.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,00 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,52-7,42 (3H, m), 4,22-4,09 (2H, m), 4,01 (1H, q), 3,54-3,32 (2H, m), 2,28 (3H, s), 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz).

Compuesto 1c-36:

Éster etílico de ácido 2-(4-fluoro-3-nitrobencil)-3-oxobutanoico



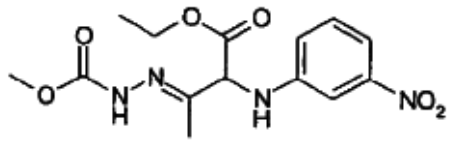
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1c-2, excepto que se usó 1-bromometil-3-nitro-4-fluorobenceno en lugar de 1-bromometil-2-fluoro-3-nitrobenceno.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,07 (dd, 1H, J = 7,1, 2,2 Hz), 7,67 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H, J = 10,7, 8,6 Hz), 4,11 (m, 1H), 4,07 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 3,20 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,13 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

EM-ESI m/z: 284 (M + H).

Compuesto 1c-51a:

Éster etílico de ácido 3-(metoxicarbonilhidrazono)-2-(3-nitrofenilamino)butanoico



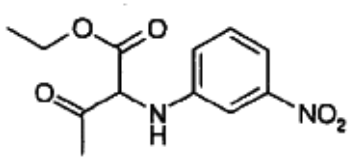
Se añadió 3-nitroanilina (2,92 g, 21,27 mmoles) a una disolución de 3-carbometoxiazocrotonato de etilo (4,2 g, 21,13 mmoles) (que se conoce en la bibliografía) en THF (40 ml), y la mezcla se agitó a 70 ºC durante un día y una noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente se añadió hexano a la misma y el precipitado depositado se filtró dando el compuesto del título (5,08 g, 71 %).

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,10 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46-7,31 (m, 2H), 7,11 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 4,94 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,18 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 3,67 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,21 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

EM-ESI m/z: 339 (M + H).

Compuesto 1c-51:

Éster etílico de ácido 2-(3-nitrofenilamino)-3-oxobutanoico



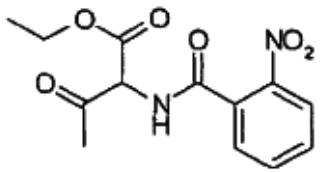
Se añadió tricloruro de titanio (disolución al 10 % en 20-30 % de HCl) a una disolución de éster etílico de ácido 3-(metoxicarbonilhidrazono)-2-(3-nitrofenilamino)butírico (compuesto 1c-51a) (5,0 g, 14,78 mmoles) en acetona (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo y el extracto orgánico se lavó con agua y solución salina saturada. Después de secarse sobre sulfato de magnesio se concentró a presión reducida dando un producto bruto, que luego se purificó por cromatografía en columna dando el compuesto del título (3,75 g, 95 %) como un aceite amarillo.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) (mezcla 2: 1 de formas ceto y enol) δ (ppm): 12,37 (s, 1/3H), 7,53 (t, 2/3H, J = 2,2 Hz), 7,47-7,37 (m, 10/3H), 7,27 (t, 1/3H, J = 2,2 Hz), 7,13 (m, 2/3H), 7,05 (d, 2/3H, J = 8,6 Hz), 6,92 (d, 1/3H, J = 9,1 Hz), 5,35 (d, 2/3H, J = 8,6 Hz), 4,25-4,11 (m, 6/3H), 2,31 (s, 6/3H), 1,99 (s, 3/3H), 1,21 (t, 6/3H, J = 7,1 Hz), 1,08 (t, 3/3H, J = 7,1 Hz).

EM-ESI m/z: 267 (M + H).

Compuesto 1c-59:

Éster etílico de ácido 2-(2-nitrobenzoilamino)-3-oxobutanoico (compuesto conocido)



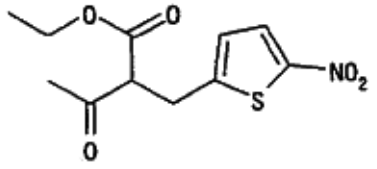
Se añadió $Rh_2(OAc)_4$ (30 mg, 0,063 mmoles) a una disolución de diazoacetoacetato de etilo (1,0 g, 6,32 mmoles) y 2-nitrobenzamida (1,05 g, 6,32 mmoles) en cloruro de metileno (15 ml), y la mezcla se agitó a 40 ºC durante un día y una noche. Luego se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo y el extracto orgánico se lavó con agua y solución salina saturada. Después de secarse sobre sulfato de magnesio se concentró a presión reducida dando un producto bruto, que luego se purificó por cromatografía en columna dando el compuesto del título (1,42 g, 77 %) como un aceite amarillo.

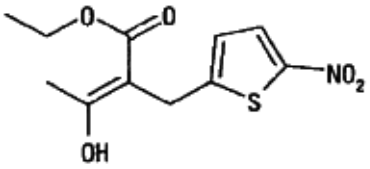
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,58 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,84 (td, 1H, J = 7,5, 0,5 Hz), 7,73 (td, 1H, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 7,4, 1,5 Hz), 5,39 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,21 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,24 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

EM-ESI m/z: 295 (M + H).

Compuesto 1c-73:

Éster etílico de ácido 2-(5-nitro-tiofen-2-ilmetil)-3-oxobutanoico





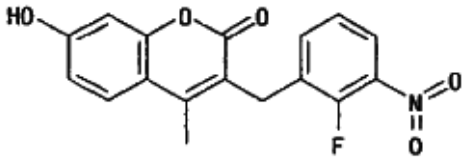
Se añadió acetoacetato de etilo (0,64 ml, 5,06 mmoles) a una mezcla de yoduro de sodio (379 mg, 2,53 mmoles) con tetrahidrofurano. Una disolución de LiOtBu 1 M en THF (3,03 ml, 3,03 mmoles) se añadió a la misma a 4 ºC, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Luego se añadió una disolución del compuesto 1a-73 (600 mg, 2,53 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 ml) a 4 ºC, y la mezcla se elevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 22 horas. Se añadió agua (20 ml), y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo. Luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 6: 1) dando el compuesto del título (623 mg, 91 %).

RMN ^{1}H (Bruker (ARX300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,79 (1H, d, J = 4,20 Hz), 6,85 (1H, d, J = 4,20 Hz), 4,27 (2H, q), 3,84 (1H, t, J = 6,87 Hz), 3,41 (2H, dd, J = 6,87, 7,25 Hz), 2,34 (3H, s), 1,32 (3H, t, J = 6,87 Hz).

Compuesto 1e-0-4:

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

[Fórmula química 13]



Se añadió ácido sulfúrico concentrado (21,5 ml) a 0 ºC a una mezcla de resorcinol (14,8 g, 135 mmoles) y éster etílico de ácido 2-(2-fluoro-3-nitrobencil)-3-oxobutanoico (38,2 g, 135 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió luego en agua, y el sólido se separó por filtración. Se lavó con agua y metanol dando el compuesto del título (28,3 g, 64 %) como un polvo amarillo pálido.

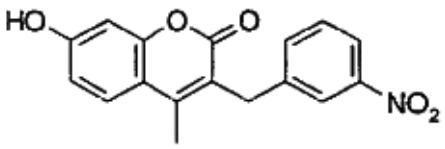
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 7,98 (td, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,58 (td, J = 6,2, 4,3 Hz, 1H), 7,32 (td, J = 8,9, 1,1 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,43 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 330 (M + H).

Compuesto 1e-0-1:

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

[Fórmula química 14]



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

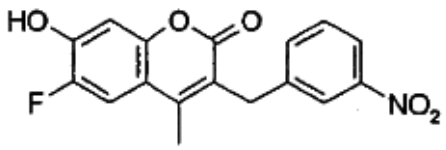
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,44 (3H, s), 4,08 (2H, s), 6,72 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 1,9, 8,6 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,66-7,72 (2H, m), 8,05-8,08 (2H, m).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 312 (M + H).

Compuesto 1e-0-2:

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

[Fórmula química 15]



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

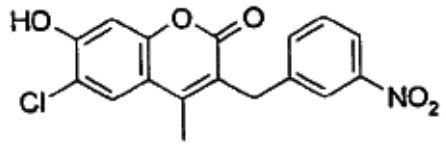
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,43 (3H, s), 4,13 (2H, s), 6,71 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,55-7,71 (3H, m), 8,05-8,07 (2H, m), 10,51 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 330 (M + H).

Compuesto 1e-0-3:

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

[Fórmula química 16]



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

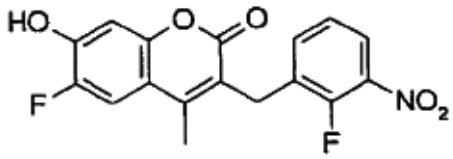
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,48 (3H, s), 4,09 (2H, s), 6,90 (1H, s), 7,55 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,81 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,06 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 346 (M + H).

Compuesto 1e-0-5:

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

[Fórmula química 17]



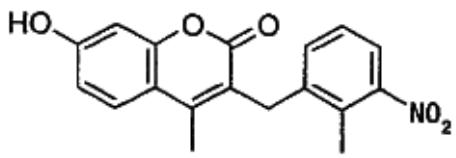
El compuesto del título se sintetizó usando 4-fluororesorcinol y el compuesto 1c-2 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,42 (3H, s), 4,03 (2H, s), 6,92 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 7,7, 8,6 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 7,7, 6,3 Hz), 7,69 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 6,9, 8,6 Hz), 11,07 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 347 (M + H).

Compuesto 1e-0-6:

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



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

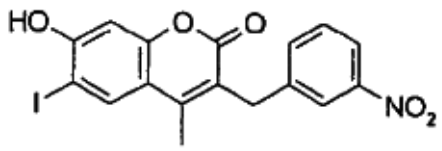
RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,51 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,27

(1H, t, J = 8,0 Hz), 7,12 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 6,74 (1H, d, J = 2,3 Hz), 3,95 (2H, s), 2,42 (3H, s), 2,33 (3H, s).

Compuesto 1e-0-7:

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

[Fórmula química 18]



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

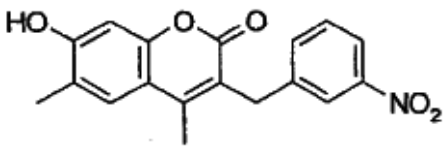
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,44 (3H, s), 4,07 (2H, s), 6,82 (1H, s), 7,57 (1H, dd, J = 5,4, 5,4 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,05-8,10 (3H, m), 11,39 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 437 (M + H).

Compuesto 1e-0-8:

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

[Fórmula química 19]



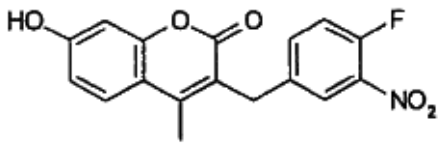
El compuesto del título se sintetizó usando 4-metilresorcinol y el compuesto 1c-1 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,19 (3H, s), 2,44 (3H, s), 4,07 (2H, s), 6,74 (1H, s), 7,53-7,61 (2H, m), 7,69 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,02-8,09 (2H, m), 10,50 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 326 (M + H).

Compuesto 1e-0-36:

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



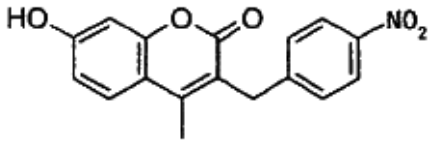
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1e-0-4, excepto que se usó el compuesto 1c-36 en lugar del compuesto 1c-2.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,98 (dd, 1H, J = 7,1, 2,2 Hz), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H, J = 10,7, 8,6 Hz), 6,82 (dd, 1H, J = 8,9, 2,4 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,07 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 371 (M + H).

Compuesto 1e-0-46:

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

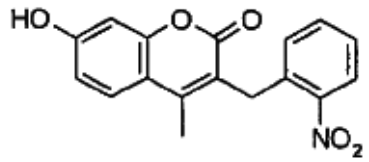


El compuesto del título se sintetizó usando resorcinol y el compuesto 1c-46 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,48 (1H, s), 8,13 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,3 Hz), 4,06 (2H, s), 2,41 (3H, s).

Compuesto 1e-0-45:

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



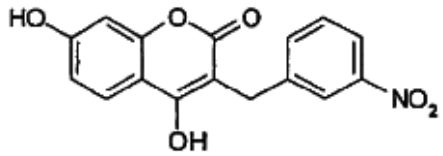
El compuesto del título se sintetizó usando resorcinol y el compuesto 1c-45 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,55 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,46(1H, t, J = 7,6 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,3 Hz), 4,17 (2H, s), 2,37 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 311,76 (M + H).

Compuesto 1e-0-47:

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



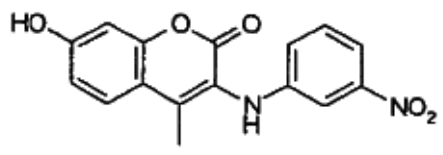
Se añadieron 4,7-dihidroxi-2-oxo-2H-1-benzopirano (500 mg, 2,81 mmoles) y 3-nitrobenzaldehído (424 mg, 2,81 mmoles) a una mezcla de trietilamina (1,57 ml, 11,23 mmoles) y ácido fórmico (1,07 ml, 28,07 mmoles), y la mezcla obtenida se agitó a 100 ºC durante 2 horas. Se añadió una disolución acuosa de ácido clorhídrico 5 N a la mezcla de reacción, y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró a presión reducida dando el compuesto del título (300 mg, 34 %) como un sólido amarillo pálido.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,52 (s, 1H), 8,09-8,04 (m, 2H), 7,83 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,57 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 6,80 (dd, 1H, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 3,95 (s, 2H).

EM-ESI m/z: 314 (M + H).

Compuesto 1e-0-51:

7-Hidroxi-4-metil-3-(3-nitrofenilamino)-2-oxo-2H-1-benzopirano



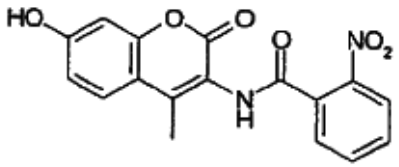
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1e-0-4, excepto que se usó éster etílico de ácido 2-(3-nitrofenilamino)-3-oxobutanoico (compuesto 1c-51) en lugar del compuesto 1c-2.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,50 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,86 (dd, 1H, J = 8,7, 2,3 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 2,29 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 313 (M + H).

Compuesto 1e-0-59:

2-Nitro-N-(7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il)benzamida



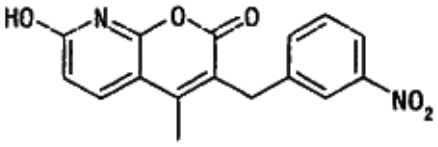
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1e-0-4, excepto que se usó el compuesto 1c-59 en lugar del compuesto 1c-2.

RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,68 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,89 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 7,80-7,74 (m, 3 H), 7,71 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,88 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 2,40 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 341 (M + H).

Compuesto 1e-0-72:

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



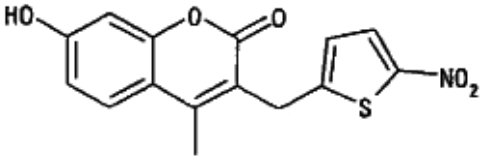
Se añadió $Zn(OTf)_2$ (669 mg, 1,84 mmoles) a una suspensión de piridin-2,6-diol (204 mg, 1,84 mmoles) y éster etílico de ácido 2-(3-nitrobencil)-3-oxobutírico (488 mg, 1,84 mmoles) en metanol (10 ml), y la mezcla se agitó a 75 ºC durante 30 horas. La mezcla de reacción se vertió luego en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Luego se concentró a presión reducida dando un producto bruto, que luego se purificó por cromatografía en columna dando el compuesto del título (330 mg, 57 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,44 (3H, s), 4,07 (2H, s), 6,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 7,7, 7,9 Hz), 7,71 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,05-8,14 (3H, m).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 313 (M + H).

Compuesto 1e-0-73:

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



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

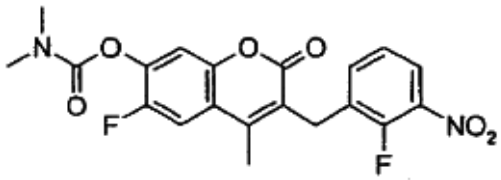
RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,58 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 4,20), 7,68 (1H, d, J = 8,77 Hz), 7,11 (1H, d, J = 4,20 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 8,77 Hz), J = 1,91 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,29 Hz), 4,17 (2H, s), 2,47 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI-) m/z: 315,83 (M - 1).

Compuesto 1g-1-5:

Éster 2-oxo-2H-3-(2-fluoro-3-nitrobencil)-4-metil-6-fluoro-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 20]



Se añadió hidruro de sodio (60 %, 46,2 mg, 1,16 mmoles) a una disolución del compuesto 1e-0-5 (364,9 mg, 1,05 mmoles) en THF (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió cloruro de N,N-dimetilcarbamoílo (116 µl, 1,26 mmoles) a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se añadió disolución saturada acuosa de cloruro de amonio (2 ml) a la disolución de reacción, y los precipitados se recuperaron por filtración. Entonces los precipitados se lavaron con agua dando el compuesto del título (407,8 mg, 93 %) como un sólido blanco.

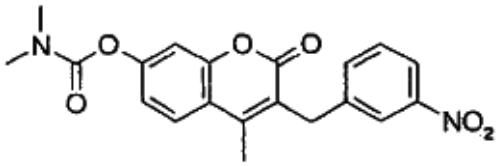
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,42 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,09 (3H, s), 4,07 (2H, s), 7,31-7,34 (1H, m), 7,49 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,59-7,63 (1H, m), 7,89 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 6,9, 8,24 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 419 (M + H).

Compuesto 1g-1-1:

Éster 4-metil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 21]



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

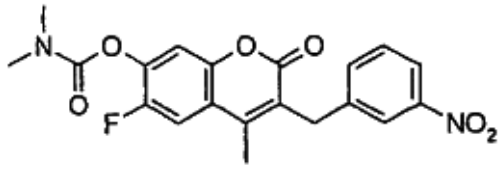
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 383 (M + H).

Compuesto 1g-1-2:

Éster 2-oxo-2H-3-(3-nitrobencil)-4-metil-6-fluoro-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 22]



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

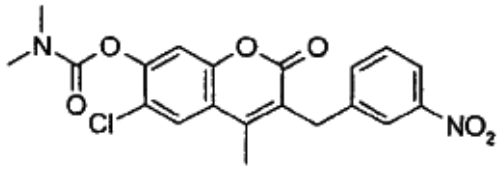
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,50 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,08 (3H, s), 4,14 (2H, s), 7,49 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,9, 7,9 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,86 (1H, d, J = 11,1 Hz), 8,08 (1H, m), 8,12 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 419 (M + H).

Compuesto 1g-1-3:

Éster 2-oxo-2H-3-(3-nitrobencil)-4-metil-6-cloro-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 23]



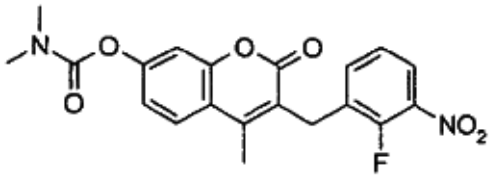
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 1e-0-3 en lugar del compuesto 1e-0-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8,12 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). EM-ESI m/z: 417 (M + H).

Compuesto 1g-1-4:

Éster 2-oxo-2H-3-(2-fluoro-3-nitrobencil)-4-metil-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 24]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 1e-0-4 en lugar del compuesto 1e-0-5.

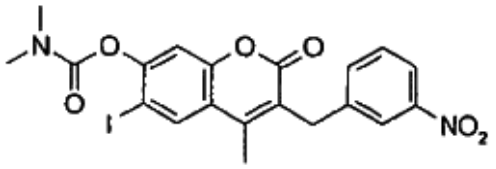
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,93 (3H, s), 3,07 (3H, s), 4,08 (2H, s), 7,20 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,31 (1H, td, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,60 (1H, ddd, J = 8,3, 6,5, 1,8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,99 (1H, ddd, J = 8,3, 6,5, 1,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 401 (M + 1H)

Compuesto 1g-1-7:

Éster 2-oxo-2H-3-(3-nitrobencil)-4-metil-6-yodo-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 25]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-5, excepto que se usó el compuesto 1e-0-7 en lugar del compuesto 1e-0-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,96 (3H, s), 3,13 (3H, s), 4,13 (2H, s), 7,38 (1H, s), 7,57 (1H, dd, J = 7,7, 8,1 Hz), 7,71 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,11 (1H, s), 8,24 (1H, s).

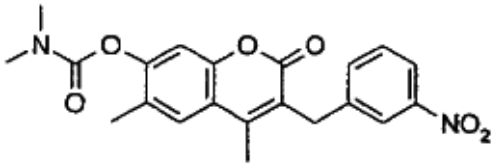
Uno de los picos de CH_3 se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 509 (M + H).

Compuesto 1-1-8:

Éster 2-oxo-2H-3-(3-nitrobencil)-4-metil-6-metil-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 26]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 1e-0-8 en lugar del compuesto 1e-0-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,23 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,09 (3H, s), 4,13 (2H, s), 7,22 (1H, s), 7,57 (1H, dd, J = 7,4, 8,1 Hz), 7,71 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,76 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,10 (1H, s).

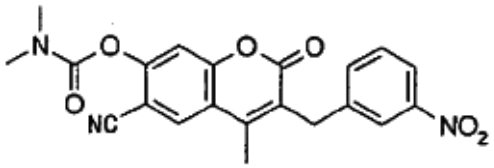
Uno de los picos de CH_3 se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 397 (M + H).

Compuesto 1g-1-9:

Éster 2-oxo-2H-3-(3-nitrobencil)-4-metil-6-ciano-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 27]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 1e-0-9 en lugar del compuesto 1e-0-5.

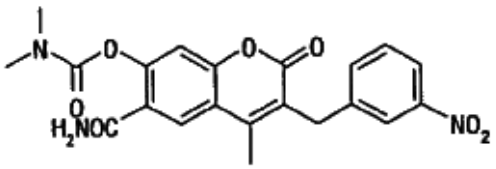
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,99 (3H, s), 3,14 (3H, s), 4,12 (2H, s), 7,38 (1H, s), 7,57 (1H, dd, J = 7,7, 8,1 Hz), 7,71 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,11 (1H, s), 8,24 (1H, s).

Uno de los picos de CH_3 se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 408 (M + H).

Compuesto 1g-1-38:

Éster 6-carbamoil-4-metil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



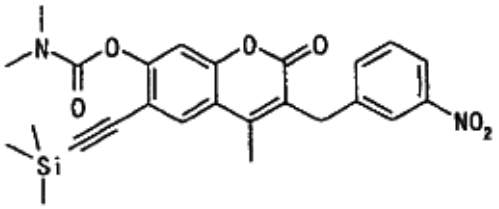
Se añadieron ácido acético (5 ml) y ácido sulfúrico concentrado (5 ml) al compuesto 1g-1-9 (1,2 g, 2,95 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en disolución de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Luego se concentró a presión reducida dando un producto bruto, que luego se purificó por cromatografía en columna dando el compuesto del título (1,1 g, 90 %). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,90 (3H, s), 3,06 (3H, s), 4,15 (2H, s), 7,29 (1H, s), 7,50 (1H, s a), 7,55-7,61 (2H, m), 7,70-7,73 (2H, m), 7,80 (1H, s a), 8,01 (1H, s).

Uno de los picos de metilo se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 426 (M + H).

Compuesto 1g-1-39:

Éster 3-(3-nitrobencil)-4-metil-2-oxo-6-trimetilsilaniletinil-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



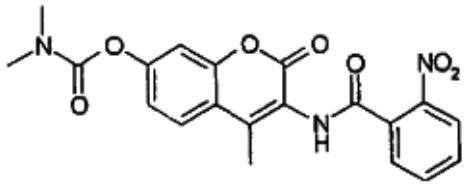
El compuesto 1g-1-7 (1,45 g, 2,85 mmoles), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (100 mg, 0,143 mmoles), yoduro de cobre (I) (55 mg, 0,29 mmoles), trimetilsililacetileno (1,4 g, 14,3 mmoles) y diisopropiletilamina (550 µl, 3,2 mmoles) se mezclaron con 10 ml de tetrahidrofurano anhidro, y la mezcla se calentó y se agitó a 45 a 55 ºC durante 10 horas. Luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (elución con cloruro de metileno) dando 1,06 g del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 0,21 (9H, s), 2,94 (3H, s), 3,08 (3H, s), 4,13 (2H, s), 7,39 (1H, s), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,94 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,12 (1H, s). Uno de los picos de metilo se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 449 (M + H).

Compuesto 1g-1-59:

Éster 3-(2-nitrobenzoilamino)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

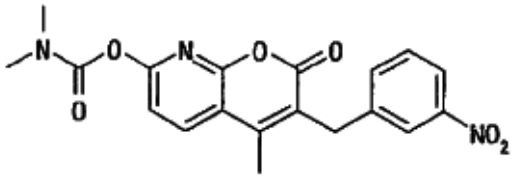


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 1e-0-59 en lugar del compuesto 1e-0-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,44 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,33 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,25 (dd, 1H, J = 8,7, 2,3 Hz), 3,08 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,46 (s, 3H). EM-ESI m/z: 412 (M + H).

Compuesto 1g-1-72:

Éster 4-metil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



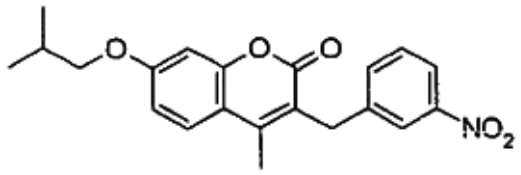
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 1e-0-72 en lugar del compuesto 1e-0-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,95 (3H, s), 3,07 (3H, s), 4,14 (2H, s), 7,28 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,7, 8,1 Hz), 7,73 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,05-8,14 (2H, m), 8,43 (1H, d, J = 8,4 Hz). El pico de CH_3 se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 3 84 (M + H).

Compuesto 1g-1b-1:

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

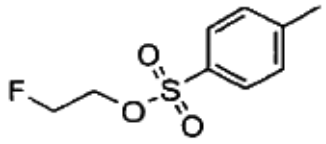


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-2-4, excepto que se usó el compuesto 1e-0-1 en lugar del compuesto 1e-0-4, y que se usó bromuro de isopropilo en lugar de bromopirimidina.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0,98 (3H, s), 1,00 (3H, s), 1,95-2,11 (1H, m), 2,47 (3H, s), 3,86 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,10 (2H, s), 6,93-7,06 (2H, m), 7,58 (1H, dd, J = 8,1, 7,8 Hz), 7,64-7,79 (2H, m), 8,00-8,11 (2H, m).

ESI (EM-CL modo positivo) m/z: 368 (M + H).

Éster 2-fluoroetílico de ácido p-toluenosulfónico



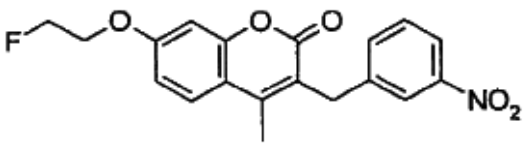
Se disolvió 1 g (15,6 mmoles) de 2-fluoroetanol en piridina (15 ml), y a la misma se añadieron 6,5 g (34,1 mmoles) de ácido p-toluenosulfónico durante un periodo de 30 minutos mientras que se agitaba sobre hielo. La mezcla se agitó a 0 ºC bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 horas, y después de añadir 35 ml de agua con hielo a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó tres veces con 30 ml de ácido clorhídrico 1 N, y luego se lavó adicionalmente con disolución de carbonato sódico y solución salina saturada.

La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida dando el compuesto del título (3,19 g, 94 %) como un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2,46 (3H, s), 4,14-4,25 (1H, m), 4,25-4,36 (1H, m), 4,43-4,36 (1H, m), 4,61-4,71 (1H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,1 Hz).

Compuesto 1g-1c-1:

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

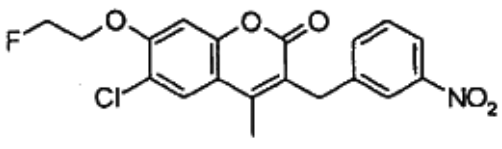


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-2-4, excepto que se usó el compuesto 1e-0-1 en lugar del compuesto 1e-0-4, y que se usó ácido p-toluenosulfónico 2-fluoroetílico de ácido en lugar de bromopirimidina.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,43 (3H, s), 4,10 (2H, s), 4,29-4,36 (1H, m), 4,39-4,46 (1H, m), 4,64-4,71 (1H, m), 4,82-4,89 (1H, m), 6,96-7,07 (2H, m), 7,58 (1H, dd, J = 8,1, 7,6 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,01-8,11 (2H, m).

Compuesto 1g-1c-3:

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

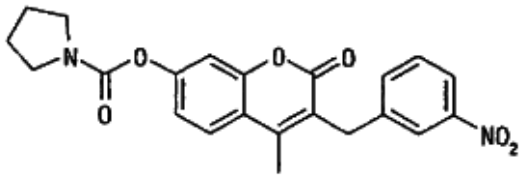


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-2-4, excepto que se usó el compuesto 1e-0-3 en lugar del compuesto 1e-0-4, y que se usó éster 2-fluoroetílico de ácido p-toluenosulfónico en lugar de bromopirimidina.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,43 (3H, s), 4,11 (2H, s), 4,36-4,43 (1H, m), 4,46-4,54 (1H, m), 4,68-4,73 (1H, m), 4,86-4,91 (1H, m), 7,30 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J = 8,1, 7,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,93 (1H, s), 8,04-8,11 (2H, m).

Compuesto 1g-1d-1:

Éster 4-metil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido pirrolidin-1-carboxílico

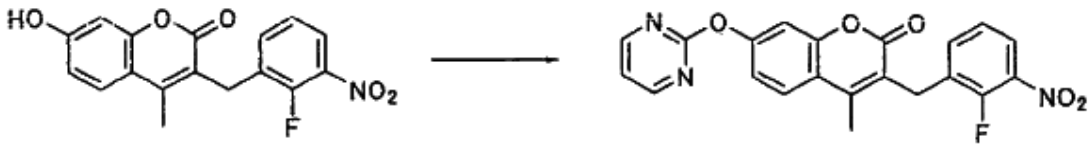


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó 1e-0-1 en lugar del compuesto 1e-0-5, y que se usó cloruro de pirrolidin-1-carbonilo en lugar de cloruro de ácido N,N-carbámico. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 1,93-2,02 (4H, m), 2,49 (3H, s), 3,50 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,59 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,15 (2H, s), 7,14-7,19 (2H, m), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,61-7,65 (2H, m), 8,06-8,10 (2H, m) ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 409 (M + H).

Compuesto 1g-2-4:

4-Metil-3-(2-fluoro-3-nitrobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Fórmula química 28]



El compuesto 1e-0-4 (15 g, 45,6 mmoles) y 2-bromopirimidina (72,4 g, 455 mmoles) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (300 ml), y a la misma se añadió carbonato de potasio (12,6 g, 91,2 mmoles). La mezcla se agitó a 80 ºC bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Luego se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, y la disolución se lavó con disolución de hidrogenocarbonato de sodio, agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1: 2) dando el compuesto del título (10,57 g, 57 %) como un polvo amarillo pálido.

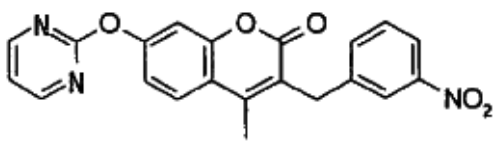
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,52 (3H, s), 4,10 (2H, s), 7,28 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,30-7,36 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,59-7,64 (1H, m), 7,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,97-8,03 (1H, m), 8,69 (2H, d, J = 4,4 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 408 (M + H).

Compuesto 1g-2-1:

4-Metil-3-nitrobencil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Fórmula química 29]



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

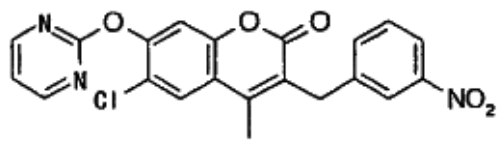
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,52 (3H, s), 4,17 (2H, s), 7,12 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 2,1, 8,7 Hz), 7,20-7,40 (1H, m), 7,46 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,07-8,10 (2H, m), 8,59 (2H, d, J = 4,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 390 (M + H).

Compuesto 1g-2-3:

4-Metil-3-(3-nitrobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Fórmula química 30]



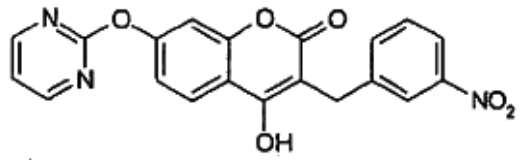
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-2-4, excepto que se usó el compuesto 1e-0-3 en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,51 (3H, s), 4,16 (2H, s), 7,13 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,29 (1H, s), 7,45 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,62 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,75 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,07 (1H, s a), 8,60 (2H, d, J = 4,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 424 (M + H).

Compuesto 1g-2-47:

4-Hidroxi-3-(3-nitrobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



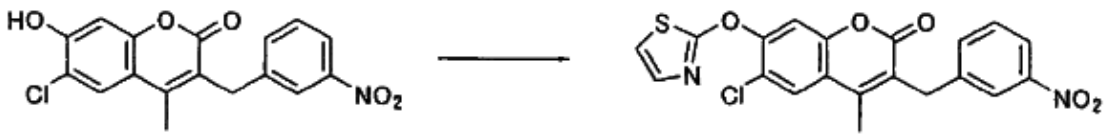
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-2-4, excepto que se usó el compuesto 1e-0-47 en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,69 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 8,12 (m, 1H), 8,09-8,03 (dd, 2H), 7,73 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,57 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H, J = 9,0, 2,2 Hz), 4,00 (s, 2H). EM-ESI m/z: 392 (M + H).

Compuesto 1g-3-3:

4-Metil-3-(3-nitrobencil)-7-(tiazol-2-iloxi)-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Fórmula química 31]



El compuesto 1e-0-3 (2,0 g, 5,78 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), y a la misma se añadieron 2-bromotiazol (2,1 ml, 23,1 mmoles), carbonato de cesio (3,8 g, 11,6 mmoles) y yoduro de cobre (I) (220 mg, 1,16 mmoles). La mezcla se agitó a 110 ºC durante 1 hora mientras que se irradió con microondas (100 W). Luego se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, y la disolución se lavó con agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 20: 1) dando el compuesto del título (496 mg, 20 %) como un polvo amarillo pálido.

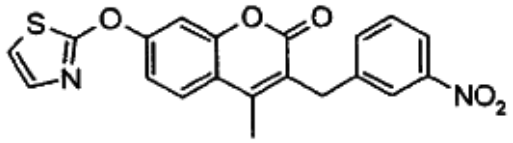
RMN ^{1}H ($CDC1_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,50 (3H, s), 4,15 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,23 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,44-7,50 (2H, m), 7,60-7,63 (1H, m), 7,75 (1H, s), 8,07-8,10 (2H, m).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 429 (M + H).

Compuesto 1g-3-1:

4-Metil-3-nitrobencil)-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Fórmula química 32]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-3-3, excepto que se usó el compuesto 1e-0-1 en lugar del compuesto 1e-0-3.

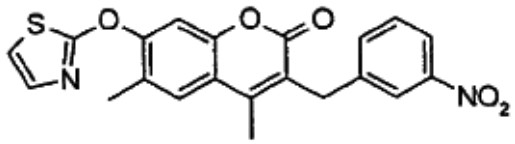
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,50 (3H, s), 4,15 (2H, s), 6,93 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,26-7,34 (3H, m), 7,43-7,50 (1H, m), 7,61-7,66 (1H, m), 7,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,05-8,10 (2H, m).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 395 (M + H).

Compuesto 1g-3-8:

4-Metil-3-(3-nitrobencil)-7-(tiazol-2-iloxi)-6-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Fórmula química 33]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-3-3, excepto que se usó el compuesto 1e-0-8 en lugar del compuesto 1e-0-3.

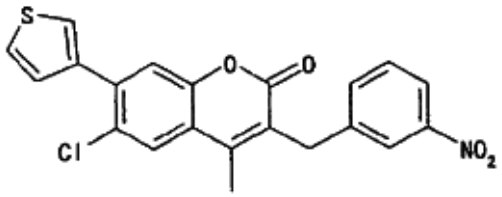
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,28 (3H, s), 4,14 (2H, s), 7,29 (2H, s), 7,45 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J = 7,4, 8,2 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,87 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,11 (1H, s).

Uno de los picos de CH_3 se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 409 (M + H).

Compuesto 1g-11-3:

4-Metil-3-(3-nitrobencil)-7-(tiofen-3-il)-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopirano



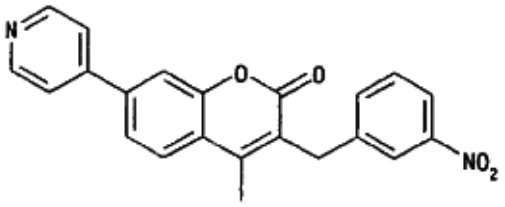
El compuesto éster 2-oxo-2H-3-(3-nitrobencil)-4-metil-6-cloro-1-benzopiran-7-ílico de ácido trifluorosulfónico (compuesto 1g-1e-3) se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 1e-0-3 en lugar del compuesto 1e-0-5, y que se usó anhídrido trifluorosulfónico en lugar de cloruro de dimetilcarbamoílo.

El compuesto 1g-1e-3 (200 mg, 0,419 mmoles) se añadió a tetrahidrofurano (6 ml), ácido tiofeno-3-borónico (160 mg, 1,25 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (72 mg, 0,084 mmoles) y K_3PO_4 (412 mg, 2,51 mmoles), y la mezcla se agitó a 80 ºC durante 12 horas. Luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4: 1) dando el compuesto del título (121 mg).

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,10 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 6,49 Hz), 7,73 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 8,01 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 3,05, 1,53 Hz), 7,50-7,42 (3H, m), 7,36 (1H, dd, J = 5,34, 1,53 Hz), 4,17 (2H, s), 2,51 (3H, s).

Compuesto 1g-12-1:

4-Metil-3-(3-nitrobencil)-7-piridin-4-il-2-oxo-2H-1-benzopirano



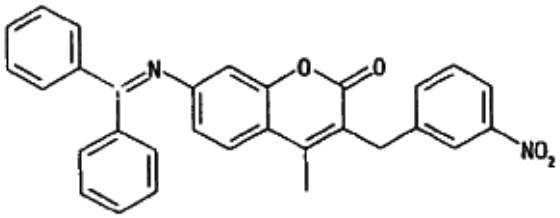
El compuesto éster 2-oxo-2H-3-(3-nitrobencil)-4-metil-6-cloro-1-benzopiran-7-ílico de ácido trifluorosulfónico (compuesto 1g-1e-1) se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 1e-0-1 en lugar del compuesto 1e-0-5, y que se usó anhídrido trifluoroacético en lugar de cloruro de dimetilcarbamoílo.

El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-11-3, excepto que se usó el compuesto 1g-1e-1 en lugar del compuesto 1g-1e-3, y que se usó ácido piridin-4-borónico en lugar de ácido tiofeno-3-borónico.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,73 (2H, d, J = 6,49 Hz), 8,10 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 9,16 Hz), 7,78 (1H, d, J = 9,16 Hz), 7,71-7,44 (6H, m), 4,19 (2H, s), 2,56 (3H, s).

Compuesto 1g-13-1:

4-Metil-3-(3-nitrobencil)-7-(dibenzhidriliden-amino)-2-oxo-2H-1-benzopirano

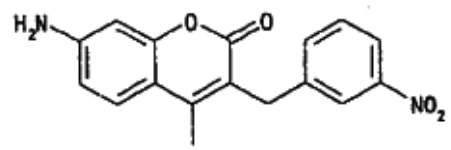


El compuesto 1g-1e-1 (88 mg, 0,2 mmoles), BINAP (11 mg, 0,02 mmoles), acetato de paladio (II) (3 mg, 0,013 mmoles), carbonato de cesio (164 mg, 0,5 mmoles) y benzofenonaimina (154 mg, 0,24 mmoles) se mezclaron, y la mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 3,5 horas. Luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 8: 1 a 4: 1) dando el compuesto del título (49 mg, 52 %).

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,08 (1H, d, J = 1,91 Hz), 8,06 (1H, d, J = 9,54 Hz), 7,76 (2H, d, J = 7,25 Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,63 Hz), 7,55-7,41 (5H, m), 7,29 (3H, m), 7,13 (2H, d, J = 4,96 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 8,39, 2,29 Hz), 6,67 (1H, d, J = 1,91 Hz), 4,10 (2H, s), 2,42 (3H, s).

Compuesto 1g-14-1:

4-Metil-3-(3-nitrobencil)-7-amino-2-oxo-2H-1-benzopirano



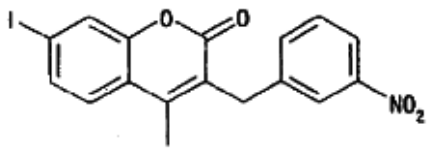
Se añadieron 2,5 ml de ácido clorhídrico 2 N a una mezcla del compuesto 1g-13-1 (6,2 g) en THF (50 ml), y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Adicionalmente se añadió una disolución 1 N de hidróxido sódico acuosa, y la extracción se realizó con cloruro de metileno. Después de destilar el disolvente se obtuvo un producto (3,9 g, 96 %) por solidificación usando una mezcla de hexano y acetato de etilo (2: 1).

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,05 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 6,49 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,63 Hz), 7,56 (1H, t, J = 7,63 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,78 Hz), 6,58 (1H, d, J = 8,39 Hz), 6,42 (1H, s), 6,06 (2H, s), 4,02 (2H, s), 2,36 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 311,35 (M + 1).

Compuesto 1g-15-1:

4-Metil-(3-nitrobencil)-7-yodo-2-oxo-2H-1-benzopirano

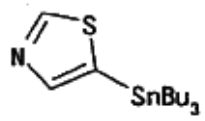


A una mezcla del compuesto 1g-14-1 (620 mg, 0,064 mmoles), 0,013 ml de ácido sulfúrico concentrado y 0,13 ml de agua se añadió una disolución acuosa (0,013 ml) de $NaNO_2$ (4,6 mg, 0,068 mmoles) a 0 ºC durante un periodo de 1 hora. Luego se añadió gota a gota una disolución acuosa (0,09 ml) de yoduro de potasio (32 mg, 0,192 mmoles) a 0 ºC durante un periodo de 30 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2: 1) dando el compuesto del título (25 mg, 92 %).

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,08 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 6,49 Hz), 7,72 (1H, d, J = ,53 Hz), 7,65 (2H, dd, J = 8,39, 1,91 Hz), 7,46 (1H, t, J = 7,63 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,39 Hz), 4,14 (2H, s), 2,48 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI-) m/z: 420,43 (M - 1).

5-Tributilestanniltiazol

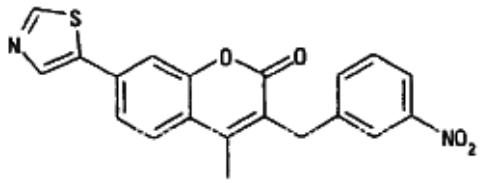


Una disolución de hexano de n-BuLi (4,14 ml, 10 mmoles) se añadió gota a gota a una disolución anhidra en tetrahidrofurano de 5-bromotiazol (0,46 ml, 5,0 mmoles) a -78 ºC bajo atmósfera de nitrógeno durante un periodo de 30 minutos, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Luego se añadió gota a gota una disolución de n-Bu_3SnCl (1,41 ml, 5,0 mmoles) en THF durante un periodo de 30 minutos a -78 ºC, y después de agitar durante 2 horas, la mezcla se elevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. Se añadieron tres gotas de una disolución 1 N de HCl, y la fase orgánica se extrajo de la fase acuosa dos veces con 10 ml de éter. El disolvente se destiló dando el compuesto del título (650 mg, 35 ml). RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,09 (1H, s), 7,88 (1H, s), 1,61-0,87(27H, m).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 376,07 (M + 1).

Compuesto 1g-16-1:

4-Metil-3-(3-nitrobencil)-7-(tiazol-5-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano

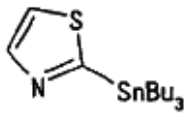


El compuesto 1g-15-1 (150 mg, 0,36 mmoles), 5-tributilestanniltiazol (173 mg, 0,46 mmoles), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (6,5 mg, 0,009 mmoles), tri(2-furil)fosfina (4,3 mg, 0,02 mmoles) y acetonitrilo (4,5 ml) se mezclaron, y la mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante la noche. Luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2: 1; cloruro de metileno: hexano: acetato de etilo = 1: 1: 1) dando el compuesto del título (126 mg, 70 %).

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,84 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 8,39 Hz), 7,68 (2H, t, J = 6,87 Hz), 7,54 (2H, m), 7,47 (1H, t, J = 7,63 Hz), 4,17 (2H, s), 2,53 Hz (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 397,04 (M + 1).

2-Tributilestanniltiazol



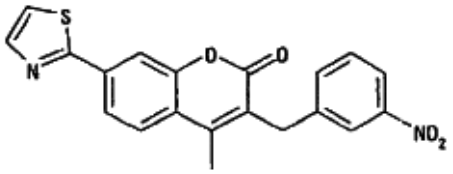
A una mezcla de 2-bromotiazol (4,6 ml, 50 mmoles) y éter anhidro (50 ml) se añadió una disolución en

hexano de n-BuLi (22 ml, 55 mmoles) gota a gota a -70 ºC bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Luego se añadió una disolución de n-Bu_3SnCl (14 ml, 50 mmoles) en éter (20 ml) a -70 ºC, y después de agitar durante 4 horas, la mezcla se elevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. Después de añadir agua (50 ml), la fase orgánica se extrajo tres veces con éter (50 ml), y el disolvente se destiló. Luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 20: 1) dando el compuesto del título (17 g, 90 %).

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,17 (1H, d, J = 3,05 Hz), 7,54 (1H, d, J = 3,05 Hz), 1,65-1,55 (6H, m), 1,38-1,19 (12H, m), 0,89 (9H, t, J = 7,25 Hz).

Compuesto 1g-17-1:

4-Metil-3-(3-nitrobencil)-7-tiazol-2-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano



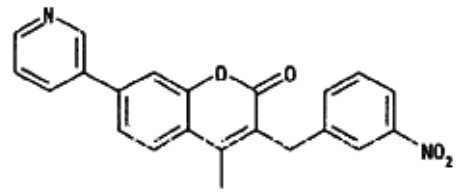
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-16-1, excepto que se usó 2-tributilestanniltiazol en lugar de 5-tributilestanniltiazol.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,12 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 8,01 Hz), 7,94 (3H, m), 7,72 (1H, d, J = 8,01 Hz), 7,67 (1H, d, J = 7,63 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,01 Hz), 7,44 (1H, d, J = 3,43 Hz), 4,18 (2H, s), 2,54 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 397,04 (M + 1).

Compuesto 1g-18-1:

4-Metil-3-(3-nitrobencil)-7-(piridin-3-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano



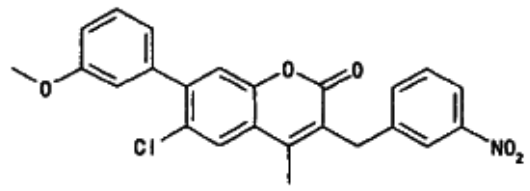
El compuesto éter 2-oxo-2H-3-(3-nitrobencil)-4-metil-1-benzopiran-7-ílico de ácido trifluorosulfónico (compuesto 1g-1e-1) se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 1e-0-1 en lugar del compuesto 1e-0-5, y que se usó anhídrido trifluorosulfónico en lugar de cloruro de dimetilcarbamoílo.

El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-11-3, excepto que se usó el compuesto 1g-1e-1 en lugar del compuesto 1g-1e-3, y que se usó ácido piridin-3-borónico en lugar de ácido tiofeno-3-borónico.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,91 (1H, d, J = 1,91 Hz), 8,67 (1H, dd, J = 4,58, 1,53 Hz), 8,11 (1H, s), 8,08 (1H, dd, J = 8,77, 1,91 Hz), 7,92 (1H, dt, J = 8,01, 2,29 Hz), 7,78-7,42 (6H, m), 4,19 (2H, s), 2,56 (3H, s).

Compuesto 1g-19-3:

4-Metil-3-(3-nitrobencil)-6-cloro-7-(3-metoxifenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano

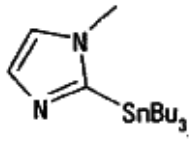


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-11-3, excepto que se usó ácido 3-fenoxiborónico en lugar de ácido tiofeno-3-borónico.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$ δ (ppm): 8,09 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 6,49 Hz), 7,74 (1H, s), 7,65 (1H,

d, J = 7,63 Hz), 7,49 (1H, t, J = 8,01 Hz), 7,39 (1H, t, J = 8,77 Hz), 7,35 (1H, s), 7,03 (1H, dd, J = 7,63, 1,14 Hz), 6,99-6,97 (2H, m), 4,18 (2H, s), 3,86 (3H, s), 2,52 (3H, s).

1-Metil-2-tributilestannil-1H-imidazol

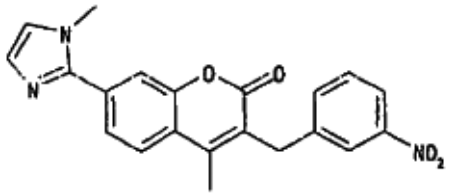


Se añadió n-BuLi (7,6 ml, 18,9 mmoles) gota a gota a -10 ºC bajo atmósfera de nitrógeno durante un periodo de 30 minutos a una disolución de tetrahidrofurano anhidro (20 ml) de 1-metil-1H-imidazol (1,6 ml, 18,8 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. A continuación se añadió gota a gota una disolución de tetrahidrofurano (12 ml) de Bu_3SnCl (5,1 ml, 18,8 mmoles) durante un periodo de una hora a -78 ºC, y la mezcla se elevó luego hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El compuesto del título (5,48 g, 79 %) se obtuvo por destilación a vacío (140-142 ºC, 0,5 mm de Hg).

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,20 (1H, s), 7,01 (1H, s), 3,68 (3H, s), 1,56 (6H, m), 1,37-1,15 (12H, m), 0,88 (9H, t, J = 7,2 Hz).

Compuesto 1g-20-1:

4-Metil-3-(3-nitrobencil)-7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano

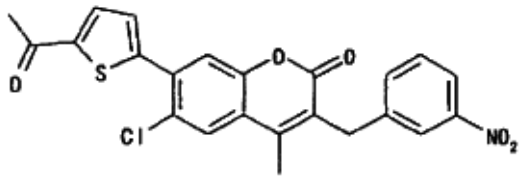


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-16-1, excepto que se usó 1-metil-2-tributilestannil-1H-imidazol en lugar de 5-tributilestanniltiazol.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,10 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 8,01 Hz), 7,74 (2H, s), 7,67 (1H, d, J = 7,25 Hz), 7,58 (1H, s), 7,47 (1H, t, J = 7,63 Hz), 7,18 (1H, d, J = 1,14 Hz), 7,04 (1H, d, J = 0,76 Hz), 4,19 (2H, s), 3,85 (3H, s), 2,55 (3H, s).

Compuesto 1g-21-3:

4-Metil-3-(3-nitrobencil)-6-cloro-7-(5-acetiltiofen-2-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano

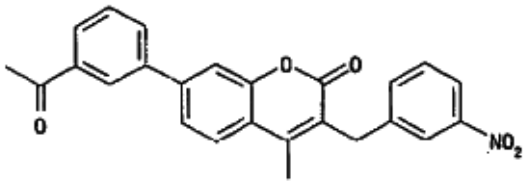


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-11-3, excepto que se usó ácido 5-acetiltiofeno-2-borónico en lugar de ácido tiofeno-3-borónico.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,15-8,05 (3H, m), 8,02 (1H, d, J = 4,19 Hz), 7,83 (1H, s), 7,72 (2H, dd,), 7,60 (1H, t), 4,16 (2H, s), 2,60 (3H, s), 2,54 (3H, s).

Compuesto 1g-22-1:

4-Metil-3-(3-nitrobencil)-7-(3-acetilfenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano

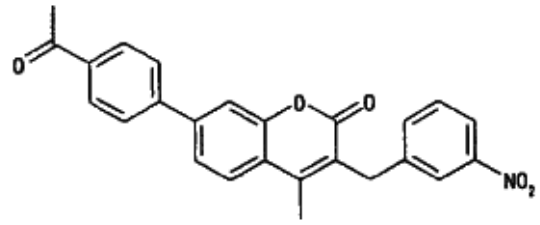


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-11-3, excepto que se usó el compuesto 1g-1e- en lugar del compuesto 1g-1e-3, y que se usó ácido 3-acetilfenilborónico en lugar de ácido tiofeno-3-borónico. RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,23 (1H, t), 8,05 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 7,63 Hz), 7,82 (1H, d, J = 7,63 Hz), 7,75 (1H, d = 1,49 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,01 Hz), 7,61 (3H, m), 7,45 (1H, t), 4,22 (2H, s), 2,65 (3H, s), 2,46 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 414,08 (M + 1).

Compuesto 1g-23-1:

4-Metil-3-(3-nitrobencil)-7-(4-acetilfenil-2-oxo-2H-1-benzopirano



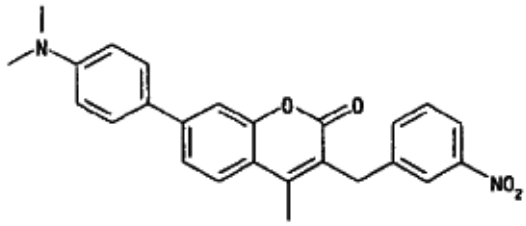
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-11-3, excepto que se usó el compuesto 1g-1e-1 en lugar del compuesto 1g-1e-3, y que se usó ácido 4-acetilfenilborónico en lugar de ácido tiofeno-3-borónico.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,01 (4H, m), 7,85 (1H, d, J = 8,77 Hz), 7,64 (4H, m), 7,45 (1H, t), 6,85 (1H, d, J = 8,39 Hz), 4,22 (2H, s), 2,65 (3H, s), 2,46 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 414,08 (M + 1).

Compuesto 1g-28-1:

4-Metil-3-(3-nitrobencil)-7-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano

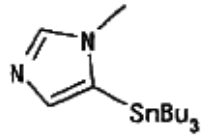


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-11-3, excepto que se usó el compuesto 1g-1e-1 en lugar del compuesto 1g-1e-3, y que se usó ácido 4-N,N-dimetilaminofenilborónico en lugar de ácido tiofeno-3-borónico.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,11 (2H, t, d, J = 8,77 Hz), 7,53 (7H, m), 6,78 (2H, d, J = 8,77 Hz), 4,22 (2H, s), 3,10 (6H, s), 2,52 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 415,25 (M + 1).

1-Metil-5-tribulestannil-1H-imidazol



A una disolución de tetrahidrofurano deshidratada (10 ml) de 1-metilimidazol (1,6 ml, 18,8 mmoles) se

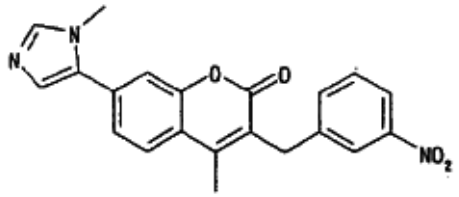
añadió gota a gota una mezcla de n-BuLi (18 ml, 45 mmoles) y TMEDA (6,7 ml, 44,6 mmoles) a -20 ºC bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se elevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. Después de enfriar de nuevo a -20 ºC, a la misma se añadió gota a gota una disolución de n-Bu_3SnCl (12,5 ml, 46,4 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml), la mezcla se elevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas. La reacción se terminó con agua (15 ml), y la extracción se realizó luego dos veces con acetato de etilo (20 ml). Entonces, la mezcla se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 96: 4) dando el compuesto del título (2,2 g, 32 %).

RMN ^1H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,61 (1H, s), 7,02 (1H, s), 3,67 (3H, s), 1,48-1,56 (6H, m), 1,29-1,37 (6H, m), 1,09 (6H, t, J = 8,4 Hz), 0,89 (9H, t, J = 7,2 Hz).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 372,99 (M + 2).

Compuesto 1g-32-1:

4-Metil-3-(3-nitrobencil)-7-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano



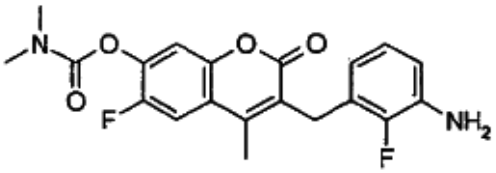
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-16-1, excepto que se usó 1-metil-5-tributilestannil-1H-imidazol en lugar de 5-tributilestanniltiazol.

RMN ^1H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,08 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,70 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,47 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,38 (2H, m), 7,26 (1H, d, J = 3,9 Hz), 4,18 (2H, s), 3, 76 (3H, s), 2,53 (3H, s).

Compuesto 1h-1-5:

Éster 2-oxo-2H-3-(2-fluoro-3-aminobencil)-4-metil-6-fluoro-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 34]



Se añadió cloruro de estaño (II) dihidratado (923 mg, 4,09 mmoles) a una disolución de etanol/acetato de etilo (relación de volumen 1 : 1, 50 ml) de compuesto 1g-1-5 (342,5 mg, 0,819 mmoles), y la mezcla se agitó a 80 ºC durante 3 horas. Se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, y la fase orgánica se lavó con disolución de carbonato sódico y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida dando el compuesto del título (311,3 mg, 98 %) como un sólido blanco.

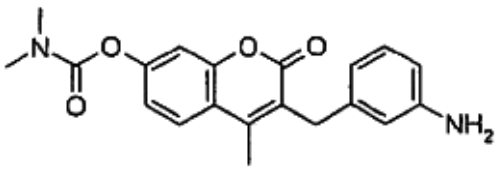
RMN ^1H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,41 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,09 (3H, s), 4,08 (2H, s), 6,21-6,26 (1H, m), 6,58-6,75 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 11,2 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 389 (M + H).

Compuesto 1h-1-1:

Éster 2-oxo-2H-3-(3-aminobencil)-4-metil-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 35]



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

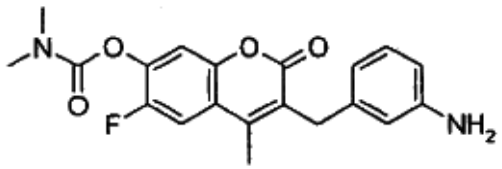
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,42 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,60 (2H, s a), 3,97 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 2,0, 7,7 Hz), 6,58 (1H, s), 6,64 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,02-7,12 (3H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,9 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 352 (M + H).

Compuesto 1h-1-2:

Éster 2-oxo-2H-3-(3-aminobencil)-4-metil-6-fluoro-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 36]



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

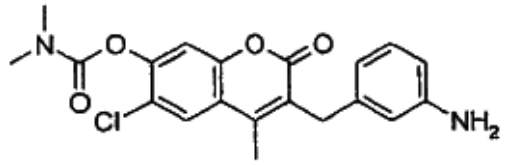
RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2,44 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,95 (2H, s), 6,54-6,60 (2H, m), 7,00 (1H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,29 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,64 (1H, d, J = 11,1 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 371 (M + H).

Compuesto 1h-1-3:

Éster 2-oxo-2H-3-(3-aminobencil)-4-metil-6-cloro-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 37]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1-3 en lugar del compuesto 1g-1-5.

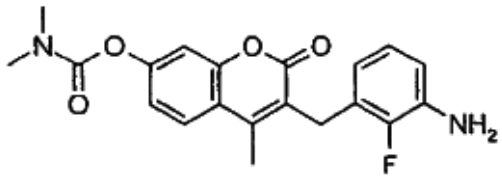
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,40 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,96 (2H, s), 6,45-6,65 (3H, m), 7,05 (1H, dd, J = 7,7 Hz), 7,25 (1H, s), 7,64 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 387 (M + H).

Compuesto 1h-1-4:

Éster 2-oxo-2H-3-(2-fluoro-3-aminobencil)-4-metil-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 38]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1-4 en lugar del compuesto 1g-1-5.

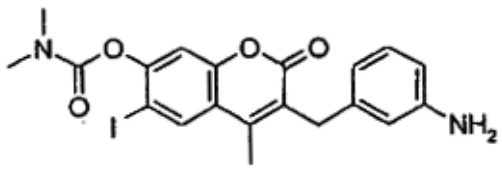
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,93 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,91 (2H, s), 5,07 (2H, s a), 6,22 (1H, t a, J = 7,3 Hz), 6,55-6,75 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,7 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 371 (M + 1H).

Compuesto 1h-1-7:

Éster 2-oxo-2H-3-(3-aminobencil)-4-metil-6-yodo-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 39]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1-7 en lugar del compuesto 1g-1-5.

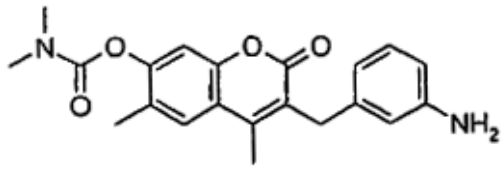
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,43 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,83 (2H, s), 4,96 (2H, s a), 6,35-6,38 (3H, m), 6,89 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,37 (1H, s), 8,22 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 479 (M + H).

Compuesto 1h-1-8:

Éster 2-oxo-2H-3-(3-aminobencil)-4-metil-6-metil-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 40]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1-8 en lugar del compuesto 1g-1-5.

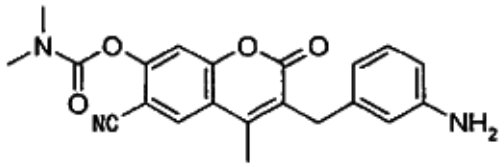
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,22 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,83 (2H, s), 4,96 (2H, s a), 6,35-6,38 (3H, m), 6,90 (1H, dd, J = 8,1, 8,1 Hz), 7,21 (1H, s), 7,73 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 367 (M + H).

Compuesto 1h-1-9:

Éster 2-oxo-2H-3-(3-aminobencil)-4-metil-6-ciano-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 41]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1-9 en lugar del compuesto 1g-1-5.

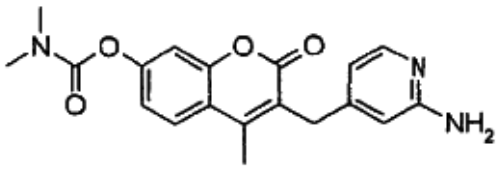
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,46 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,84 (2H, s), 4,96 (2H, s a), 6,36-6,38 (3H, m), 6,90 (1H, dd, J = 7,9, 7,9 Hz), 7,59 (1H, s), 8,44 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 378 (M + H).

Compuesto 1h-1-10:

Éster 2-oxo-2H-3-(2-aminopiridin-4-ilmetil)-4-metil-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 42]



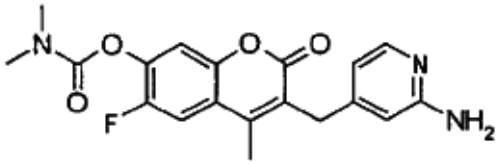
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 5d-0-10 en lugar del compuesto 1e-0-5.

RMN ^{1}H (300 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,42 (3H, s), 2,93 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,82 (2H, s), 5,75 (2H, s a), 6,19 (1H, s), 6,37 (1H, dd, J = 1,52, 5,34 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 2,28, 8,77 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,28 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,34 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,77 Hz).

Compuesto 1h-1-11:

Éster 2-oxo-2H-3-(2-aminopiridin-4-ilmetil)-4-metil-6-fluoro-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 43]



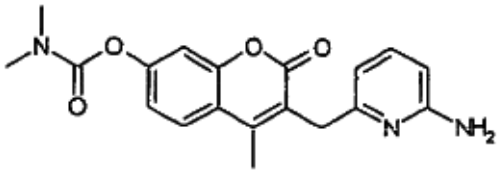
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 5d-0-11 en lugar del compuesto 1e-0-5.

RMN ^{1}H (300 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,41 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,82 (2H, s), 5,75 (2H, s a), 6,19 (1H, s), 6,37 (1H, d, J = 4,95 Hz), 7,48 (1H, d, J = 7,24 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,72 Hz), 7,85 (1H, d, J = 9,53 Hz).

Compuesto 1h-1-13:

Éster 3-(6-aminopiridin-2-ilmetil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 44]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 5d-0-13 en lugar del compuesto 1e-0-5.

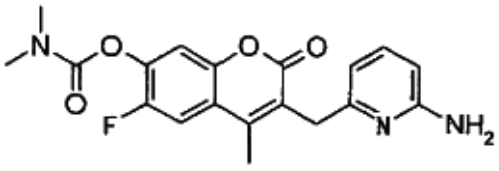
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,42 (3H, s), 2,93 (3H, s), 3,07 (2H, d), 3,88 (2H, s), 5,79 (2H, s a), 6,23 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,30 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,15-7,26 (3H, m), 7,83 (1H, d, J = 10,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 354 (M + H).

Compuesto 1h-1-14:

Éster 3-(6-aminopiridin-2-ilmetil)-6-fluoro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 45]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 5d-0-14 en lugar del compuesto 1e-0-5.

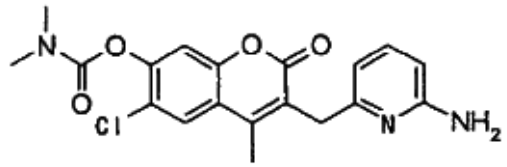
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,45 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,09 (3H, s), 4,04 (2H, s), 6,31 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,54 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,15-7,40 (3H, m).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 372 (M + H).

Compuesto 1h-1-15:

Éster 3-(6-aminopiridin-2-ilmetil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 46]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 5d-0-15 en lugar del compuesto 1e-0-5.

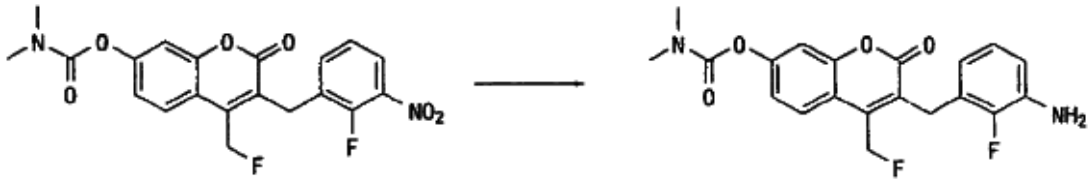
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,46 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,17 (3H, s), 4,04 (2H, s), 6,31 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,55 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,20-7,35 (2H, m), 7,66 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 388 (M + H).

Compuesto 1h-1-4F:

Éster 3-(3-amino-2-fluorobencil)-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 47]



Se añadió acetato de etilo (2,0 ml) a éster 4-fluorometil-3-(2-fluoro-3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico (20,5 mg) (6c-1-4), y a la suspensión resultante se añadió cloruro de estaño (II) dihidratado (60 mg) mientras que se agitaba a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a reflujo durante 1,5 horas, y después de enfriarse hasta temperatura ambiente se añadió hidrogenocarbonato de sodio saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción de la fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se destiló luego a presión reducida dando el compuesto del título (19,5 mg).

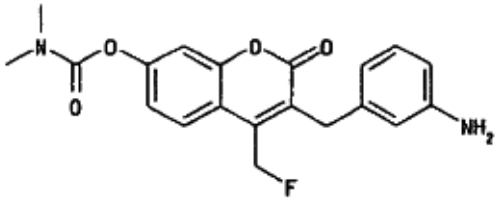
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3,03 (3H, s), 3,13 (3H, s), 4,09 (2H, s), 5,66 (2H, d, J = 46,8 Hz), 6,62 (1H, t a, 7,9 Hz), 6,65 (1H, td, J = 7,9, 1,0 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 7,9, 1,0 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,15 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 389 (M + H).

Compuesto 1h-1-1F:

Éster 3-(3-aminobencil)-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 48]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-4F, excepto que se usó el compuesto 6c-1-1 en lugar del compuesto 6c-1-4.

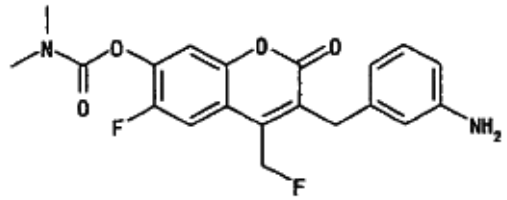
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,93 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,91 (2H, s), 4,98 (2H, s a), 5,81 (2H, d, J = 46,3 Hz), 6,29-6,43 (3H, m), 6,91 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,7, 2,3 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 371 (M + H).

Compuesto 1h-1-2F:

Éster 3-(3-aminobencil)-6-fluoro-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 49]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-4F, excepto que se usó el compuesto 6c-1-2 en lugar del compuesto 6c-1-4.

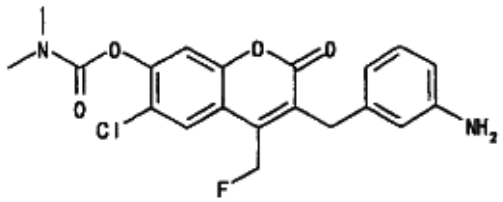
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3,04 (3H, s), 3,15 (3H, s), 4,03 (2H, s a), 5,59 (2H, d, J = 47,0 Hz), 6,50-6,60 (3H, m), 7,01-7,10 (1H, m), 7,20-7,30 (1H, m), 7,54 (2H, 1H, dd, J = 10,5, 1,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 389 (M + H).

Compuesto 1h-1-3F:

Éster 6-cloro-4-fluorometil-3-(3-aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 50]



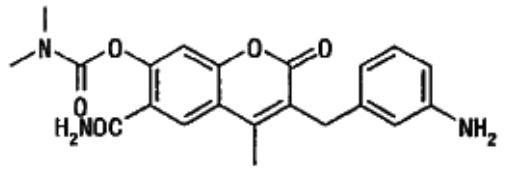
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-4F, excepto que se usó el compuesto 6c-1-3 en lugar del compuesto 6c-1-4.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8,04 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,90 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,36 (m, 3H), 5,84 (d, J = 46,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,95 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 405 (M + H).

Compuesto 1h-1-38:

Éster 3-(3-aminobencil)-6-carbamoil-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



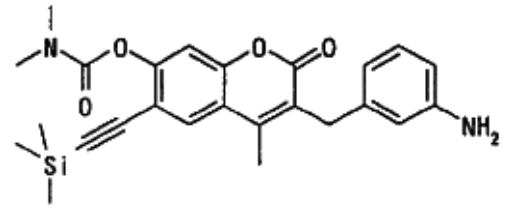
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1-38 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,47 (3H, s), 2,90 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,85 (2H, s), 4,97 (2H, s), 6,35-6,38 (3H, m), 6,90 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,28 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,98 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 396 (M + H).

Compuesto 1h-1-39:

Éster 3-(3-aminobencil)-4-metil-2-oxo-6-trimetilsilaniletinil-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



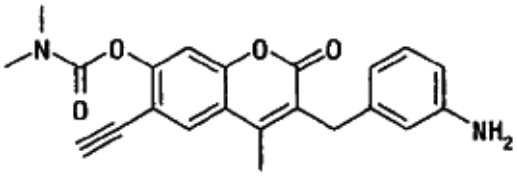
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1ag-1-39 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 0,23 (9H, s), 2,44 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,82 (2H, s), 4,96 (2H, s), 6,12-6,15 (3H, m), 6,66 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,14 (1H, s), 7,68 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 449 (M + H).

Compuesto 1h-1-40:

Éster 3-(3-aminobencil)-6-etinil-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



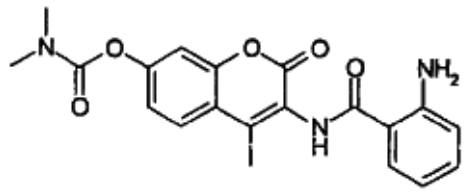
Se añadió TBAF (1,0 M en 0,245 ml de THF) a una disolución del compuesto 1g-1-39 (100 mg, 0,223 mmoles) en THF (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró luego a presión reducida dando un producto bruto, que luego se purificó por cromatografía en columna dando el compuesto del título (77 mg, 92 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,44 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,83 (2H, s), 4,45 (1H, s), 4,97 (1H, s a), 6,35-6,38 (3H, m), 6,96 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,38 (1H, s), 7,97 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 377 (M + H).

Compuesto 1h-1-59:

Éster 3-(2-aminobenzoilamino-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



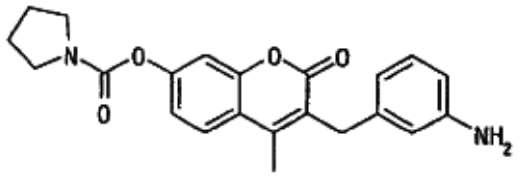
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1-59 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,63 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,75 (d, 1H. J = 8,2 Hz), 6,58 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 6,50 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 382 (M + H).

Compuesto 1h-1d-1:

Éster 3-(3-aminobencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido pirrolidin-1-carboxílico



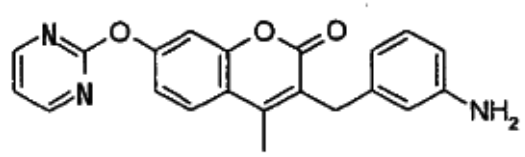
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1d-1 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 1,90-2,04 (4H, m), 2,42 (3H, s), 3,50 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,56-3,61 (4H, m), 3,97 (2H, s), 6,49-6,66 (3H, m), 7,05 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,09-7,17 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 7,4 Hz). ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 379 (M + H).

Compuesto 1h-2-1

4-Metil-3-(3-aminobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Fórmula química 51]



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

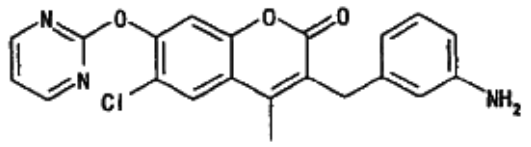
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,45 (3H, s), 3,60 (1H, s a), 3,99 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J = 2,0, 7,6 Hz), 6,57 (1H, s), 6,64 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,11 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 2,3, 8,7 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,59 (2H, d, J = 4,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 360 (M + H).

Compuesto 1h-2-3:

4-Metil-(3-aminobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Fórmula química 52]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-2-3 en lugar del compuesto 1g-1-5.

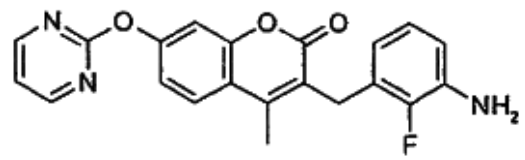
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,42 (3H, s), 4,00 (2H, s), 6,52 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,55 (1H, s a), 6,63 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,04 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,10 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,26 (1H, s), 7,72 (1H, s), 8,60 (2H, d, J = 4,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 394 (M + H).

Compuesto 1h-2-4:

4-Metil-3-(2-fluoro-3-aminobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Fórmula química 53]



(Esquema de síntesis 1)

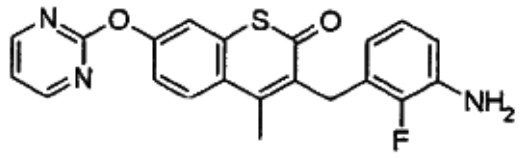
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-2-4 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,45 (3H, s), 3,93 (2H, s), 5,08 (2H, s a), 6,25 (1H, ddd, J = 7,2, 1,7 Hz, J_{HF} = 7,2 Hz), 6,61 (1H, ddd, J = 8,2, 1,7 Hz, J_{HF} = 8,2 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 8,2, 7,2 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,34 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,68 (2H, d, J = 4,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 378 (M + H).

Compuesto 1h-2-4S2:

3-{2-Fluoro-3-aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzotiopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-4S2 en lugar del compuesto 4a-0-4.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 4,02 (2H, s), 5,09 (2H, s), 6,11 (1H, dd, J = 7,0 Hz, J_{HF} = 7,0 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 8,5 Hz, J_{HF} = 8,5 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8,9,2,3 Hz), 7,31-7,42 (2H, m), 7,61-7,64 (1H, m), 8,67-8,71 (2H, m).

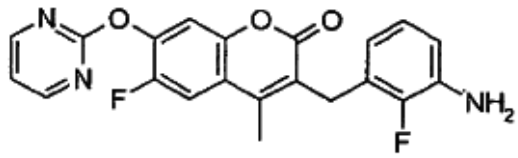
El pico de CH_3 se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM-CL modo positivo) m/z: 394 (M + H).

Compuesto 1h-2-5:

2-Oxo-2H-3-(2-fluoro-3-aminobencil)-4-metil-6-fluoro-7-(pirimidin-2-iloxi)-1-benzopirano

[Fórmula química 54]



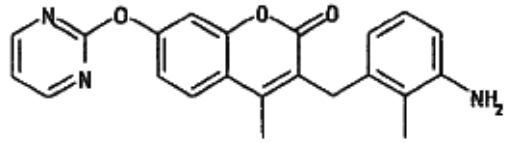
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-2-4, excepto que se usó el compuesto 4a-0-5 en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2,39 (3H, s), 4,03 (2H, s), 6,29-6,43 (1H, m), 6,69-6,78 (2H, m), 7,28-7,39 (3H, m), 7,68-7,72 (1H, m), 7,98 (1H, m).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 396 (M + H).

Compuesto 1h-2-6:

4-Metil-3-(2-metil-3-aminobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 4a-0-6 en lugar del compuesto 4a-0-4.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,61 (2H, d, J = 5,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,26 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,12 (1H, t, J = 4,8 Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,59 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,32 (1H,

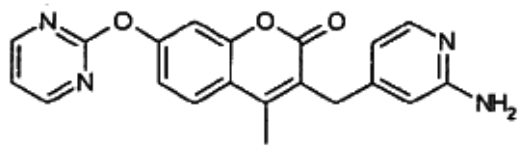
d, J = 7,6 Hz), 4,02 (2H, s), 3,73-3,63 (2H, a), 2,35 (3H, s), 2,22 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 373,97 (M + H).

Compuesto 1h-2-10:

4-Metil-3-(2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Fórmula química 55]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-2-4, excepto que se usó el compuesto 5d-0-10 en lugar del compuesto 1e-0-4.

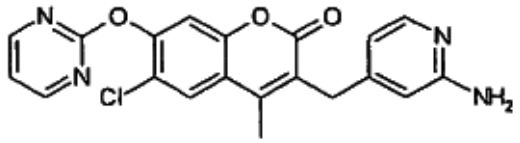
RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2,36 (3H, s), 3,85 (2H, s), 6,32 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,10-7,20 (3H, m), 7,66 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,52 (2H, d, J = 4,9 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 361 (M + H).

Compuesto 1h-2-12:

4-Metil-3-(2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Fórmula química 56]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-2-4, excepto que se usó el compuesto 5d-0-12 en lugar del compuesto 1e-0-4.

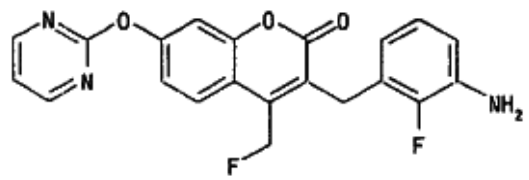
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,42 (3H, s), 3,96 (2H, s), 6,35 (1H, s a), 6,53 (1H, d, J = 6,5 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 4,9 Hz), 7,3 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 6,5 Hz), 8,59 (2H, d, J = 4,9 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 395 (M + H).

Compuesto 1h-2-4F:

3-(3-Amino-2-fluorobencil)-4-fluorometil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Fórmula química 57]



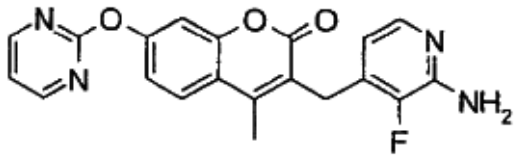
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 6c-2-4 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8,68 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,94 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 6,72 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,60 (td, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,24 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 46,2 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,00 (s, 2H).

EM-ESI m/z: 396 (M + H).

Compuesto 1h-2-16:

3-(3-Fluoro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



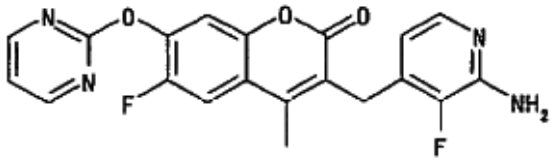
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-16 en lugar del compuesto 4a-0-4.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,45-2,55 (3H, m), 3,94 (2H, s), 6,12 (2H, s a), 6,28 (1H, dd, J = 4,7 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,6 Hz, J = 2,1 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 4,9 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,58 (1H, d, J = 4,7 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,68 (2H, d, J = 4,7 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 479 (M + H).

Compuesto 1h-2-17:

3-(2-Amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-6-fluoro-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



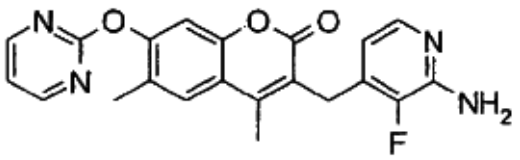
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-17 en lugar del compuesto 4a-0-4.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,45 (3H, s), 3,94 (2H, s), 6,13 (2H, s), 6,28 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,38 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,65 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,92 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,91 (1H, d, J = 11,5 Hz), 8,70 (2H, d, J = 4,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 397 (M + H).

Compuesto 1h-2-19:

3-(3-Fluoro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-4-metil-6-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



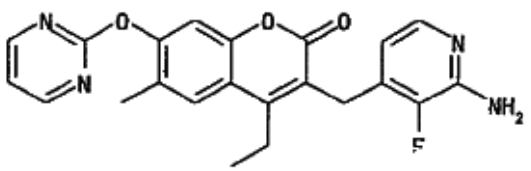
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-19 en lugar del compuesto 4a-0-4.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,15 (3H, s), 2,46 (3H, s), 3,93 (2H, s), 6,10 (2H, s a), 6,27 (1H, dd, J = 5,1 Hz), 7,31 (1H, t, J = 4,7 Hz), 7,58 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,82 (1H, s), 8,66 (2H, d, J = 8,66 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 393 (M + H).

Compuesto 1h-2-19Me:

3-(2-Amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4-etil-6-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el

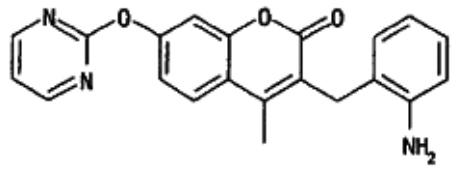
compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-19Me en lugar del compuesto 4a-0-4.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 1,06 (3H, t a, J = 7,4 Hz), 2,16 (3H, s), 2,89 (2H, q a, J = 7,4 Hz), 3,91 (2H, s), 6,12 (2H, s), 6,26 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,28-7,37 (3H, m), 7,58 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,83 (1H, s), 8,67 (2H, d, J = 4,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 407 (M + H).

Compuesto 1h-2-45:

4-Metil-3-(2-aminobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

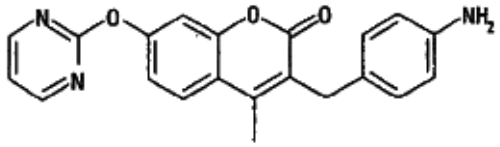


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 4a-0-45 en lugar del compuesto 4a-0-4.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,59 (2H, d, J = 4,6 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 7,11 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 7,4 Hz), 6,97 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,69 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,92 (2H, s), 2,49 (3H, s).

Compuesto 1h-2-46:

4-Metil-3-(4-aminobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



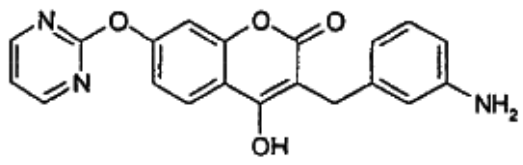
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 4a-0-46 en lugar del compuesto 4a-0-4.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,59 (2H, d, J = 5,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 7,10 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,61 (2H, d, J = 8,4 Hz), 5,30 (2H, s), 3,95 (2H, s), 2,45 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 359,99 (M + H).

Compuesto 1h-2-47:

3-(3-Aminobencil)-4-hidroxi-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



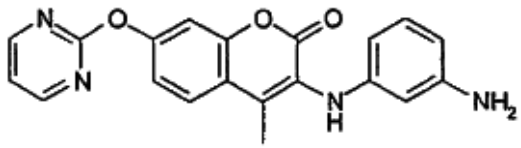
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-2-47 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,54 (d, 2H, J = 4,9 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,20-7,10 (m, 4H), 7,02 (m, 1H), 3,89 (s, 2H).

EM-ESI m/z: 362 (M + H).

Compuesto 1h-2-51:

3-(3-Aminofenilamino)-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



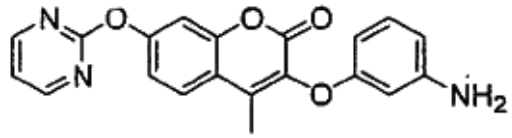
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 4a-0-51 en lugar del compuesto 4a-0-4.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,69 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 7,29-7,24 (m, 2H), 6,80 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 6,00 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,26 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 361 (M + H).

Compuesto 1h-2-52:

3-(3-Aminofenoxi)-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



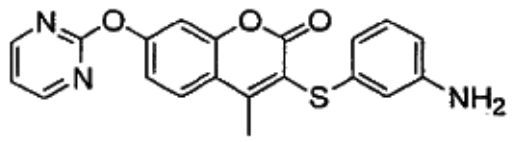
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-52 en lugar del compuesto 4a-0-4.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,61 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,28 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 2,3, 8,4 Hz), 7,12 (1H, m), 7,06 (1H, m), 6,38 (1H, m), 6,33 (2H, m), 3,69 (2H, s), 2,40 (3H, s).

EM (ESI +) m/z: 361,99 (M + H).

Compuesto 1h-2-53:

3-(3-Aminofeniltioxi)-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



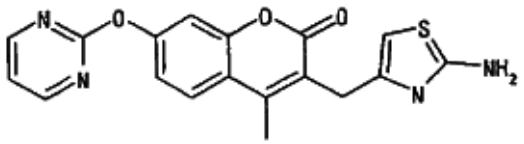
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-53 en lugar del compuesto 4a-0-4.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,61 (2H, d, J = 4,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,26 (1H, m), 7,21 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 7,13 (1H, m), 7,04 (1H, m), 6,64 (1H, m), 6,57 (1H, m), 6,50 (1H, m), 3,66 (2H, s a), 2,76 (3H, s).

EM (ESI +) m/z: 377,98 (M + H).

Compuesto 1h-2-74:

3-(2-Aminotiazol-4-ilmetil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



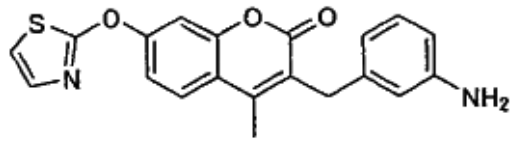
El compuesto del título se sintetizó usando el compuesto 5d-0-74 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2).

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), DMSO-d_6) δ (ppm): 8,68 (2H, d, J = 4,5 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,35-7,31 (2H, m), 7,24 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,83 (2H, s), 6,10 (1H, s), 3,79 (2H, s), 2,47 (3H, s).

Compuesto 1h-3-1:

4-Metil-3-(3-aminobencil)-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Fórmula química 58]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-3-1 en lugar del compuesto 1g-1-5.

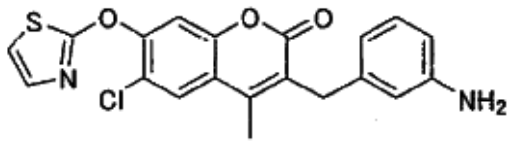
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,46 (3H, s), 4,00 (2H, s), 6,50-6,67 (3H, m), 6,92 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,21-7,33 (3H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,9 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 365 (M + H).

Compuesto 1h-3-3:

4-Metil-3-(3-aminobencil)-7-(tiazol-2-iloxi)-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Fórmula química 59]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-3-3 en lugar del compuesto 1g-1-5.

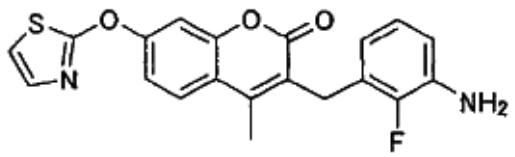
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,45 (3H, s), 3,83 (2H, s), 4,96 (2H, s a), 6,35-6,37 (3H, m), 6,86-6,92 (1H, m), 7,28 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,32 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,73 (1H, s), 8,09 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 399 (M + H).

Compuesto 1h-3-4:

4-Metil-3-(2-fluoro-3-aminobencil)-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Fórmula química 60]



(Esquema de síntesis 1)

El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-3-4 en lugar del compuesto 1g-1-5.

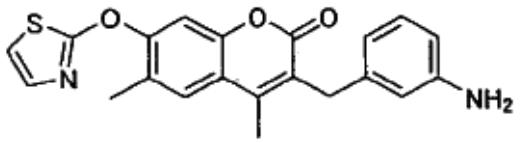
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,44 (3H, s), 3,92 (2H, s), 6,24 (1H, ddd, J = 1,5, 7,0 Hz, J_{HF} = 7,0 Hz), 6,61 (1H, ddd, J = 1,5, 8,3 Hz, J_{HF} = 8,3 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 7,0, 8,3 Hz), 7,34-7,38 (4H, m), 7,49 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,9 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 383 (M + H).

Compuesto 1h-3-8:

4-Metil-(3-aminobencil)-7-(tiazol-2-iloxi)-6-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Fórmula química 61]



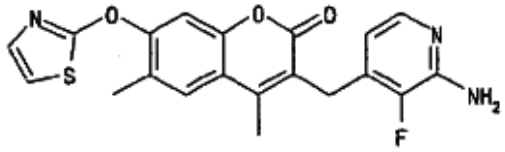
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-3-8 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,27 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,84 (2H, s), 4,97 (2H, s), 6,33-6,40 (3H, m), 6,90 (1H, dd, J = 8,2, 8,2 Hz), 7,27-7,31 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,84 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 379 (M + H).

Compuesto 1h-3-19:

3-(2-Amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,6-dimetil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



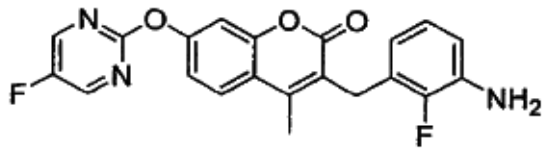
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-19 en lugar del compuesto 4a-0-4.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 7,87 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,45 (1H, s), 7,35-7,25 (2H, m), 6,27 (1H, dd, J = 4,8 Hz), 6,10 (2H, s a), 3,93 (2H, s), 2,46 (3H, s), 2,28 (3H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 398 (M + H).

Compuesto 1h-2a-4:

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



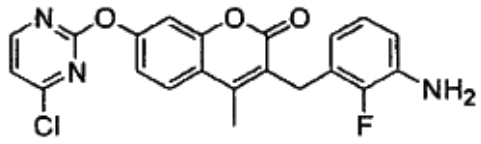
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó 2-cloro-5-fluoropirimidina en lugar de 2-bromopirimidina.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,44 (2H, s), 7,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 6,81 (1H, m), 6,63 (1H, m), 6,55 (1H, m), 4,06 (2H, s), 3,70 (2H, s), 2,44 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 395,85 (M + H).

Compuesto 1h-2b-4:

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



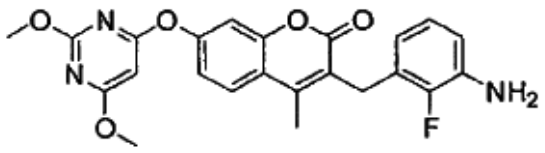
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó 2,4-dicloropirimidina en lugar de 2-bromopirimidina.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,51 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 6,92 (1H, d, J = 5,7 Hz), 6,82 (1H, m), 6,64 (1H, m), 6,57 (1H, m), 4,07 (2H, s), 3,71 (2H, s), 2,46 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 411,75 (M), 413,80 (M + 2).

Compuesto 1h-5-4:

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



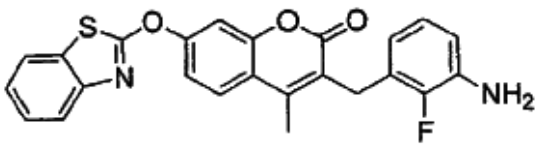
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó 6-cloro-2,4-dimetoxipirimidina en lugar de 2-bromopirimidina.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,64 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,15 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 6,81 (1H, m), 6,64 (1H, m), 6,57 (1H, m), 5,86 (1H, s), 4,05 (2H, s), 3,97 (3H, s), 3,89 (3H, s), 3,70 (2H, s a), 2,44 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 438,06 (M + H).

Compuesto 1h-3a-4:

3-(2-Fluoro-3-aminobencil)-4-metil-7-(benzotiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



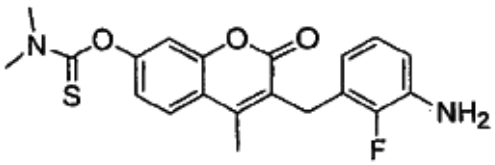
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-3-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó 2-clorobenzotiazol en lugar de 2-bromotiazol.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz) $CDCl_3$ δ (ppm): 7,72 (3H, m), 7,47 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,42 (1H, m), 7,32 (2H, m), 6,82 (1H, m), 6,64 (1H, m), 6,57 (1H, m), 4,07 (2H, s), 3,70 (2H, s), 2,45 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 433,00 (M + H).

Compuesto 1h-1a-4:

Éster 4-metil-3-(2-fluoro-3-aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetiltiocarbámico



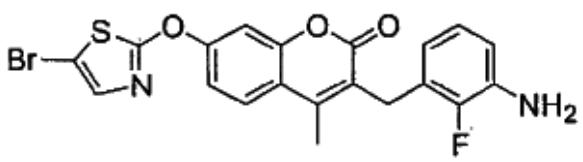
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-3-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó cloruro de dimetiltiocarbamoílo en lugar de 2-bromotiazol.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,64 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,06 (1H, s), 7,04 (1H, dd, J = 2,3, 8,0 Hz), 6,81 (1H, m), 6,63 (1H, m), 6,55 (1H, m), 4,05 (2H, s), 3,70 (2H, s), 3,47 (3H, s), 3,38 (3H, s), 2,43 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 387,04 (M + H).

Compuesto 1h-3b-4:

3-(2-Fluoro-3-aminobencil)-4-metil-7-(5-bromotiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



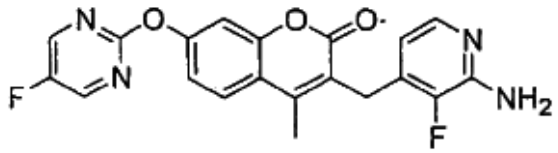
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-3-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó 2,5-dibromotiazol en lugar de 2-bromotiazol.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 2,7, 9,7 Hz), 7,19 (1H, s), 6,81 (1H, m), 6,63 (1H, m), 6,55 (1H, m), 4,05 (2H, s), 3,70 (2H, s), 2,43 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 460,67 (M), 462,75 (M + 2).

Compuesto 1h-2a-16:

4-Metil-3-(3-fluoro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



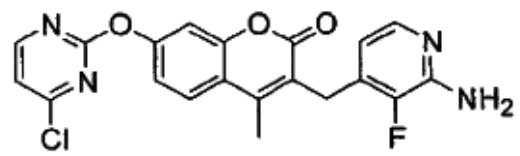
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-16 en lugar del compuesto 4a-0-4, y que se usó 2-cloro-5-fluoropirimidina en lugar de 2-bromopirimidina.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,44 (2H, s), 7,71 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,22 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 1,9, 8,4 Hz), 6,50 (1H, m), 4,55 (2H, s a), 4,05 (2H, s), 2,43 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 396,98 (M + H).

Compuesto 1h-2b-16:

4-Metil-3-(3-fluoro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-(4-cloropirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



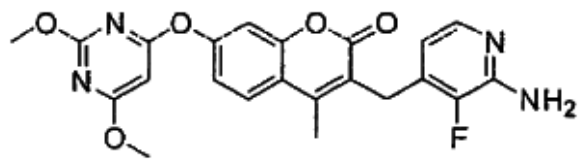
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-16 en lugar del compuesto 4a-0-4, y que se usó 2,4-dicloropirimidina en lugar de 2-bromopirimidina.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,52 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,73 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,71 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 1,9, 8,4 Hz), 6,93 (1H, d, J = 5,7 Hz), 6,53 (1H, m), 4,57 (2H, s a), 4,06 (2H, s), 2,46 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 412,98 (M), 414,95 (M + 2).

Compuesto 1h-5-16:

4-Metil-3-(3-fluoro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-(2,4-dimetoxipirimidin-6-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



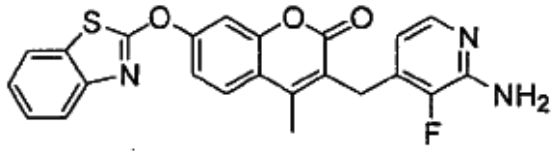
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-16 en lugar del compuesto 4a-0-4, y que se usó 2,4-dimetoxi-6-cloropirimidina en lugar de 2-bromopirimidina.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,72 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 6,52 (1H, m), 5,87 (1H, s), 4,57 (2H, s a), 4,04 (2H, s), 3,98 (3H, s), 3,89 (3H, s), 2,44 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 439,02 (M + H).

Compuesto 1h-3a-16:

4-Metil-3-(3-fluoro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-(benzotiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



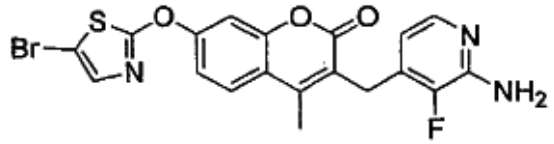
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-16 en lugar del compuesto 4a-0-4, y que se usó 2-clorobenzotiazol en lugar de 2-bromopirimidina.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz) $CDCl_3$ δ (ppm): 7,73 (4H, m), 7,50 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,43 (1H, m), 7,3 6 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,33 (1H, m), 6,51 (1H, m), 4,58 (2H, s a), 4,05 (2H, s), 2,46 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 433,96 (M + H).

Compuesto 1h-3b-16:

4-Metil-3-(3-fluoro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-(5-bromotiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



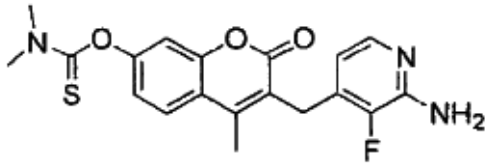
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-16 en lugar del compuesto 4a-0-4, y que se usó 2,5-dibromotiazol en lugar de 2-bromopirimidina.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,71 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,20 (1H, s), 6,50 (1H, m), 4,56 (2H, s), 4,04 (2H, s), 2,44 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 461,90 (M), 463,90 (M + 2).

Compuesto 1h-1a-16:

Éster 2-oxo-2H-3-(2-amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4-metil-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetiltiocarbámico

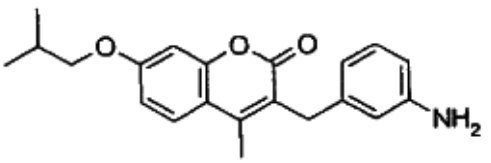


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-16 en lugar del compuesto 4a-0-4, y que se usó cloruro de dimetiltiocarbamoílo en lugar de 2-bromopirimidina.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,71 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,65 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,08 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 4,6 Hz), 6,50 (1H, m), 4,55 (2H, s a), 4,04 (2H, s), 3,47 (3H, s), 3,38 (3H, s), 2,43 (3H, s). EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 388,00 (M + H).

Compuesto 1h-1b-1:

3-(3-Aminobencil)-7-isobutoxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



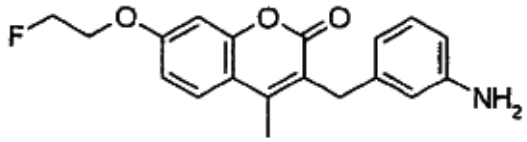
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1b-1 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0,98 (3H, s), 1,00 (3H, s), 1,95-2,12 (1H, m), 2,39 (3H, s), 3,79 (2H, s), 3,86 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,96 (2H, s a), 6,32-6,41 (3H, m), 6,82-7,00 (3H, m), 7,72 (1H, d, J = 9,5 Hz).

ESI (EM-CL modo positivo) m/z: 338 (M + H).

Compuesto 1h-1c-1:

3-(3-Aminobencil)-7-(2-fluoroetoxi)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



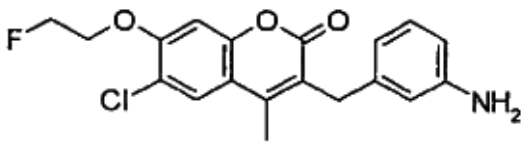
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1c-1 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,40 (3H, s), 3,80 (2H, s), 4,27-4,32 (1H, m), 4,37-4,45 (1H, m), 4,66-4,71 (1H, m), 4,84-4,89 (1H, m), 4,96 (2H, s a), 6,32-6,39 (3H, m), 6,90 (1H, dd, J = 8,6, 7,3 Hz), 6,96-7,07 (2H, m), 7,75 (1H, d, J = 8,6 Hz).

ESI (EM-CL modo positivo) m/z: 328 (M + H).

Compuesto 1h-1c-3:

3-(3-Aminobencil)-6-cloro-7-(2-fluoroetoxi)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



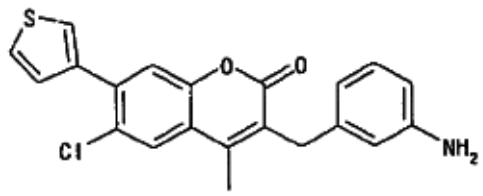
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1c-3 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,41 (3H, s), 3,80 (2H, s), 4,36-4,43 (1H, m), 4,46-4,54 (1H, m), 4,68-4,75 (1H, m), 4,86-4,93 (1H, m), 4,96 (2H, s a), 6,32-6,39 (3H, m), 6,90 (1H, dd, J = 8,6, 7,0 Hz), 7,29 (1H, s), 7,90 (1H, s).

ESI (EM-CL modo positivo) m/z: 362 (M + H).

Compuesto 1h-11-3:

4-Metil-3-(3-aminobencil)-7-(tiofen-3-il)-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopirano

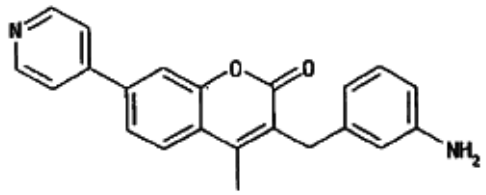


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-11-3 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,68 (1H, s), 7,57((1H, dd, J = 3,05, 1,14 Hz), 7,34-7,39 (2H, m), 7,35 (1H, dd, J = 3,82, 1,14 Hz), 7,06 (1H, t, J = 8,01 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,01 Hz), 6,60 (1H, s), 6,53 (1H, dd, J = 7,63, 1,53 Hz), 3,99 (2H, s), 2,44 (3H, s), 2,27 (2H, a).

Compuesto 1h-12-1:

4-Metil-3-(3-aminobencil)-7-(piridin-4-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano



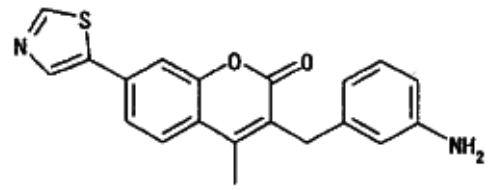
2 ml de una mezcla de MeOH y H_2O (9: 1), cinc metálico (81 mg, 1,2 mmoles) y cloruro de amonio (20 mg, 1,6 mmoles) se añadieron al compuesto 1g-12-1 (23 mg, 0,062 mmoles), y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 30: 1) dando el compuesto del título (15 mg, 73 %).

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,72 (2H, d; J = 6,10 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,01 Hz), 7,59-7,53 (4H, m), 7,06 (1H, t, J = 7,63 Hz), 6,66 (1H, d, J = 7,63 Hz), 6,62 (1H, s), 6,53 (1H, dd, J = 7,63, 2,29 Hz), 4,01 (2H, s), 2,49 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 343,40 (M + 1).

Compuesto 1h-16-1:

4-Metil-3-(3-aminobencil)-7-(tiazol-5-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano

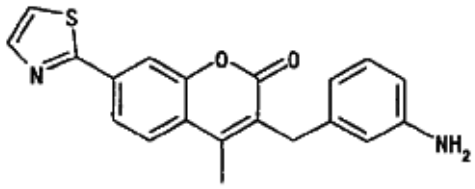


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-16-1 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,82 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 8,01 Hz), 7,52 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 8,39 Hz), 7,09 (1H, t, J = 7,63 Hz), 6,66 (1H, d, J = 7,63 Hz), 6,62 (1H, s), 6,53 (1H, d, J = 7,63 Hz), 3,99 (2H, s), 2,46 (3H, s).

Compuesto 1h-17-1:

4-Metil-3-(3-aminobencil)-7-(tiazol-2-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano

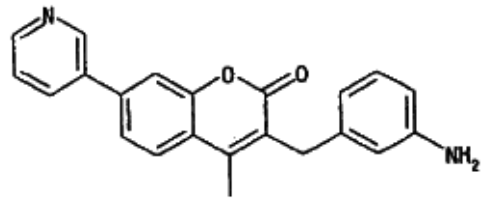


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-17-1 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,02 (1H, d, J = 3,05 Hz), 7,94 (2H, s), 7,91 (1H, d, J = 3,43 Hz), 7,90 (1H, s), 6,91 (1H, t, J = 8,01 Hz), 6,40-6,36 (3H, m), 4,95 (2H, s), 3,86 (2H, s), 2,47 (3H, s).

Compuesto 1h-18-1:

4-Metil-3-(3-aminobencil)-7-(piridin-3-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano



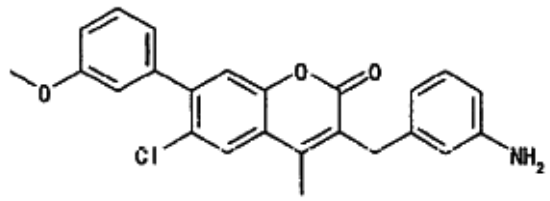
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-12-1, excepto que se usó el compuesto 1g-18-1 en lugar del compuesto 1g-12-1.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,89 (1H, d, J = 1,91 Hz), 8,66 (1H, dd, J = 4,96, 1,53 Hz), 7,92 (1H, dt, J = 8,01, 1,91 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,01 Hz), 7,54-7,51 (2H, m), 7,42 (1H, dd, J = 7,63, 0,30 Hz), 7,06 (1H, t, J = 8,01 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8,01 Hz), 6,62 (1H, s), 6,52 (1H, dd, J = 8,01, 1,91 Hz), 4,01 (2H, s), 2,49 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 343,27 (M + 1)

Compuesto 1h-19-3:

4-Metil-3-(3-aminobencil)-6-cloro-7-(3-metoxifenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano

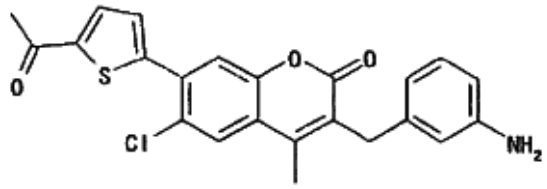


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-19-3 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,69 (1H, s), 7,38 (1H, t, J = 7,63 Hz), 7,32 (1H, s), 7,09-6,96 (4H, m), 6,64 (1H, d, J = 7,25 Hz), 6,60 (1H, s), 6,52 (1H, dd, J = 8,01, 2,29 Hz), 3,99 (2H, s), 3,87 (3H, s), 3,62 (2H, s a), 2,46 (3H, s).

Compuesto 1h-21-3:

4-Metil-3-(3-aminobencil)-6-cloro-7-(5-acetiltiofen-2-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano



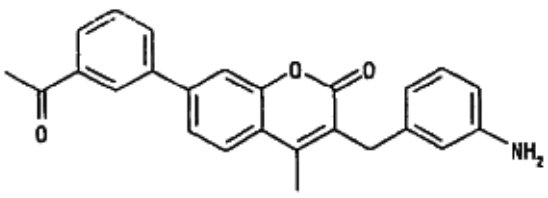
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-21-3 en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,79 (2H, d, J = 4,96 Hz), 8,17 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,46 (1H, t), 7,13 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 7,63 Hz), 4,06 (2H, s), 2,60 (3H, s), 2,41 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 424,09 (M + H).

Compuesto 1h-22-1:

4-Metil-3-(3-aminobencil)-7-(3-acetilfenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano



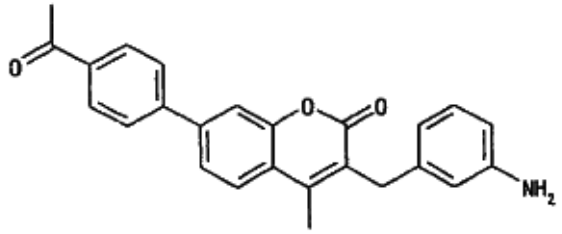
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-12-1, excepto que se usó el compuesto 1g-22-1 en lugar del compuesto 1g-12-1.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,23 (1H, t), 8,05 (1H, d, J = 8,01 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,39 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,53 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 8,01 Hz), 7,65 (2H, t), 6,91 (1H, t), 6,43 (3H, m), 4,98 (2H, s), 3,85 (2H, s), 2,71 (3H, s), 2,50 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 384,35 (M + 1).

Compuesto 1h-23-1:

4-Metil-3-(3-aminobencil)-7-(4-acetilfenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano

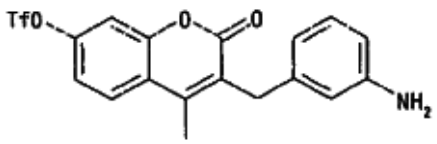


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-12-1, excepto que se usó el compuesto 1g-23-1 en lugar del compuesto 1g-12-1.

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 413,27 (M + Na).

Compuesto 1h-1e-1:

Éster 4-metil-3-(3-aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido trifluorometanosulfónico



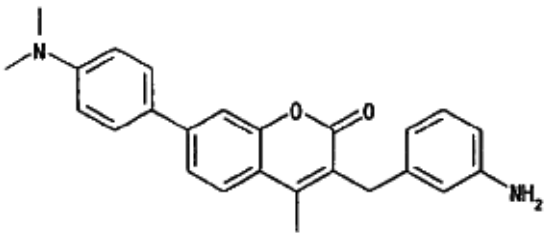
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-12-1, excepto que se usó el compuesto 1g-1e-1 en lugar del compuesto 1g-12-1.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,67 (1H, d, J = 8,77 Hz), 7,22 (2H, m), 7,05 (1H, t), 6,59 (3H, t, d, J = 8,39 Hz), 5,29 (1H, s), 4,02 (2H, s), 2,46 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 414,10 (M + 1).

Compuesto 1g-28-1:

4-Metil-3-(3-aminobencil)-7-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano



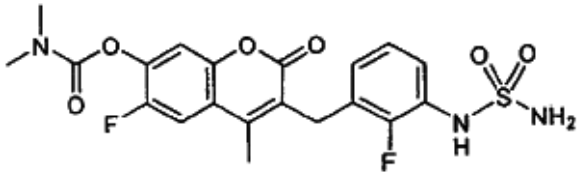
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-12-1, excepto que se usó el compuesto 1g-28-1 en lugar del compuesto 1g-12-1.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,65 (5H, m), 6,63 (2H, d, J = 8,77 Hz), 6,65 (2H, s, d, J = 8,39 Hz), 6,53 (2H, dd, J = 8,6 Hz), 4,02 (2H, s), 3,64 (2H, s a), 3,15 (6H, s), 2,43 (3H, s).

Compuesto 1j-1-5-1:

Éster 3-{2-fluoro-3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-fluoro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 62]



Se añadió acido fórmico (754 µl, 10,0 mmoles) a isocianato de clorosulfonilo (1,74 ml, 20,0 mmoles) a 0 ºC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se añadió a la misma diclorometano (10 ml), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas. Esta disolución (3,71 ml) se añadió a una disolución del compuesto 1h-1-5 (2,88 g, 7,42 mmoles) y piridina (1,21 ml, 15 mmoles) en diclorometano (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, y la disolución se lavó con disolución de carbonato sódico y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice dando el compuesto del título (680 mg, 20 %).

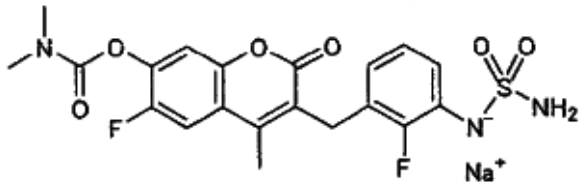
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,42 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,97 (2H, s), 6,84 (1H, m), 7,00 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,10 (2H, s a), 7,33 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 11,4 Hz), 9,12 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 468 (M + 2H - Na).

Compuesto 1j-1-5-1Na:

Sal sódica de éster 3-{2-fluoro-3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-fluoro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 63]



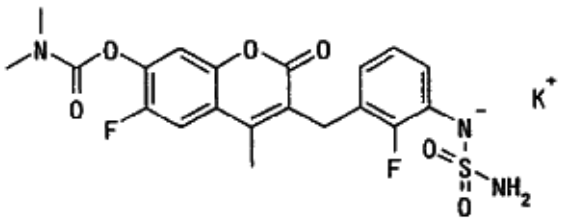
Un equivalente de disolución de metanol de hidróxido sódico se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una mezcla del compuesto 1j-1-5-1 y cloruro de metileno. Treinta minutos después, el disolvente se destiló dando el compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,39 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,88 (2H, s), 5,43 (1H, s a), 6,21 (1H, m), 6,67 (1H, m), 7,19 (1H, m), 7,43 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 11,2 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 468 (M + 2H - Na).

Compuesto 1j-1-5-1K:

Sal de potasio de éster 3-{2-fluoro-3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-fluoro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó KOH en lugar de NaOH.

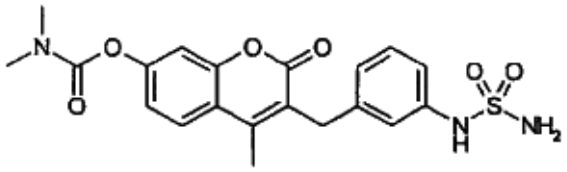
RMN ^{1}H (CD_3OD) δ (ppm): 7,67 (1,0H, d, J = 11,0 Hz), 7,40-7,25 (2H, m), 6,88 (1,0H, t, J = 7,9 Hz), 6,64 (1,0H, t, J = 7,9 Hz), 4,04 (2,0H, s), 3,15 (3H, s), 3,03 (3H, s), 2,44 (3H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 468 (M + 2H - K).

Compuesto 1j-1-1-1:

Éster 3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 64]



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

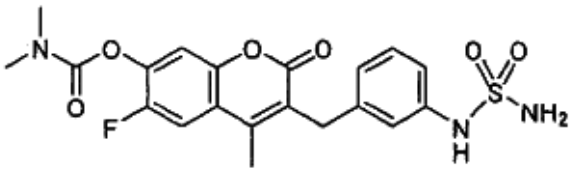
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,43 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,87-7,09 (5H, m), 7,18 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,1 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 432 (M + H).

Compuesto 1j-1-2-1:

Éster 3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-fluoro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 65]



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

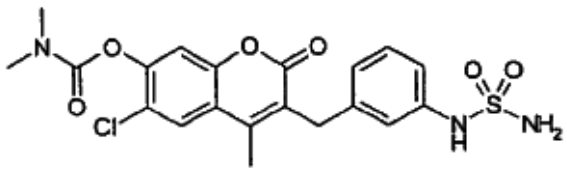
RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2,46 (3H, s), 3,01 (3H, s), 3,15 (3H, s), 4,02 (2H, s), 6,95 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,06-7,22 (3H, m), 7,27 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,64 (1H, d, J = 11,1 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 450 (M + H).

Compuesto 1j-1-3-1:

Éster 3-{3-(aminosulfunil)aminobencil}-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 66]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-1-3 en lugar del compuesto 1h-1-5.

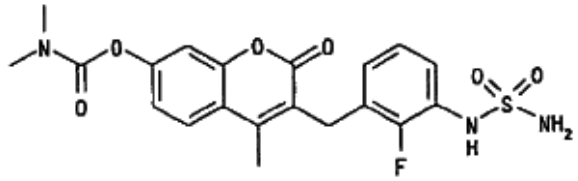
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,42 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,95 (2H, s), 6,80-7,20 (4H, m), 7,25 (1H, s), 7,60 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 466 (M + H).

Compuesto 1j-1-4-1:

Éster 3-(3-aminosulfonilamino-2-fluoro-bencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 67]



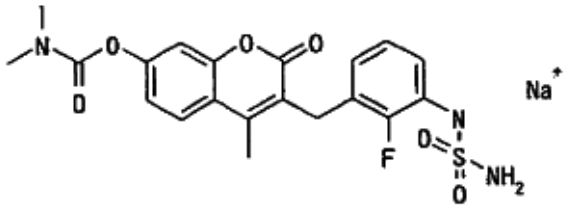
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-1-4 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,44 (3H, s), 2,93 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,97 (2H, s), 6,82 (1H, t a, J = 8,6 Hz), 6,99 (1H, t a, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,9, 2,3 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,33 (1H, t a, J = 8,6 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,9 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 450 (M + H).

Compuesto 1j-1-4-1Na:

Sal de sodio de éster 3-{3-(aminosulfonil)amino-2-fluoro-bencil}-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-4-1 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

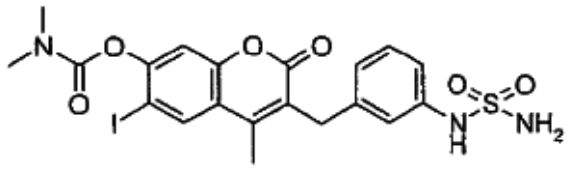
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,41 (3H, s), 2,93 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,88 (2H, s), 6,18-6,23 (1H, m), 6,67 (1H, dd, J = 7,6, 7,9 Hz), 7,14-7,22 (2H, m), 7,24 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,6 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 450 (M + 2H - Na).

Compuesto 1j-1-7-1:

Éster 3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-yodo-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 68]

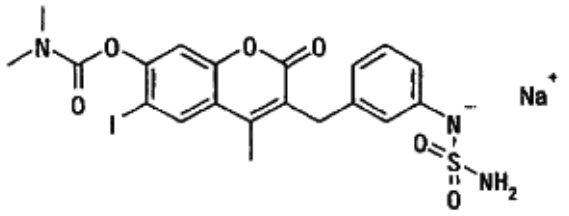


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-1-7 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,45 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,93 (2H, s), 6,83 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,94 (1H, s), 7,02-7,05 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J = 8,1, 8,1 Hz), 7,38 (1H, s), 8,24 (1H, s). ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 558 (M + H).

Compuesto 1j-1-7-1Na:

Sal de sodio de éster 3-{3-(sulfamoilamino)bencil}-6-yodo-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



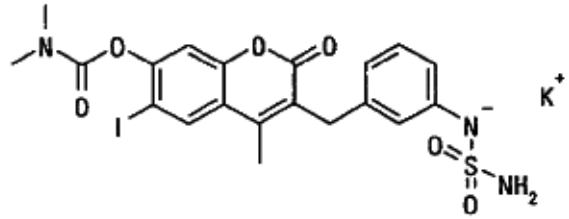
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-7-1 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,44 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,83 (2H, s), 6,36 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,68 (1H, s), 6,77 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 7,6, 7,9 Hz), 7,35 (1H, s), 8,20 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 558 (M + 2H - Na).

Compuesto 1j-1-7-1K:

Sal de potasio de éster 3-{3-(sulfamoilamino)bencil}-6-yodo-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-7-1 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

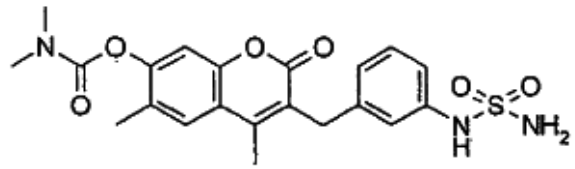
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,45 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,85 (2H, s), 6,48 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,74 (1H, s), 6,83 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 7,6, 7,8 Hz), 7,36 (1H, s), 8,21 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 558 (M + 2H - K).

Compuesto 1j-1-8-1:

Éster 3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-metil-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 69]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-1-8 en lugar del compuesto 1h-1-5.

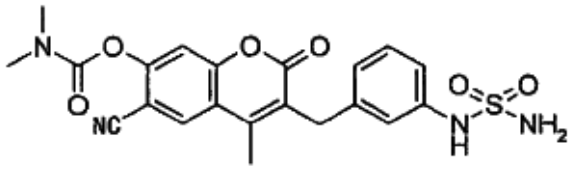
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,22 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,93 (2H, s), 6,83 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,95 (1H, s), 7,02-7,05 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J = 8,1, 8,1 Hz), 7,21 (1H, s), 7,75 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 446 (M + H).

Compuesto 1j-1-9-1:

Éster 3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-ciano-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 70]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-1-9 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,97 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,94 (2H, s), 6,84 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,97 (1H, s), 7,02-7,05 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J = 8,1, 8,1 Hz), 7,60 (1H, s), 8,46 (1H, s).

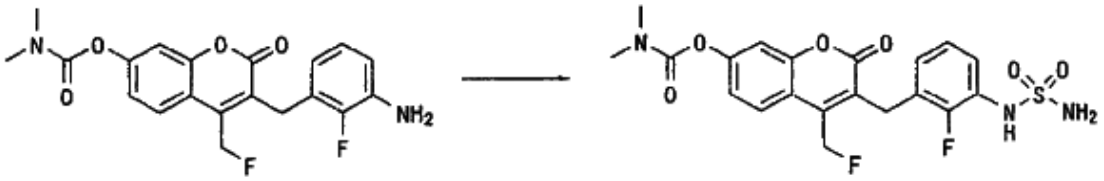
Uno de los picos de CH_3 se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 457 (M + H).

Compuesto 1j-1-4-1F:

Éster 3-(3-aminosulfonilamino-2-fluoro-bencil)-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 71]



Se mezclaron isocianato de clorosulfonilo (0,150 ml) y ácido fórmico (0,065 ml) a 0 ºC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta mezcla se añadió diclorometano (1,2 ml) y se disolvió, y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 4 horas. Se tomaron 0,060 ml de la disolución, y se añadieron a 0 ºC a una disolución de éster 3-(3-amino-2-fluorobencil)-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico (compuesto 1h-1-4F) (25,2 mg) en diclorometano (1,0 ml)/ piridina (0,0065 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego se añadió hidrogenocarbonato de sodio saturado a la disolución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El líquido extraído se lavó con solución salina saturada, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice de capa fina (aminogel) (diclorometano: metanol = 90: 10) dando el compuesto del título (12,0 mg).

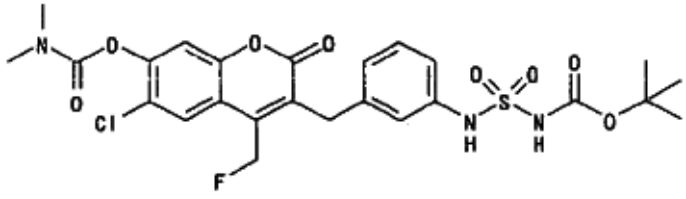
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,93 (3H, s), 3,07 (3H, s), 4,06 (2H, s), 5,84 (2H, d, J = 45,8 Hz), 6,84 (1H, t a, J = 7,7 Hz), 7,01 (1H, t a, J = 7,7 Hz), 7,12 (1H, s a), 7,29-7,40 (2H, m), 7,92 (1H, dd, J = 8,9, 2,1 Hz), 9,15 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 468 (M + H).

Compuesto 1j-1-3-1F-otro:

Éster 3-{3-((terc-butoxicarbonil)aminosulfonil)aminobencil}-6-cloro-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 72]



Se añadieron trietilamina (34 µl, 0,25 mmoles) y N-(terc-butoxicarbonil)-N-{4-(dimetilazanioilideno)-1,4-dihidropiridin-1-ilsulfonil}azanida (49 mg, 0,16 mmoles) en series a una disolución de éster 3-(3-aminobencil)-6-cloro-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico (compuesto 1h-1-3F) (33 mg, 0,082 mmoles) en diclorometano anhidro (1,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió luego en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Entonces se obtuvo un sólido bruto por concentración a vacío, y se purificó por CCF preparativa (acetato de etilo: hexano = 1: 2) dando el compuesto del título (30 mg, 63 %) como un polvo blanco.

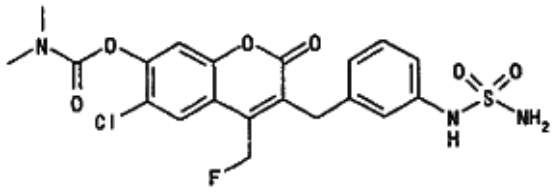
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8,07 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,20-6,80 (m, 6H), 5,86 (d, J = 46,2 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

EM-ESI m/z: 528 (M-tBu + 2H).

Compuesto 1j-1-3-1F:

Éster 3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-cloro-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 73]



Se añadió ácido trifluoroacético (0,1 ml) a una disolución de éster 3-{3-((terc-butoxicarboniloxi)aminosulfonil)aminobencil}-6-cloro-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico (compuesto 1j-1-3-1F-otro) (23 mg, 0,039 mmoles) en diclorometano anhidro (1,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió luego en hidrogenocarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Luego se obtuvo un sólido bruto por concentración a vacío, y se purificó por CCF preparativa (acetato de etilo: hexano = 1: 1) dando el compuesto del título (19 mg, 100 %) como un polvo amarillo pálido.

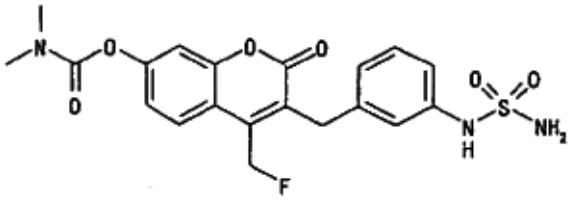
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 9,40 (s a, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (s + d, 3H), 6,96 (s, 1H), 6,82 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 46,2 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,95 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 484 (M + H).

Compuesto 1j-1-1-1F:

Éster 3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 74]



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

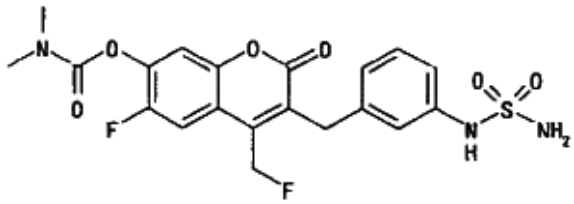
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,93 (3H, s), 3,07 (3H, s), 4,02 (2H, s), 5,83 (2H, d, J = 46,0 Hz), 6,81 (1H, d a, J = 7,4 Hz), 6,96 (1H, s a), 7,05 (3H, m), 7,15 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 9,39 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 450 (M + H).

Compuesto 1j-1-2-1F:

Éster 3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-fluoro-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 75]



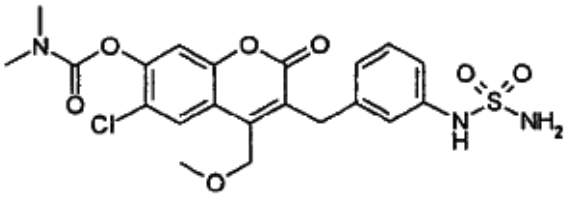
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-1-2F en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,94 (3H, s), 3,09 (3H, s), 4,03 (2H, s), 5,82 (2H, d, J = 46,0 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,96 (1H, s), 7,05 (2H, m), 7,17 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,54 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,89 (1H, d, J = 9,7 Hz), 9,36 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 468 (M + H).

Compuesto 1j-1-3-1OMe:

Éster 3-{3-(aminosulfonil)aminobencil}-6-cloro-4-metoximetil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



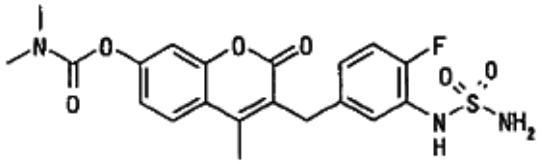
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 7d-1-3OMe en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,38 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,17 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,06-6,95 (m, 4H), 6,82 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 4,72 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,95 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 496 (M + H).

Compuesto 1j-1-36-1:

Éster 3-{(3-aminosulfonil)amino-4-fluorobencil}-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



El compuesto 1j-1-1-1 (300 mg, 0,70 mmoles) y bis(tetrafluoroborato) de N,N-difluoro-2,2'-bipiridinio (256 mg, 0,70 mmoles) se agitaron en acetonitrilo a 50 ºC durante 10 horas. El compuesto del título se obtuvo por cromatografía en gel de sílice con un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano.

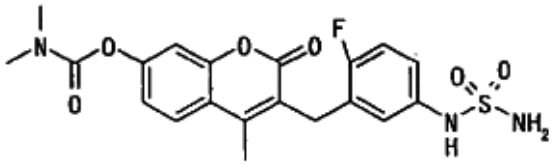
RMN ^{1}H (270 MHz, THF-d_8) δ (ppm): 2,96 (3H, s), 3,08 (3H, s), 4,00 (2H, s), 6,29 (2H, a), 6,96 (2H, m), 7,10 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,30 (1H, a).

Uno de los picos de metilo se solapó con el pico para el disolvente.

ESI (EM-CL modo positivo) m/z: 450 (M + H).

Compuesto 1j-1-37-1:

Éster 3-{(3-aminosulfonil)amino-6-fluorobencil}-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



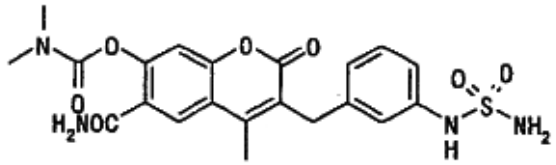
El compuesto del título se obtuvo como una fracción separada de cromatografía en columna de la mezcla de reacción para el compuesto 1j-1-36-1.

RMN ^{1}H (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2,50 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,15 (3H, s), 4,06 (2H, s), 6,99 (2H, m), 7,20 (3H, m), 7,83 (1H, dd, J = 8,6, 0,7 Hz).

ESI (EM-CL modo positivo) m/z: 450 (M + H).

Compuesto 1j-1-38-1:

Éster 3-(3-(aminosulfonil)aminobencil)-6-carbamoil-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-1-38 en lugar del compuesto 1h-1-5.

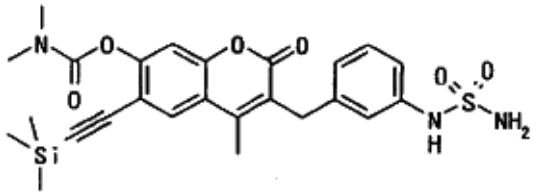
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,90 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,95 (2H, s), 6,83 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,95-7,08 (4H, m), 7,17 (1H, dd, J = 7,4, 8,1 Hz), 7,29 (1H, s), 7,50 (1H, s a), 7,81 (1H, s a), 8,00 (1H, s), 9,37 (1H, s a).

El pico de CH_3 se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 475 (M + H).

Compuesto 1j-1-39-1:

Éster 3-(3-(aminosulfonil)aminobencil)-4-metil-2-oxo-6-trimetilsililetinil-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



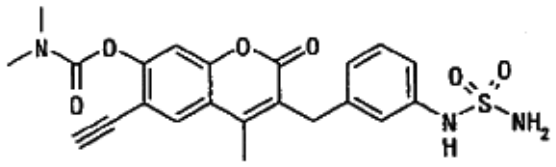
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-1-39 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 0,23 (9H, s), 2,46 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,93 (2H, s), 6,83 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,93-7,09 (4H, m), 7,16 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,15 (1H, s), 7,70 (1H, s), 9,13 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 528 (M + H).

Compuesto 1j-1-40-1:

Éster 3-(3-(aminosulfonil)aminobencil)-6-etinil-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



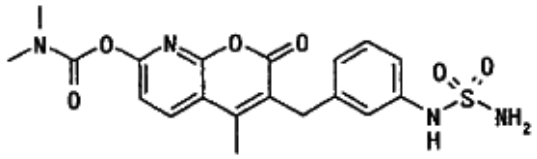
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-1-40 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,46 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,93 (2H, s), 4,45 (1H, s), 6,84 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,96 (1H, s), 6,96-7,12 (3H, m), 7,16 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,38 (1H, s), 7,99 (1H, s), 9,36 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 456 (M + H).

Compuesto 1j-1-72-1:

Éster 3-(3-(aminosulfonil)aminobencil)-4-metil-2-oxo-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-ílico de ácido dimetilcarbámico (no cubierto por las reivindicaciones)



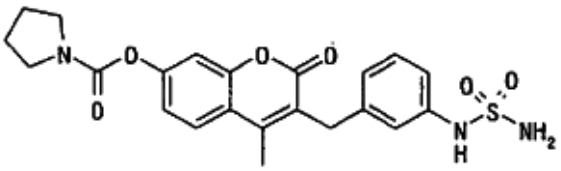
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó éster 3-(3-aminobencil)-4-metil-2-oxo-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-ílico de ácido dimetilcarbámico (compuesto 1h-1-72) en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,47 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,94 (2H, s), 6,85 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,90-7,22 (1H, s a), 6,97 (1H, s), 7,04 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 7,6, 7,8 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,43 (1H, d, J = 8,1 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 433 (M + H).

Compuesto 1j-1d-1-1:

Éster 3-(3-(aminosulfonil)aminobencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido pirrolidin-1-carboxílico



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

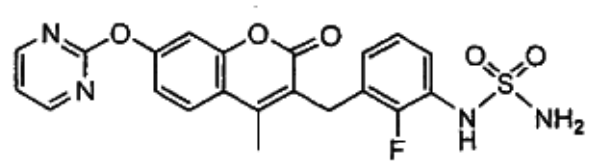
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 1,84-1,94 (4H, m), 2,46 (3H, s), 3,36 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,52 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,93 (2H, s), 6,84 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,94-7,08 (4H, m), 7,13-7,21 (2H, m), 7,26 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,7 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 458 (M + H).

Compuesto 1j-2-4-1:

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

[Fórmula química 76]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-2-4 en lugar del compuesto 1h-1-5.

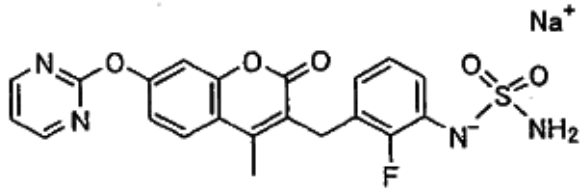
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,46 (3H, s), 3,99 (2H, s), 6,80-6,88 (1H, m), 6,97-7,05 (1H, m), 7,06 (2H, s a), 7,28 (1H, dd, J = 8,9, 2,3 Hz), 7,30-7,38 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,69 (2H, d, J = 4,9 Hz), 9,13 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 457 (M + H).

Compuesto 1j-2-4-1Na:

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

[Fórmula química 77]



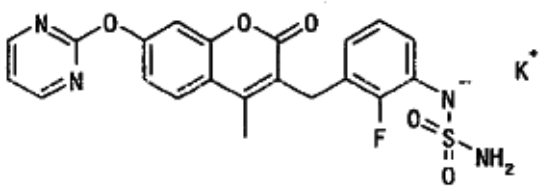
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-2-4-1 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,43 (3H, s), 3,89 (2H, s), 6,12-6,21 (1H, m), 6,60-6,70 (1H, m), 7,13-7,29 (2H, m), 7,33 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,69 (2H, d, J = 4,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 457 (M + 2H - Na).

Compuesto 1j-2-4-1K:

Sal de potasio de 3-(3-sulfamoilamino-2-fluorobencil)-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-2-4-1 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

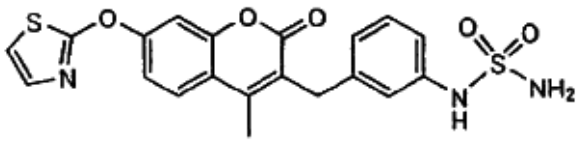
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,44 (3H, s), 3,91 (2H, s), 6,27-6,32 (1H, m), 6,73 (1H, dd, J = 7,7, 7,9 Hz), 7,18-7,27 (2H, m), 7,33 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,69 (1H, d, J = 4,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 457 (M + 2H - K).

Compuesto 1j-3-1-1:

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

[Fórmula química 78]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-3-1 en lugar del compuesto 1h-1-5.

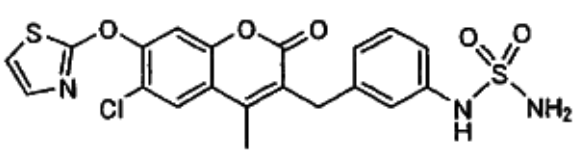
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,49 (3H, s), 4,04 (2H, s), 6,92 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,04-7,09 (3H, m), 7,11-7,14 (1H, m), 7,22-7,31 (3H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,9 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 444 (M + H).

Compuesto 1j-3-3-1:

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

[Fórmula química 79]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-3-3 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 3,95 (2H, s), 6,84 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,97 (1H, s), 7,02-7,05 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J = 6,9, 6,9 Hz), 7,29 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,75 (1H, s), 8,12 (1H, s).

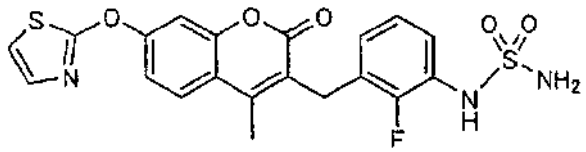
Uno de los picos de CH_3 se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 478 (M + H).

Compuesto 1j-3-4-1:

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

[Fórmula química 80]



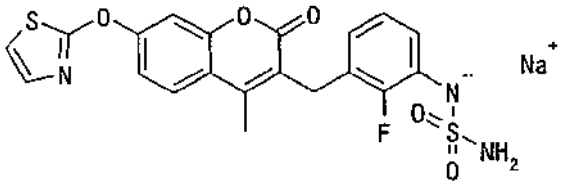
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-3-4 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,46 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,82-6,87 (1H, m), 6,98-7,04 (1H, m), 7,10 (1H, s a), 7,31-7,39 (4H, m), 7,49 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,9 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 462 (M + H).

Compuesto 1j-3-4-1Na:

Sal de sodio de 3-(3-sulfamoilamino-2-fluorobencil)-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



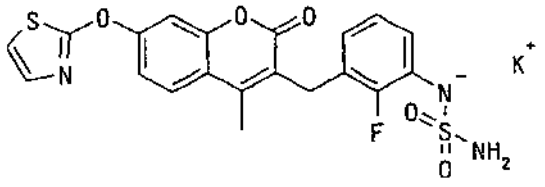
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-3-4-1 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,42 (3H, s), 3,89 (2H, s), 6,20-6,25 (1H, m), 6,68 (1H, dd, J = 7,9, 8,1 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,2, 8,4 Hz), 7,33-7,37 (3H, m), 7,48 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,9 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 462 (M + 2H - Na).

Compuesto 1j-3-4-1K:

Sal de potasio de 3-(3-sulfamoilamino-2-fluorobencil)-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-3-4-1 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

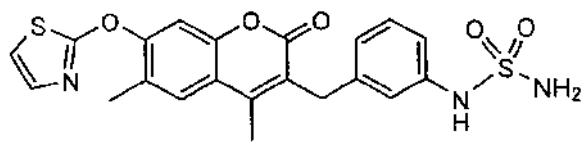
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,44 (3H, s), 3,92 (2H, s), 6,39-6,45 (1H, m), 6,79 (1H, dd, J = 7,1, 8,1 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 7,9, 8,1 Hz), 7,34-7,38 (3H, m), 7,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,9 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 462 (M + 2H - K).

Compuesto 1j-3-8-1:

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

[Fórmula química 81]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-3-8 en lugar del compuesto 1h-1-5.

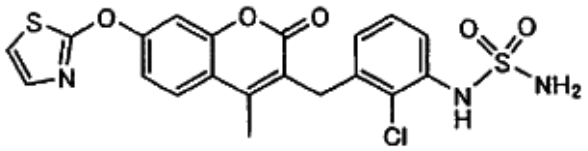
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,26 (3H, s), 2,46 (3H, s), 3,93 (2H, s), 6,83 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,93-7,10 (3H, m), 7,16 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,26-7,30 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,85 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 458 (M + H).

Compuesto 1j-3-6-1:

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

[Fórmula química 82]



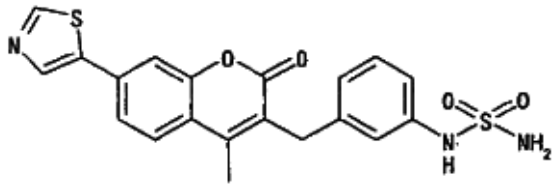
En la síntesis de compuesto 1j-3-4-1, el compuesto del título se aisló como un subproducto del mismo.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,39 (3H, s), 4,03 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,12-7,20 (3H, m), 7,35-7,44 (4H, m), 7,52 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,96 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,66 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 478 (M + H).

Compuesto 1j-16-1-1:

4-Metil-3-(3-(aminosulfonil)aminobencil)-7-(tiazol-5-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano (no cubierto por las reivindicaciones)



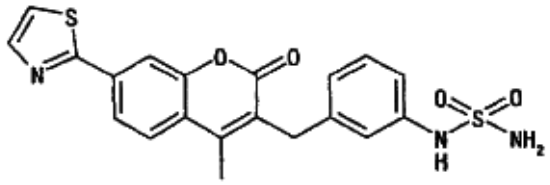
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-16-1 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 9,17 (1H, s), 8,53 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 8,39 Hz), 7,79 (1H, s), 7,68 (1H, dd, J = 8,39, 1,91 Hz), 7,17 (1H, t, J = 7,63 Hz), 7,03 (1H, d, J = 9,54 Hz), 6,99 (1H, s), 6,84 (1H, d, J = 7,63 Hz), 3,95 (2H, s), 2,47 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 450,02 (M + Na).

Compuesto 1j-17-1-1:

4-Metil-3-(3-aminosulfonil)aminobencil)-7-(tiazol-2-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano (no cubierto por las reivindicaciones)



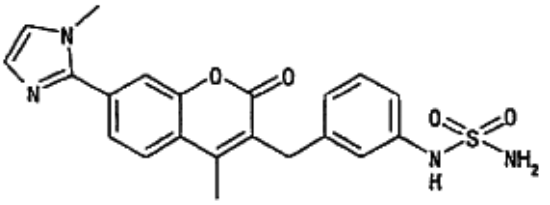
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-17-1 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,03 (1H, d, J = 3,05 Hz), 7,96 (2H, s), 7,92 (2H, s), 7,17 (1H, t, J = 6,87 Hz), 7,06-6,99 (3H, m), 6,86 (1H, dd, J = 8,39, 1,91 Hz), 3,95 (2H, s), 2,50 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 449,88 (M + Na).

Compuesto 1j-20-1-1:

4-Metil-3-(3-(aminosulfonil)aminobencil)-7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano (no cubierto por las reivindicaciones)



El compuesto 1h-20-1 (4-metil-3-(3-aminobencil)-7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano) se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-20-1 en lugar del compuesto 1g-1-5.

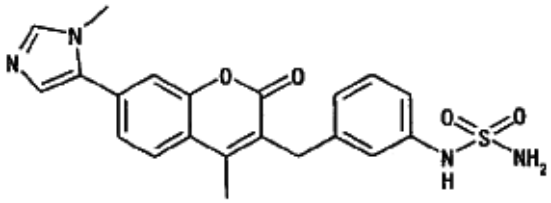
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-20-1 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,93 (1H, d, J = 8,39 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,39 Hz), 7,70 (1H, s), 7,34 (1H, s), 7,17 (1H, t, J = 7,63 Hz), 7,05 (1H, s), 7,03 (1H, d, J = 6,10 Hz), 6,99 (1H, s), 6,84 (1H, d, J = 7,63 Hz), 3,97 (2H, s), 3,85 (3H, s), 2,50 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 424,95 (M + 1).

Compuesto 1j-32-1-1:

4-Metil-3-(3-(aminosulfonil)aminobencil)-7-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano (no cubierto por las reivindicaciones)



El compuesto 1h-32-1 (4-metil-3-(3-aminobencil)-7-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano) se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-32-1 en lugar del compuesto 1g-1-5.

El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1, excepto que se usó el compuesto 1h-32-1 en lugar del compuesto 1h-1-5.

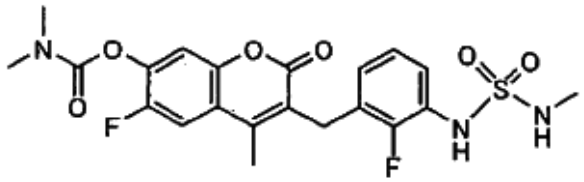
RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,34 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,78 (1H, s), 7,54 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,17 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,02 (4H, m), 6,85 (1H, d, J = 7,8 Hz), 3,95 (2H, s), 3,78 (2H, s), 2,48 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 425,01 (M + 1).

Compuesto 1j-1-5-2:

Éster 6-fluoro-4-metil-3-{2-fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 83]



Se añadió N-(N-metilsulfamoil)-2-oxazolidinona (27,0 mg, 0,15 mmoles) a una disolución de acetonitrilo (4 ml) del compuesto 1h-1-5 (26 mg, 0,07 mmoles), y la mezcla se agitó a 80 ºC durante 18 horas. Luego se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, y la disolución se lavó con disolución de carbonato sódico y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice dando el compuesto del título (14,7 mg, 45 %).

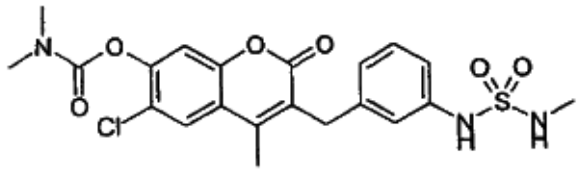
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,43 (3H, s), 2,53 (3H, d, J = 5,1 Hz), 2,94 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,88 (1H, dd, J = 6,3, 7,9 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 7,9, 7,9 Hz), 7,22 (1H, q, J = 5,1 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 9,6, 8,2 Hz), 7,48 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 11,4 Hz), 9,38 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 482 (M + H).

Compuesto 1j-1-3-2:

Éster 3-(3-(N-metilsulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 84]



Se disolvió cloruro de sulfurilo (2,04 ml, 24,8 mmoles) en diclorometano (120 ml), y a la misma se añadieron una de disolución en THF de metilamina (11,64 ml, 23,3 mmoles) y dimetilaminopiridina (también denominada “DMAP” en el presente documento) (2,84 g, 23,3 mmoles) a -78 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas dando el cloruro de sulfamoílo correspondiente. Se añadieron éster 3-(3-aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico (compuesto 1h-1-3) (3,0 g, 7,76 mmoles), piridina (3,2 ml) y diclorometano (60 ml) a la disolución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se añadió agua a la disolución de reacción, y la disolución se extrajo con diclorometano. Después de lavar con disolución de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice dando el compuesto del título (540 mg).

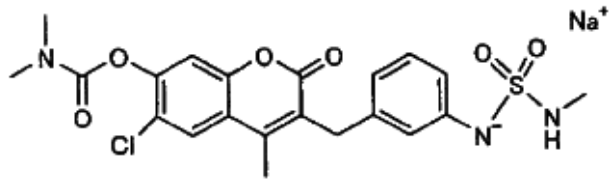
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,44 (3H, s), 2,68 (3H, d, J = 5,1 Hz), 3,05 (3H, s), 3,17 (3H, s), 4,02 (2H, s), 4,57 (1H, m), 6,54 (1H, a), 6,90-7,00 (2H, m), 7,09 (1H, s a), 7,19-7,30 (1H, m), 7,66 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 480 (M + H).

Compuesto 1j-1-3-2Na:

Sal de sodio de éster 6-cloro-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 85]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el

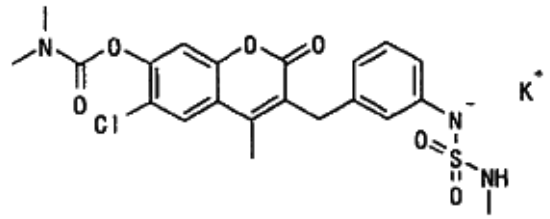
compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-3-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,28 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,80 (2H, s), 4,78 (1H, a), 6,29 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,66 (1H, s a), 6,73 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 8,1, 8,1 Hz), 7,46 (1H, s), 7,97 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 480 (M + 2H - Na).

Compuesto 1j-1-3-2K:

Sal de potasio de éster 3-(3-(N-metilsulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-3-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

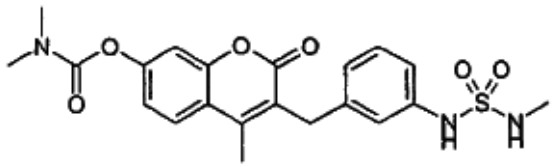
RMN ^{1}H (CD_3OD) δ (ppm): 7,91 (1 H, d, J = 5,6 Hz), 7,32 (1H, s), 7,14-6,98 (3H, m), 6,77 (1H, d, J = 7,4 Hz), 4,02 (2H, s), 3,18 (3H, s), 3,02 (3H, s), 2,53 (3H, s), 2,48 (3H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 480 (M + 2H - K).

Compuesto 1j-1-1-2:

Éster 4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 86]



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

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,44 (3H, s), 2,64 (3H, d, J = 5,1 Hz), 3,08 (3H, s), 3,17 (3H, s), 4,01 (2H, s), 4,55-4,65 (1H, m), 6,54-7,30 (6H, m), 7,59 (1H, d, J = 5,4 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 446 (M + H).

Compuesto 1j-1-1S3-2:

Éster 4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-tioxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

50 mg (0,11 mmoles) del compuesto 1j-1-1-2 se disolvieron en 1,4-dioxano, y a la misma se añadieron 30 mg (0,07 mmoles) de reactivo de Lawson. La mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC dando 5 mg (10 %) del compuesto 1j-1-1S3-2 como un polvo amarillo.

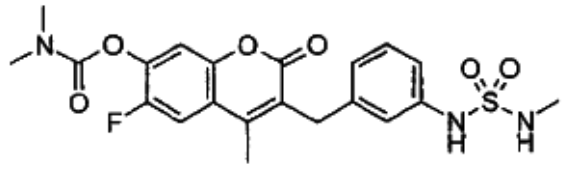
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,42 (6H, s), 2,95 (3H, s), 3,08 (3H, s), 4,40 (2H, s), 6,83 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,96 (1H, s), 7,02 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 7,7, 7,6 Hz), 7,22 (1H, s a), 7,30 (1H, dd, J = 9,0,2,0 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,96 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,53 (1H, s a).

ESI (EM-CL modo positivo) m/z: 462 (M + H).

Compuesto 1j-1-2-2:

Éster 6-fluoro-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 87]



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

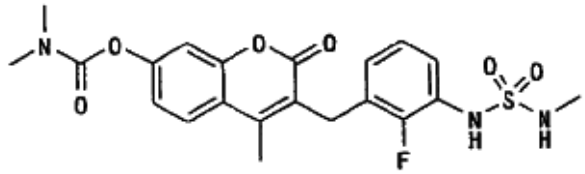
RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2,47 (3H, s), 2,50 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,15 (3H, s), 4,03 (2H, s), 6,93 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,03-7,13 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 11,0 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 464 (M + H).

Compuesto 1j-1-4-2:

Éster 3-(3-metilaminosulfonilamino-2-fluorobencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 88]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-4 en lugar del compuesto 1h-1-5.

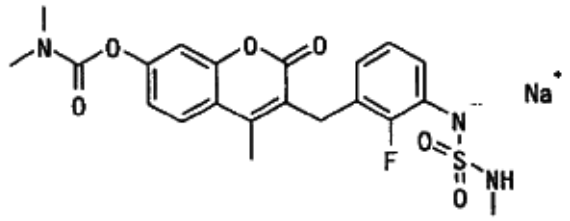
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,44 (3H, s), 2,93 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,87 (1H, t a, J = 7,6 Hz), 7,01 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,15-7,32 (4H, m), 7,86 (1H, d, J = 8,7 Hz), 9,37 (1H, s a).

Uno de los picos de CH_3 se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 464 (M + H).

Compuesto 1j-1-4-2Na:

Sal de sodio de éster 3-(3-(N-metilsulfamoil)amino-2-fluorobencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de de ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-4-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

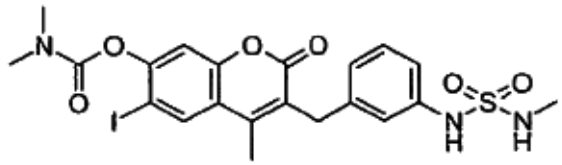
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,35 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,93 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,88 (2H, s), 6,20-6,25 (1H, m), 6,66 (1H, dd, J = 7,7, 7,9 Hz), 7,14-7,21 (2H, m), 7,24 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,6 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 464 (M + 2H - Na).

Compuesto 1j-1-7-2:

Éster 6-yodo-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 89]



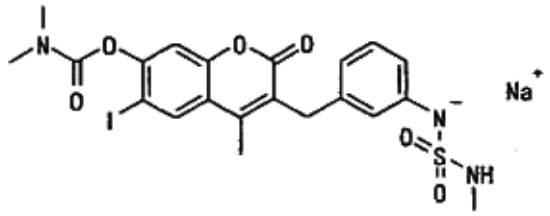
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-7 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,43 (3H, d, J = 2,7 Hz), 2,45 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,93 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,98-7,03 (2H, m), 7,14-7,23 (2H, m), 7,38 (1H, s), 8,24 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 572 (M + H).

Compuesto 1j-1-7-2Na:

Sal de sodio de éster 3-(3-(N-metilsulfamoil)aminobencil)-6-yodo-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



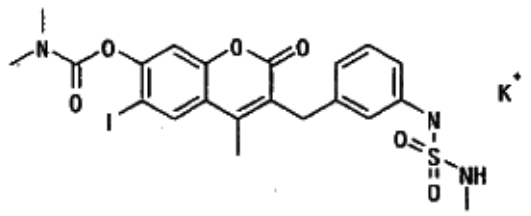
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-7-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,34 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,86 (2H, s), 6,52 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,79 (1H, s), 6,85 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 7,7, 7,8 Hz), 7,36 (1H, s), 8,22 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 572 (M + 2H - Na).

Compuesto 1j-1-7-2K:

Sal de potasio de éster 3-(3-(N-metilsulfamoil)aminobencil)-6-yodo-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-7-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

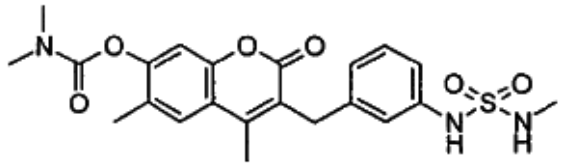
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,36 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,14 (3H, s), 3,88 (2H, s), 6,61 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,84 (1H, s), 6,89 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 7,6, 8,1 Hz),7,37 (1H, s), 8,22 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 572 (M + 2H - K).

Compuesto 1j-1-8-2:

Éster 6-metil-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 90]



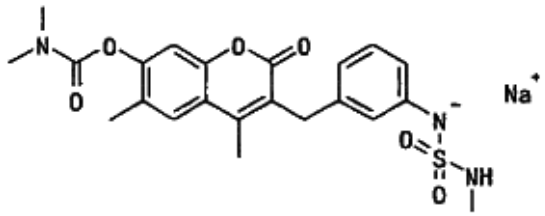
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-8 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,23 (3H, s), 2,42 (3H, d, J = 5,4 Hz), 2,46 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,93 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,00-7,04 (2H, m), 7,14-7,22 (3H, m), 7,75 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 460 (M + H).

Compuesto 1j-1-8-2Na:

Sal de sodio de éster 3-(3-(N-metilsulfamoil)aminobencil)-4,6-dimetil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



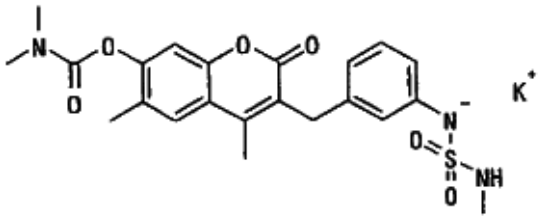
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-8-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,22 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,84 (2H, s), 6,44 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,75 (1H, s), 6,81 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 7,4, 8,1 Hz), 7,20 (1H, s), 7,72 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 460 (M + 2H - Na).

Compuesto 1j-1-8-2K:

Sal de potasio de éster 3-(3-(N-metilsulfamoil)aminobencil)-4,6-dimetil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-8-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

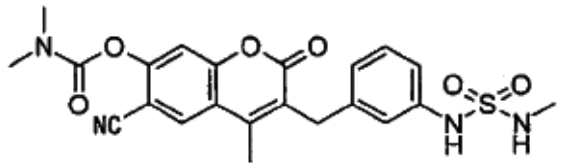
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,22 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,84 (2H, s), 6,48 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,78 (1H, s), 6,83 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 7,5, 8,3 Hz), 7,19 (1H, s), 7,72 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 460 (M + 2H - K).

Compuesto 1j-1-9-2:

Éster 6-ciano-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 91]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-9 en lugar del compuesto 1h-1-5.

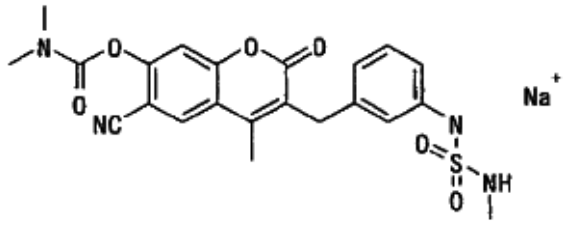
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,42 (3H, d, J = 5,4 Hz), 2,97 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,94 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,01-7,04 (2H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,60 (1H, s), 8,46 (1H, s).

Uno de los picos de CH_3 se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 471 (M + H).

Compuesto 1j-1-9-2Na:

Sal de sodio de éster 6-ciano-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



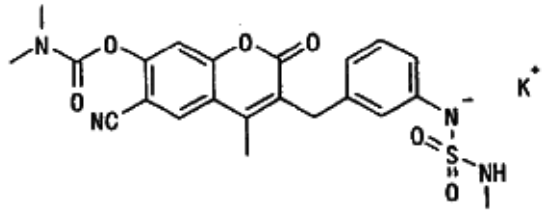
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-9-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,42 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,82 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,65 (s, 1H), 6,30 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 3,81 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 471 (M + 2H - Na).

Compuesto 1j-1-9-2K:

Sal de potasio de éster 6-ciano-4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-9-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

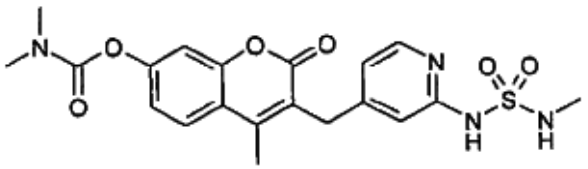
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,44 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,89 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,62 (s, 1H), 6,33 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 3,84 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 471 (M + 2H - K).

Compuesto 1j-1-10-2:

Éster 4-metil-3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 92]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-10 en lugar del compuesto 1h-1-5.

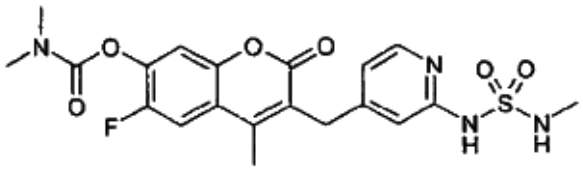
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,40-2,60 (6H, m), 2,93 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,96 (2H, s), 6,75-6,84 (2H, m), 6,85-7,10 (1H, s a), 7,18 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,04-8,10 (1H, m).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 447 (M + H).

Compuesto 1j-1-11-2:

Éster 4-metil-3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-6-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 93]



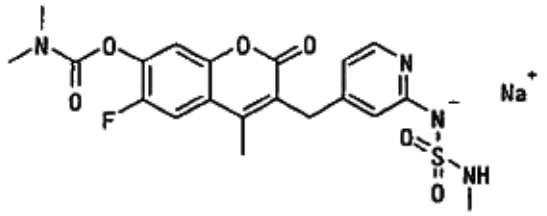
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-11 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,40-2,60 (6H, m), 2,92 (3H, s), 3,04 (3H, s), 4,02 (2H, s), 6,75-6,82 (2H, m), 6,82-7,05 (1H, s a), 7,48 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,87 (1H, d, J = 10,2 Hz), 8,07 (1H, m), 10,00-10,25 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 465 (M + H).

Compuesto 1j-1-11-2Na:

Sal de sodio de éster 3-(2-(N-metilsulfamoil)aminopiridin-4-ilmetil)-6-fluoro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



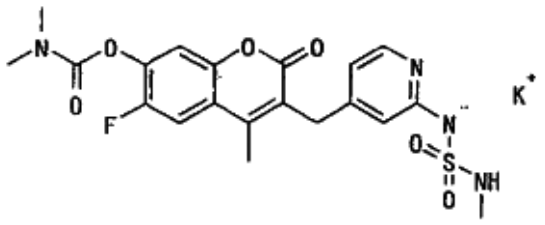
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-11-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2,45 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,65 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,95 (2H, s), 6,55 (1H, dd, J = 5,1 Hz, J < 1,0 Hz), 6,61 (1H, s a), 7,30 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,67 (1H, d, J = 11,1Hz), 7,90 (1H, d, J = 5,1 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 465 (M + 2H - Na).

Compuesto 1j-1-11-2K:

Sal de potasio de éster 3-(2-(N-metilsulfamoil)aminopiridin-4-ilmetil)-6-fluoro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-11-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

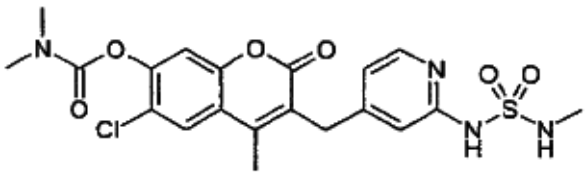
RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2,45 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,65 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,95 (2H, s), 6,55 (1H, dd, J = 5,1 Hz, J < 1,0 Hz), 6,61 (1H, s a), 7,30 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,67 (1H, d, J = 11,1 Hz), 7,90 (1H, d, J = 5,1 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 465 (M + 2H - K).

Compuesto 1j-1-12-2:

Éster 4-metil-3-{2-(metilaminosulfonil)aminopiridin-4-ilmetil}-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 94]



El éster 2-oxo-2H-3-(2-aminopiridin-4-ilmetil)-4-metil-6-cloro-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico (compuesto 1h-1-12) se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 5d-0-12 en lugar del compuesto 1e-0-5.

El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-12 en lugar del compuesto 1h-1-5.

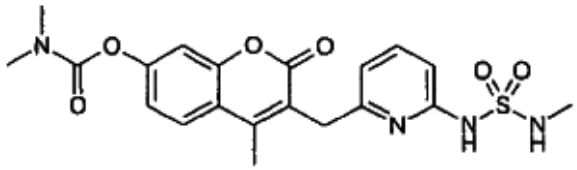
RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2,51 (3H, s), 2,63 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,18 (3H, s), 4,13 (2H, s), 7,07 (1H, s), 7,08 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,35 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 7,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 481 (M + H).

Compuesto 1j-1-13-2:

Éster 4-metil-3-{6-(metilaminosulfonil)aminopiridin-2-ilmetil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 95]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-13 en lugar del compuesto 1h-1-5.

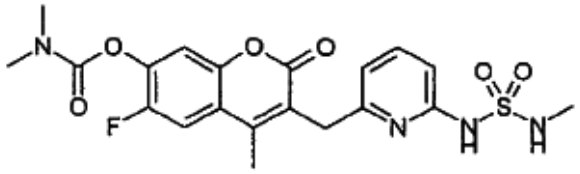
RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2,50 (3H, d, J = 8,1 Hz), 3,01 (3H, s), 3,13 (3H, s), 4,15 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,10-7,20 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,1 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 447 (M + H).

Compuesto 1j-1-14-2:

Éster 4-metil-3-{6-(metilaminosulfonil)aminopiridin-2-ilmetil}-6-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 96]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-14 en lugar del compuesto 1h-1-5.

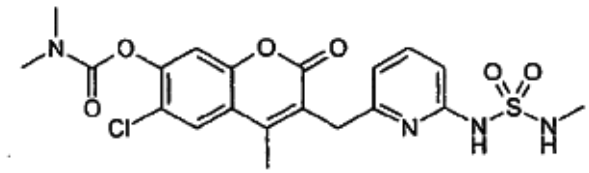
RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2,25 (3H, d, J = 1,9 Hz), 3,01 (3H, s), 3,15 (3H, s), 4,15 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,31 (1H, d, J = 6,5 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 7,66 (1H, d, J = 11,0 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 465 (M + H).

Compuesto 1j-1-15-2:

Éster 4-metil-3-{6-(metilaminosulfonil)aminopiridin-2-ilmetil}-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 97]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-15 en lugar del compuesto 1h-1-5.

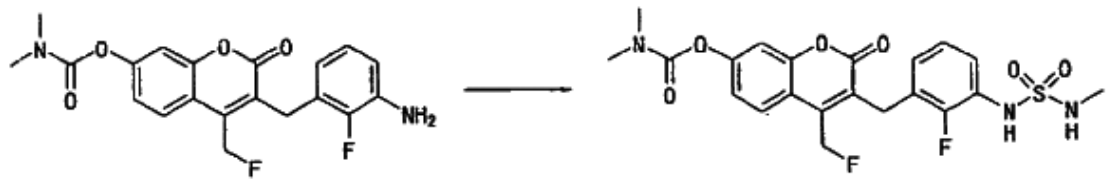
RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2,50 (3H, s a), 3,02 (3H, s), 3,17 (3H, s), 4,14 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,32 (1H, s), 7,62 (1H, dd, J = 7,6 Hz), 7,89 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 481 (M + H).

Compuesto 1j-1-4-2F:

Éster 3-(3-metilaminosulfonilamino-2-fluorobencil)-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 98]



Se añadió acetonitrilo (1,0 ml) a éster 3-(3-amino-2-fluorobencil)-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico (compuesto 1h-1-4F) (18,5 mg), y a la suspensión resultante se añadieron trietilamina (0,022 ml) y metilamida de ácido 2-oxo-oxazolidinona-3-sulfónico (19,0 mg) mientras que se agitaba a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a reflujo durante 11 horas, entonces se añadieron a la misma trietilamina (0,022 ml) y metilamida de ácido 2-oxo-oxazolidinona-3-sulfónico (19,0 mg), y la mezcla se calentó adicionalmente a reflujo durante 8 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la disolución de reacción se diluyó con un disolvente mixto de acetato de etilo y THF (relación de volumen 1: 1). La fase orgánica se lavó con disolución 0,5 M de carbonato sódico y solución salina saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina en gel de sílice (aminogel) (diclorometano: metanol = 95: 5) dando el compuesto del título (9,8 mg).

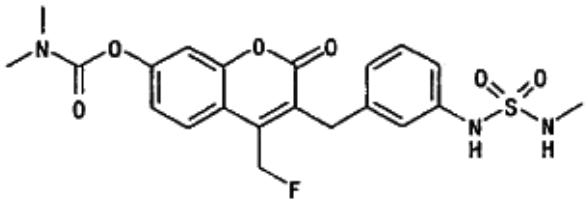
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2,74 (3H, d, J = 5,4 Hz), 3,04 (3H, s), 3,13 (3H, s), 4,11 (2H, s), 5,67 (2H, d, J = 46,7 Hz), 6,97-7,05 (2H, m), 7,10-7,30 (2H, m), 7,37-7,45 (1H, m), 7,78 (1H, dt, J = 7,2, 1,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 482 (M + H).

Compuesto 1j-1-1-2F:

Éster 3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 99]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-4-2F, excepto que se usó el compuesto 1h-1-1F en lugar del compuesto 1h-1-4F.

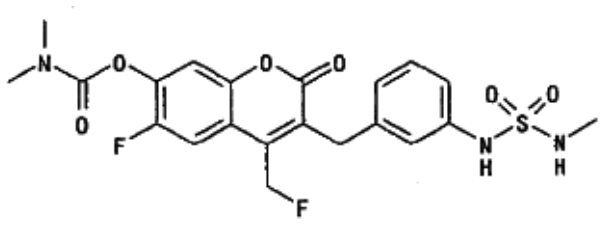
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,42 (3H, d, J = 5,1 Hz), 2,93 (3H, s), 3,07 (3H, s), 4,02 (2H, s a), 5,84 (2H, d, J = 46,2 Hz), 6,84 (1H, d a, J = 7,7 Hz), 7,00 (1H, s a), 7,02 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,10-7,30 (3H, m), 7,31 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 9,56 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 464 (M + H).

Compuesto 1j-1-2-2F:

Éster 3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-6-fluoro-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 100]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-4-2F, excepto que se usó el compuesto 1h-1-2F en lugar del compuesto 1h-1-4F.

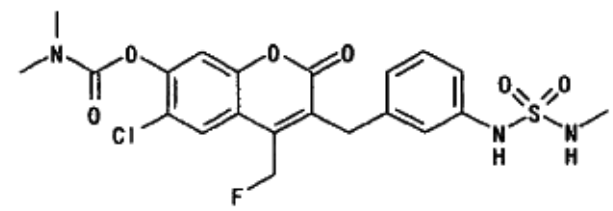
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,42 (1H, d, J = 5,1 Hz), 2,94 (3H, s), 3,09 (3H, s), 4,03 (2H, s a), 5,83 (2H, d, J = 46,3 Hz), 6,84 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,00 (1H, s), 7,02 (1H, d a, J = 7,7 Hz), 7,18 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,23 (1H, q, J = 5,1 Hz), 7,54 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 11,9, 2,3 Hz), 9,55 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 482 (M + H).

Compuesto 1j-1-3-2F:

Éster 6-cloro-4-fluorometil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 101]



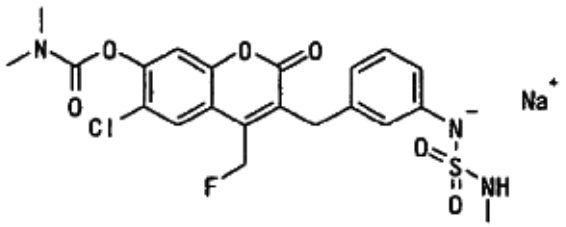
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-4-2F, excepto que se usó el compuesto 1h-1-3F en lugar del compuesto 1h-1-4F.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 9,57(s a, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,84 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 46,2 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,42 (d, J = 4,8 Hz, 3H).

EM-ESI m/z: 498 (M + H).

Compuesto 1j-1-3-2FNa:

Sal de sodio de éster 3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-6-cloro-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



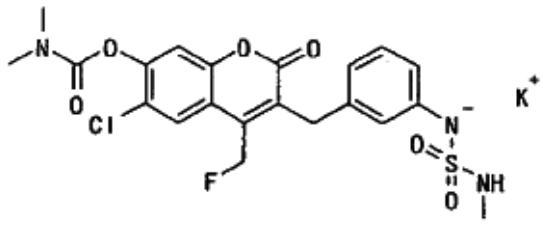
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-3-2F en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,29 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,90 (2H, s), 5,84 (1H, d, J = 46,2 Hz), 6,31 (1H, d a, J = 7,3 Hz), 6,65 (1H, s a), 6,76 (1H, d a, J = 7,3 Hz), 6,84 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,53 (1H, s), 8,02 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 498 (M + 2H - Na).

Compuesto 1j-1-3-2FK:

Sal de potasio de éster 3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-6-cloro-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-3-2F en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

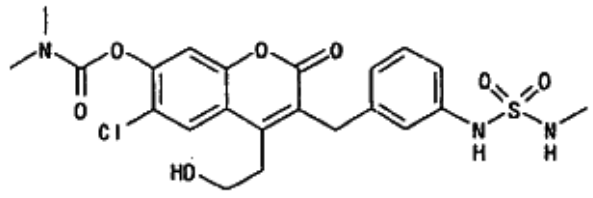
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,29 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,90 (2H, s), 5,84 (1H, d, J = 46,2 Hz), 6,31 (1H, d a, J = 7,3 Hz), 6,65 (1H, s a), 6,76 (1H, d a, J = 7,3 Hz), 6,84 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,53 (1H, s), 8,02 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 498 (M + 2H - K).

Compuesto 1j-1-3-20H:

Éster 6-cloro-4-(2-hidroxietil)-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 102]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-4-2F, excepto que se usó el compuesto 7d-1-3OH en lugar del compuesto 1h-1-4F.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8,07 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,84 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,89 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,00 (m, 2H),

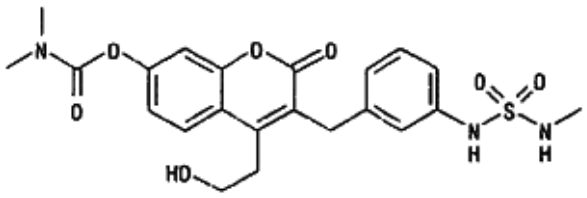
2,95 (s, 3H), 2,42 (d, J = 4,8 Hz, 3H).

EM-ESI m/z: 510 (M + H).

Compuesto 1j-1-1-2OH:

Éster 4-(2-hidroxietil)-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 103]



La introducción del grupo hidroximetilo se realizó para el compuesto 1g-1-1 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 7c-1-3OH (dando el compuesto 7c-1-1OH), y la reducción del grupo nitro se realizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5 (dando el compuesto 7d-1-1OH). Además, la sulfamidación se realizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-4-2F dando el compuesto del título.

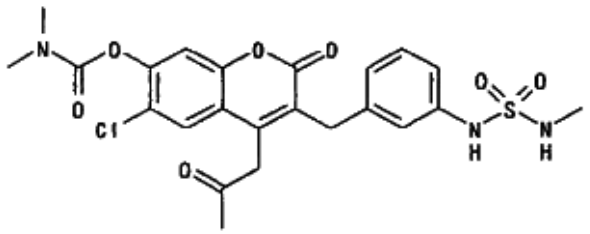
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,20-6,80 (m, 5H), 5,25 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,60 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 1,79 (s, 1H).

EM-ESI m/z: 476 (M + H).

Compuesto 1j-1-3-2CO:

Éster 6-cloro-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-4-(2-oxopropil)-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 104]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-4-2F, excepto que se usó el compuesto 7g-1-3CO en lugar del compuesto 1h-1-4F.

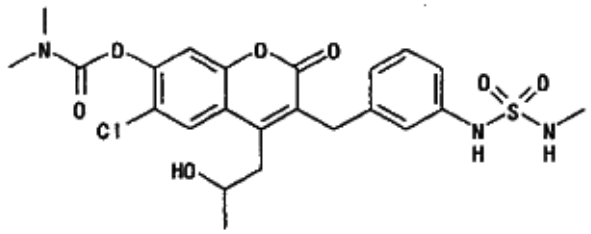
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 9,56 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,22 (q, J = 5,1 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,42 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,22 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 522 (M + H).

Compuesto 1j-1-3-2MeOH:

Éster 6-cloro-4-(2-hidroxipropil)-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 105]



La reducción de grupo nitro se realizó para éster 6-cloro-4-(2-hidroxipropil)-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico (compuesto 7c-1-3MeOH) bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5 (dando el compuesto 7d-1-3MeOH), y la sulfamidación se realizó entonces bajo la misma condición que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-4-2F dando el compuesto del título.

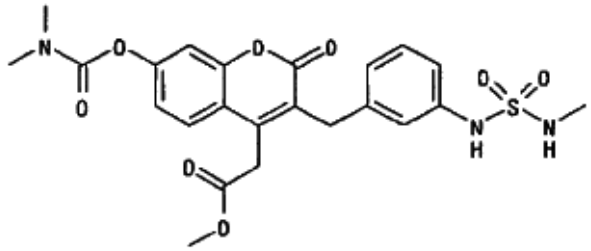
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 9,54 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,24 (q, J = 5,1 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,42 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 5,5 Hz, 3H).

EM-ESI m/z: 524 (M + H).

Compuesto 1j-1-3-2COOMe:

Éster metílico de ácido {3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-7-dimetilcarbamoiloxi-2-oxo-2H-1-benzopiran-4-il}acético

[Fórmula química 106]



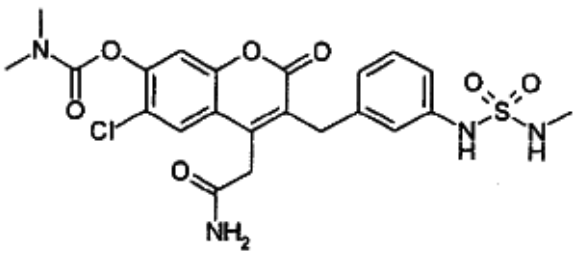
La reducción del grupo nitro se realizó para éster metílico de ácido {3-(3-nitrobencil)-7-dimetilcarbamoiloxi-2-oxo-2H-1-benzopiran-4-il}acético (compuesto 7f-1-1COOMe) bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5 (dando el compuesto 7g-1-1COOMe), y la sulfamidación se realizó entonces bajo la misma condición que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-4-2F dando el compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,23-7,13 (m, 3H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (s, 2H), 2,43 (d, J = 4,8 Hz, 3H).

EM-ESI m/z: 504 (M + H).

Compuesto 1j-1-3-2CONH2:

Éster 4-carbamoilmetil-6-cloro-3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



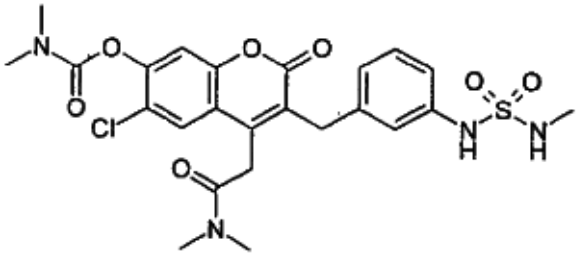
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 7g-1-3CONH2 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6 + CD_3OD (1: 4)) δ (ppm): 8,57 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,65 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 4,72 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,17 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 523 (M + H).

Compuesto 1j-1-3-2CONMe2:

Éster 6-cloro-4-dimetilcarbamoilmetil-3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



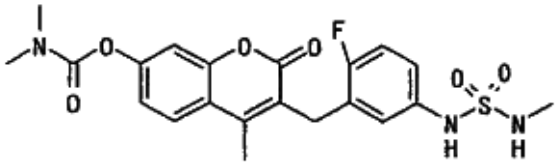
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 7g-1-3CONMe2 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,32 (s, 1H), 7,30-7,15 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,80 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,45 (s, 1H), 6,02 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 551 (M + H).

Compuesto 1j-1-37-2:

Éster 3-(3-(metilaminosulfonil)amino-6-fluorobencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



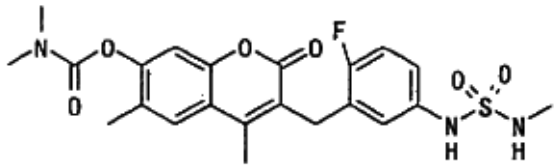
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-36-1, excepto que se usó el compuesto 1j-1-1-2 en lugar del compuesto 1j-1-1-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,37 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,93 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,93 (2H, s), 6,87 (1H, m), 7,04-7,22 (4H, m), 7,27 (1H, a), 7,88 (1H, d, J = 10,8 Hz), 9,40 (1H, a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 464 (M + H).

Compuesto 1j-1-65-2:

Éster 3-(3-(metilaminosulfonil)amino-6-fluorobencil)-4,6-dimetil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3 6-1, excepto que se usó el compuesto 1j-1-8-2 en lugar del compuesto 1j-1-1-1.

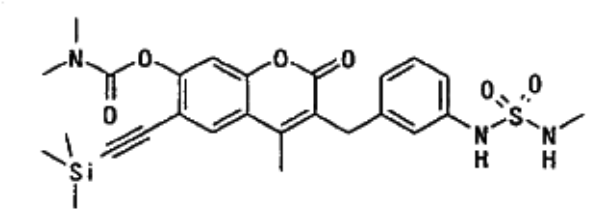
RMN ^{1}H (CD_3OD 270 MHz) δ (ppm): 2,30 (3H, s), 2,49 (3H, s), 2,52 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,17 (3H, s), 4,03 (2H, s), 6,99-7,04 (2H, m), 7,22 (1H, m), 7,14 (1H, s), 7,71 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 478 (M + H).

Compuesto 1j-1-39-2:

Éster 3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-4-metil-2-oxo-6-trimetilsilaniletinil-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido

dimetilcarbámico



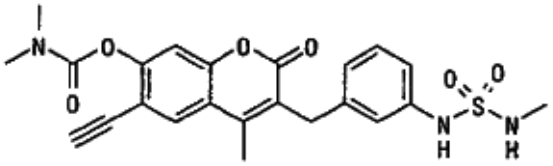
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-39 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 0,24 (9H, s), 2,43 (3H, d, J = 4,6 Hz), 2,47 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,94 (2H, s), 6,63 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,74-6,82 (3H, m), 6,89-7,03 (2H, m), 7,15 (1H, s), 7,70 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 542 (M + H).

Compuesto 1j-1-40-2:

Éster 3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-6-etinil-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



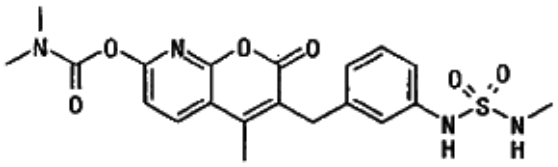
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-40 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,42 (3H, d, J = 4,6 Hz), 2,46 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,93 (2H, s), 4,45 (1H, s), 6,86 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,93-7,10 (2H, m), 7,07-7,35 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,99 (1H, s), 9,54 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 470 (M + H).

Compuesto 1j-1-72-2:

Éster 3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-4-metil-2-oxo-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



El compuesto éster 3-(3-aminobencil)-4-metil-2-oxo-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-ílico de ácido dimetilcarbámico (compuesto 1h-1-72) se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 1g-1-72 en lugar del compuesto 1g-1-5.

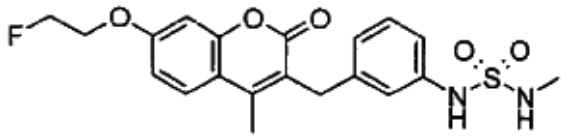
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-72 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,42 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,94 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,01 (1H, s), 7,02 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,14-7,20 (2H, m), 7,27 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,43 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,53 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 447 (M + H).

Compuesto 1j-1c-1-2:

3-{3-(Metilaminosulfonil)aminobencil}-7-(2-fluoroetoxi)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano (no cubierto por las reivindicaciones)



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

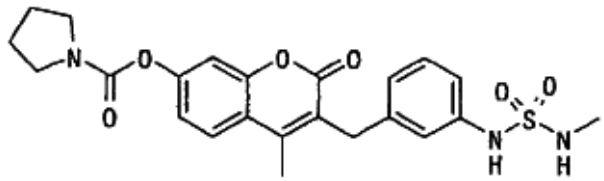
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,41 (3H, s), 3,90 (2H, s), 4,28-4,33 (1H, m), 4,39-4,44 (1H, m), 4,67-4,71 (1H, m), 4,84-4,88 (1H, m), 6,64 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,99-7,06 (4H, m), 7,16 (1H, dd, J = 8,1,7,8 Hz), 7,21 (1H, s a), 7,77 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,51 (1H, s a).

Uno de los picos de CH_3 se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM-CL modo positivo) m/z: 421 (M + H).

Compuesto 1j-1d-1-2:

Éster 3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido pirrolidin-1-carboxílico



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

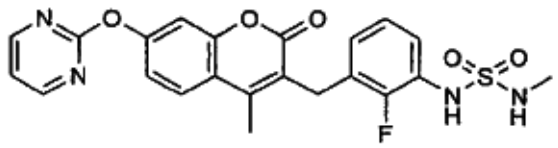
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 1,84-1,94 (4H, m), 2,42 (3H, d, J = 3,3 Hz), 2,46 (3H, s), 3,36 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,52 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,93 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,98-7,05 (2H, m), 7,13-7,23 (3H, m), 7,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,9 Hz), 9,53 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 472 (M + H).

Compuesto 1j-2-4-2:

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

[Fórmula química 107]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-4 en lugar del compuesto 1h-1-5.

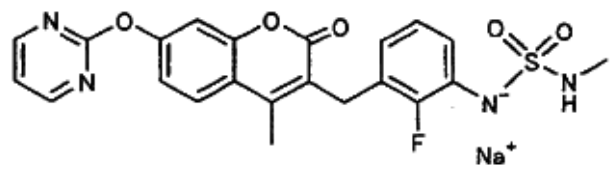
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,45 (3H, s), 3,99 (2H, s), 6,83-6,92 (1H, m), 6,97-7,06 (1H, m), 7,17 (1H, s a), 7,34-7,40 (4H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,69 (2H, dd, J = 4,8, 1,2 Hz), 9,38 (1H, s a). Uno de los picos de CH_3 se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 471 (M + H).

Compuesto 1j-2-4-2Na:

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

[Fórmula química 108]



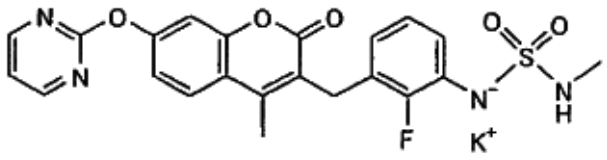
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-2-4-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,33 (3H, d, J = 3,3 Hz), 2,43 (3H, s), 3,89 (2H, s), 6,10-6,19 (1H, m), 6,58-6,66 (1H, m), 7,17 (1H, ddd, J = 8,3, 1,5 Hz, J_{HF} = 8,3 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,33 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,69 (2H, d, J = 4,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 471 (M + 2H - Na).

Compuesto 1j-2-4-2K:

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



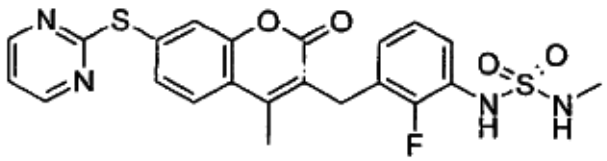
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-2-4-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,69 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 7,25 (dd, 1H, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,16 (td, 1H, J = 8,5, 1,4 Hz), 6,59 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,10 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 4,76 (q, 1H, J = 5,8 Hz), 3,88 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (d, 3H, J = 5,6 Hz).

ESI (EM-CL modo positivo) m/z: 471 (M + 2H - K).

Compuesto 1j-2-4S1-2:

3-{2-Fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iltio)-2-oxo-2H-1-benzopirano (no cubierto por las reivindicaciones)



El compuesto 1h-2-4S1 se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto Sd-2-4S1 en lugar del compuesto 4a-0-4.

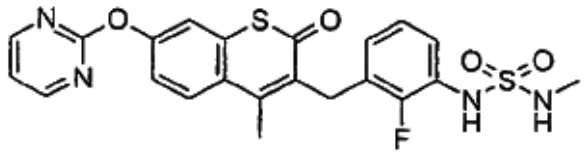
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-4S1 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,48 (3H, s), 4,01 (2H, s), 6,83-6,92 (1H, m), 6,98-7,05 (1H, m), 7,16 (1H, s a), 7,25-7,35 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,70-7,74 (1H, m), 7,92 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,64 (2H, d, J = 4,8 Hz).

ESI (EM-CL modo positivo) m/z: 487 (M + H).

Compuesto 1j-2-4S2-2:

3-{2-Fluoro-3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzotiopirano (no cubierto por las reivindicaciones)



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-4S2 en lugar del compuesto 1h-2-16.

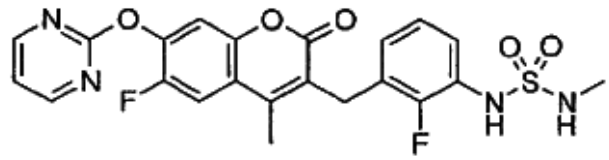
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,54 (3H, s), 4,08 (2H, s), 6,70 (1H, dd, J = 7,3 Hz, J_{HF} = 7,3 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 7,9 Hz, J_{HF} = 7,9 Hz), 7,14 (1H, s a), 7,28 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,34 (1H, dt, J = 4,9, 1,3 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,7, 2,2 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,70 (2H, dd, J = 4,9,1,2 Hz), 9,44 (1H, s a). Uno de los picos de CH_3 se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM-CL modo positivo) m/z: 487 (M + H).

Compuesto 1j-2-5-2:

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

[Fórmula química 109]



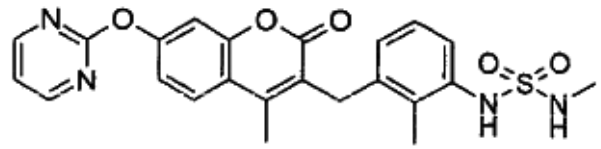
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-5 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2,40 (3H, s), 2,68 (3H, s), 4,09 (2H, s), 6,78-7,04 (3H, m), 7,17-7,39 (4H, m), 7,70-7,89 (1H, m), 8,61-8,63 (2H, m).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 489 (M + H).

Compuesto 1j-2-6-2:

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



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-6 en lugar del compuesto 1h-2-16.

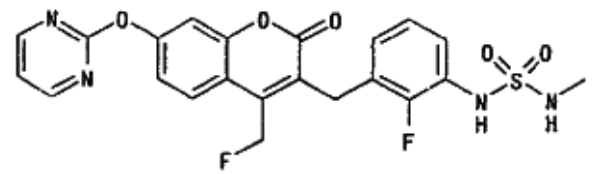
RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,61 (2H, d, J = 4,6 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,27 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 2,3, 8,4 Hz), 7,13 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,07 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,17 (1H, s), 4,36 (1H, q), 4,03 (2H, s), 2,79 (3H, d, J = 5,3 Hz), 2,41 (3H, s), 2,38 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI-) m/z: 465,08 (M - H).

Compuesto 1j-2-4-2F:

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

[Fórmula química 110]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el

compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-4F en lugar del compuesto 1h-1-5.

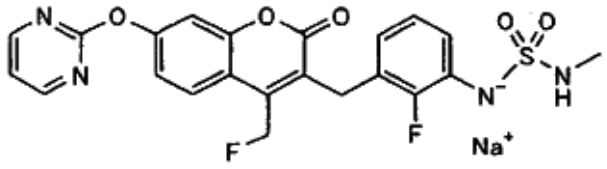
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 9,36 (s, 1H), 8,68 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,96 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36-7,18 (m, 3H), 7,02 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 46,2 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 2,51 (d, J = 5,1 Hz, 3H).

EM-ESI m/z: 489 (M + H).

Compuesto 1j-2-4-2FNa:

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

[Fórmula química 111]



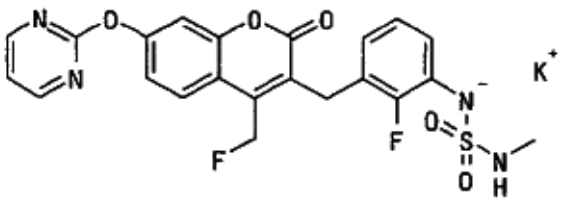
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-2-4-2F en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8,68 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,92 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,09 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 46,2 Hz, 2H), 4,71 (q, J = 5,7 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,30 (d, J = 5,7 Hz, 3H).

EM-ESI m/z: 489 (M + 2H - Na).

Compuesto 1j-2-4-2FK:

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



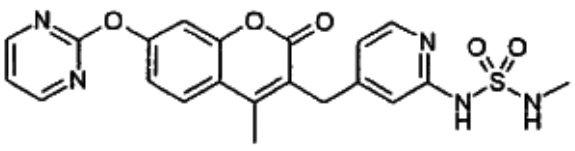
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-2-4-2F en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,69 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 7,94 (dd, 1H, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 4,7 Hz), 7,30 (dd, 1H, J = 8,8, 2,3 Hz), 7,18 (t, 1H, J = 8,9 Hz), 6,62 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 6,13 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 5,92 (d, 2H, J = 46,2 Hz), 4,80 (q, 1H, J = 5,7 Hz), 3,96 (s, 2H), 2,33 (d, 3H, J = 5,7 Hz).

Compuesto 1j-2-10-2:

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

[Fórmula química 112]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-10 en lugar del compuesto 1h-1-5.

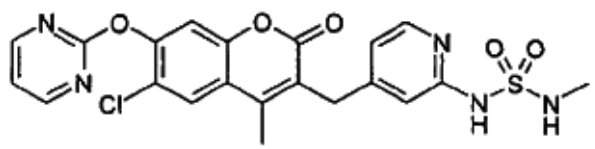
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,53 (3H, s), 2,82 (3H, s), 4,18 (2H, s), 7,10-7,35 (4H, m), 7,70-7,80 (2H, m), 8,01 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,61 (2H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 454 (M + H).

Compuesto 1j-2-12-2:

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

[Fórmula química 113]



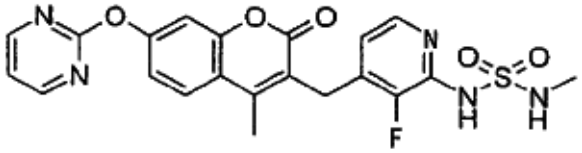
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-12 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2,52 (3H, s), 2,64 (3H, s), 4,11 (2H, s), 7,11 (1H, d, J = 6,5 Hz), 7,13 (1H, s), 7,27 (1H, dd, J = 4,9 Hz), 7,37 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 6,5 Hz), 8,62 (2H, d, J = 4,9 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 488 (M + H).

Compuesto 1j-2-16-2:

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



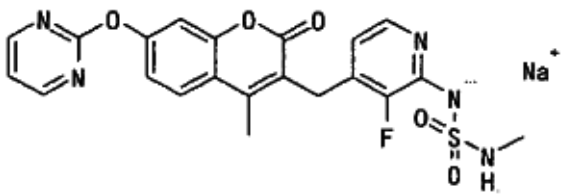
Se añadieron metilamina (158 µl, 317 µmoles) y DMAP (38,7 mg, 317 µmoles) a -78 ºC a una disolución de cloruro de sulfurilo (28 µl, 340 µmoles) en diclorometano (2 ml), y entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas dando el cloruro de sulfamoílo correspondiente. Se añadieron 3-(2-amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 1h-2-16) (60 mg, 159 µmol), piridina (65 µl, 795 µmoles) y diclorometano (2 ml) a la disolución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la adición de agua, la fase orgánica se extrajo con diclorometano. Después de lavar con disolución de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice dando el compuesto del título (32 mg, 43 %).

RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2,54 (3H, s), 2,62 (3H, s), 4,22 (2H, s), 6,84 (1H, dd, J = 5,4 Hz), 7,20-7,30 (3H, m), 7,80-7,95 (2H, m), 8,63 (2H, d, J = 4,9 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 472 (M + H).

Compuesto 1j-2-16-2Na:

Sal de sodio de 3-(2-(N-metilsulfamoil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



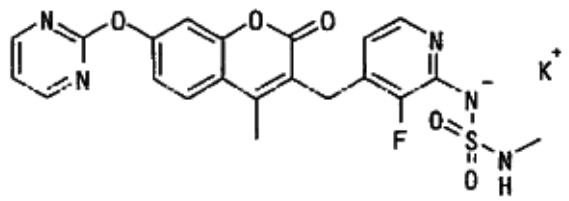
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-2-16-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,30 (3H, s), 2,46 (3H, s), 3,89 (2H, s), 5,68 (1H, s a), 6,09-6,23 (1H, m), 7,20 (1H, dd, J = 2,4, 8,7 Hz), 7,34 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,55 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,69 (1H, d, J = 4,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 472 (M + 2H - Na).

Compuesto 1j-2-16-2K:

Sal de potasio de 3-(2-(N-metilsulfamoil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



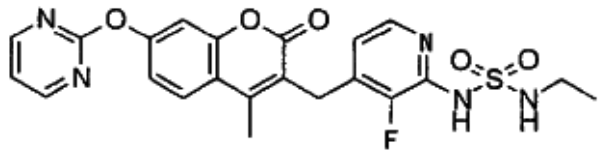
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-2-16-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,36 (3H, s), 2,47 (3H, s), 3,93 (2H, s), 6,26-6,40 (1H, m), 7,27 (1H, dd, J = 2,3, 8,6 Hz), 7,34 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,64 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,69 (1H, d, J = 4,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 472 (M + 2H - K).

Compuesto 1j-2-16-2a:

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



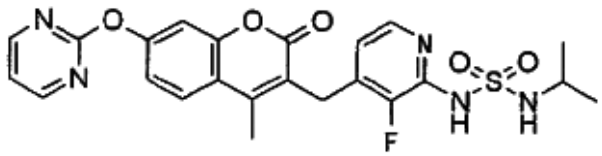
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó etilamina en lugar de metilamina.

RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 1,11 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,54 (3H, s), 3,03 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,12 (2H, s), 6,84 (1H, dd, J = 5,4 Hz), 7,20-7,30 (3H, m), 7,80-7,95 (2H, m), 8,63 (2H, d, J = 4,6Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 486 (M + H).

Compuesto 1j-2-16-2b:

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



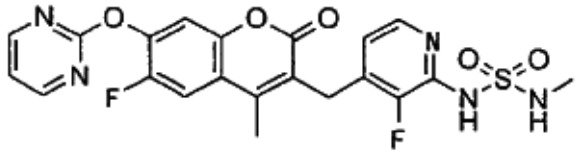
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó isopropilamina en lugar de metilamina.

RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 0,85-1,30 (6H, m), 2,52 (3H, s), 3,45-4,20 (1H, m), 4,11 (2H, s), 6,82 (1H, dd, J = 5,4 Hz), 7,20-7,30 (3H, m), 7,80-7,95 (2H, m), 8,63 (2H, d, J = 4,6Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 500 (M + H).

Compuesto 1j-2-17-2:

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



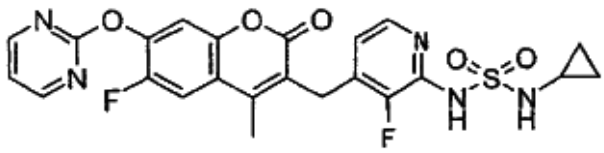
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-17 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,40-2,70 (3H, m), 4,03 (2H, s), 6,75-6,83 (1H, m), 6,97 (1H, s a), 7,38 (1H, dd, J = 4,5 Hz), 7,66 (1H, d, J = 6,5 Hz), 7,93 (1H, d, J = 11,1Hz), 7,90-7,95 (1H, m), 8,70 (2H, d, J = 4,5), 10,36 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 490 (M + H).

Compuesto 1j-2-17-2c:

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



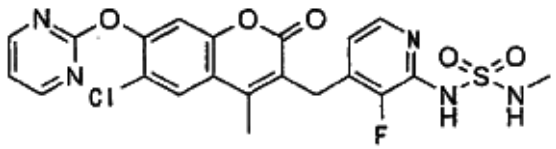
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-17 en lugar del compuesto 1h-2-16, y que se usó ciclopropilamina en lugar de metilamina.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 0,40-0,60 (4H, m), 2,24-2,35 (1H, m), 2,40-2,70 (3H, m), 4,02 (2H, s), 6,75-6,85 (1H, m), 7,38 (1H, dd, J = 4,5 Hz), 7,66 (1H, d, J = 6,5 Hz), 7,93 (1H, d, J = 11,1 Hz), 7,90-7,95 (1H, m), 8,70 (2H, d, J = 4,5).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 516 (M + H).

Compuesto 1j-2-18-2:

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



El compuesto 3-(2-amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4-metil-6-cloro-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 1h-2-18) se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-18 en lugar del compuesto 4a-0-4.

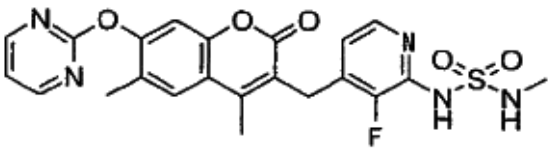
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-18 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,47 (3H, s), 2,76 (3H, s), 4,08 (2H, s), 6,85 (1H, dd, J = 5,1 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 4,9 Hz), 7,31 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,61 (2H, d, J = 4,9 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 506 (M + H).

Compuesto 1j-2-19-2:

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



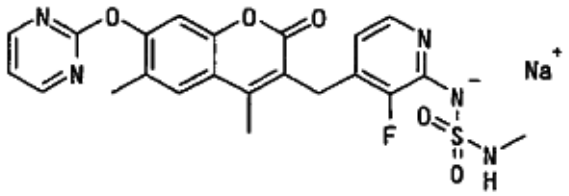
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-19 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2,24 (3H, s), 2,53 (3H, s), 2,62 (3H, s), 4,11 (2H, s), 6,81 (1H, dd, J = 5,1 Hz), 7,19 (1H, s), 7,25 (1H, t, J = 4,7 Hz), 7,79 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,61 (2H, d, J = 4,9 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 486 (M + H).

Compuesto 1j-2-19-2Na:

Sal de sodio de 3-(2-(N-metilsulfamoil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,6-dimetil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



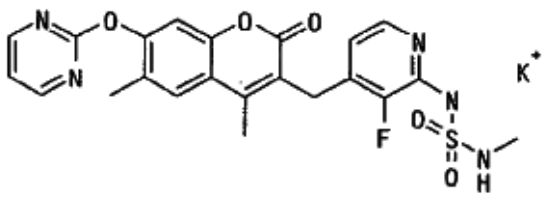
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-2-19-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,15 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,89 (2H, s), 5,66 (1H, s a), 6,07-6,21 (1H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,82 (1H, s), 8,67 (2H, dd, J = 0,9, 4,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 486 (M + 2H - Na).

Compuesto 1j-2-19-2K:

Sal de potasio de 3-(2-(N-metilsulfamoil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,6-dimetil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



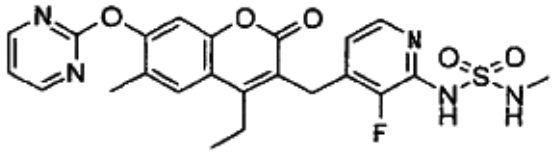
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-2-19-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,15 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,47 (3H, s), 3,93 (2H, s), 6,30-6,42 (1H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,83 (1H, s), 8,67 (2H, dd, J = 0,8, 4,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 486 (M + 2H - K).

Compuesto 1j-2-19-2Me:

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



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-19Me en lugar del compuesto 1h-2-16.

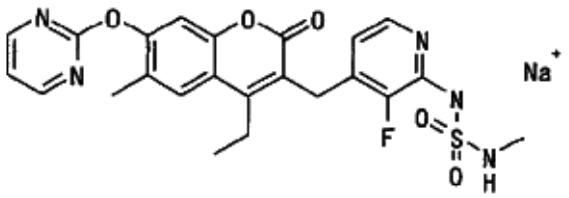
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 1,13 (1H, t, J = 7,4 Hz), 2,17 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,92 (1H, q a, J = 7,4 Hz), 4,00 (2H), 6,82 (1H, t a, J = 4,9 Hz), 7,00 (1H, q a, J = 4,8 Hz), 7,32 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,34 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,67 (2H, d, J = 4,8 Hz), 10,36 (1H, s).

Uno de los picos de metilo se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 500 (M + H).

Compuesto 1j-2-19-2MeNa:

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



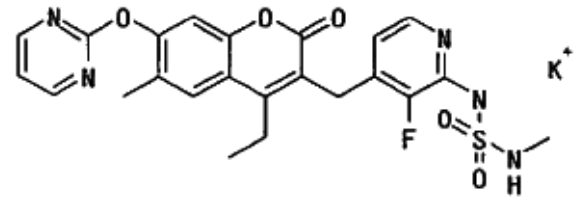
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-2-19-2Me en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 1,12 (1H, t, J = 7,4 Hz), 2,16 (3H, s), 2,28 (1H, d, J = 5,8 Hz), 2,87 (1H, q a, J = 7,4 Hz), 3,17 (3H, s), 3,85 (2H, s), 5,50 (1H, q, J = 5,8 Hz), 6,04 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,32 (1H, s), 7,32 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,82 (1H, s), 8,67 (2H, d, J = 4,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 500 (M + 2H - Na).

Compuesto 1j-2-19-2MeK:

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



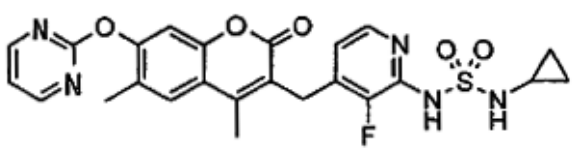
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-2-19-2Me en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 1,12 (1H, t, J = 7,4 Hz), 2,16 (3H, s), 2,28 (1H, d, J = 5,8 Hz), 2,87 (1H, q a, J = 7,4 Hz), 3,17 (3H, s), 3,85 (2H, s), 5,50 (1H, q, J = 5,8 Hz), 6,04 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,32 (1H, s), 7,32 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,82 (1H, s), 8,67 (2H, d, J = 4,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 500 (M + 2H - K).

Compuesto 1j-2-19-2c:

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



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el

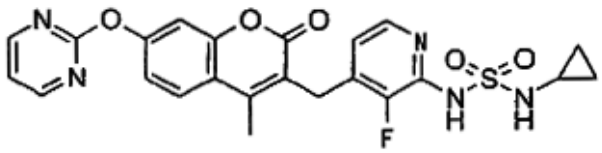
compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-19 en lugar del compuesto 1h-2-16, y que se usó ciclopropilamina en lugar de metilamina. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 0,46-0,55 (4H, m), 2,16 (3H, s), 2,26-2,37 (1H, m), 4,03 (2H, s), 6,76-6,86 (1H, m), 7,30-7,33 (2H, m), 7,54 (1H, s a), 7,85 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,67 (2H, d, J = 4,8 Hz), 10,50 (1H, s a).

Uno de los picos de CH_3 se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 512 (M + H).

Compuesto 1j-2-16-2c:

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



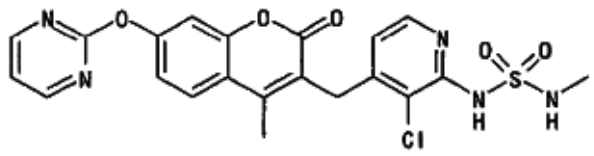
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó ciclopropilamina en lugar de metilamina.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 0,40-0,60 (4H, m), 2,24-2,35 (1H, m), 2,40-2,70 (3H, m), 4,02 (2H, s), 6,75-6,85 (1H, m), 7,28 (1H, dd, J = 1,9, 8,4 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 4,5 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,52 (1H, s a), 7,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,90-7,95 (1H, m), 8,69 (2H, d, J = 4,5), 10,49 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 498 (M + H).

Compuesto 1j-2-41-2:

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



El compuesto 2-(di-terc-butiloxicarbonil)amino-3-cloro-4-metilpiridina (compuesto 5b-0-41) se sintetizó usando 3-cloro-4-metil-2-aminopiridina bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5b-0-13.

El compuesto 2-(di-terc-butiloxicarbonil)amino-3-cloro-4-bromometilpiridina (compuesto 5c-0-41) se sintetizó usando el compuesto 5b-0-41 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5c-0-13.

El compuesto éster etílico de ácido 2-{2-(di-terc-butiloxicarbonil)amino-3-cloropiridin-4-ilmetil}-3-oxobutírico (compuesto 5t-0-41) se sintetizó usando el compuesto 5c-0-41 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5t-0-10.

El compuesto 3-(3-cloro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 5d-0-41) se sintetizó usando el compuesto 5t-0-41 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

El compuesto 3-(3-cloro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 1h-2-41) se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-41 en lugar del compuesto 4a-0-4.

El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-41 en lugar del compuesto 1h-2-16.

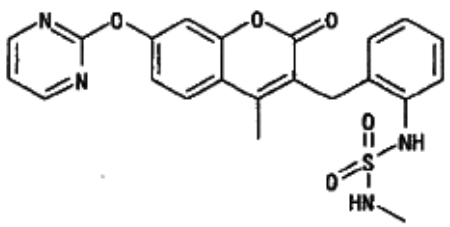
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,44 (3H, s), 4,04 (2H, s), 6,75 (1H, m), 7,29 (1H, dd, J = 2,2, 8,9 Hz), 7,34 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,65 (1H, d a, J = 4,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,04 (1H, m), 8,69 (2H, d, J = 4,8 Hz).

Uno de los picos de metilo se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 488 (M + H).

Compuesto 1j-2-45-2:

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



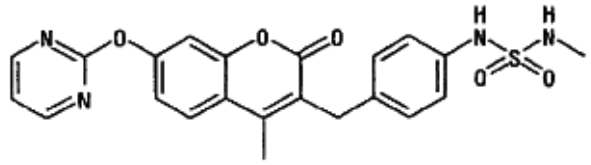
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-45 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,94 (1H, s), 8,69 (2H, d, J = 5,0 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,33 (2H, m), 7,26 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 7,23-7,04 (3H, m), 6,91 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,09 (2H, s), 2,61 (3H, d, J = 5,0 Hz), 2,37 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 452,97 (M + H).

Compuesto 1j-2-46-2:

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



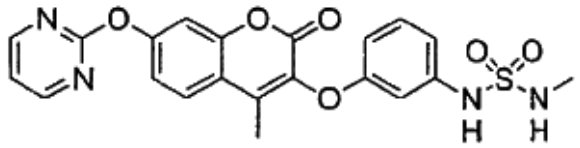
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-46 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,59 (2H, d, J = 5,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,23 (3H, m), 7,18 (1H, dd, J = 2,1, 8,7 Hz), 7,13-7,09 (3H, m), 6,43 (1H, s), 4,40 (1H, m), 4,03 (2H, s), 2,71 (3H, d, J = 5,4 Hz), 2,48 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI-) m/z: 451,03 (M - H).

Compuesto 1j-2-52-2:

3-(3-(Metilaminosulfonil)amino-fenoxi)-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



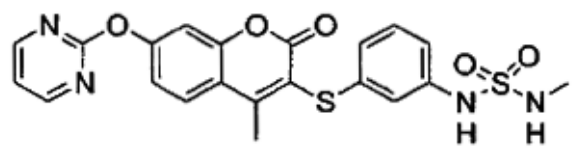
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-52 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,67 (1H, s a), 8,69 (2H, d, J = 5,0 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,34 (3H, m), 7,19 (1H, m), 6,88 (1H, m), 6,82 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J = 2,3, 8,4 Hz), 2,45 (3H, d, J = 4,6 Hz), 2,37 (3H, s).

EM (ESI +) m/z: 455,09 (M + H).

Compuesto 1j-2-53-2:

3-(3-(Metilaminosulfonil)amino-tiopfenoxi)-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el

compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-53 en lugar del compuesto 1h-2-16.

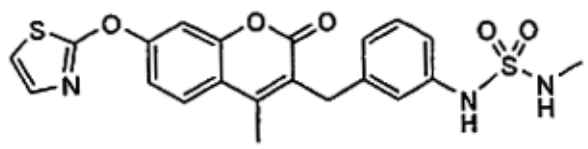
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,65 (1H, s a), 8,70 (2H, d, J = 5,0 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,35 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 7,20 (1H, m), 7,00 (1H, m), 6,96 (1H, m), 6,85 (1H, m), 2,75 (3H, s), 2,42 (3H, d, J = 4,6 Hz).

EM (ESI +) m/z: 471,03 (M + H).

Compuesto 1j-3-1-2:

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

[Fórmula química 114]



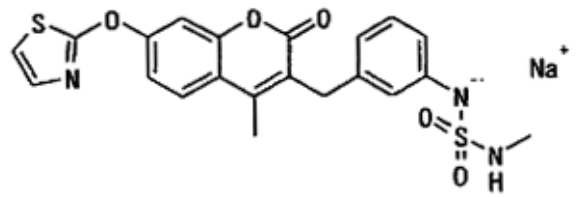
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-1 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,43 (3H, d, J = 3,1 Hz), 3,94 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,99-7,05 (2H, m), 7,13-7,25 (2H, m), 7,32-7,40 (3H, m), 7,49 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,9 Hz). Uno de los picos de metilo se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 458 (M + H).

Compuesto 1j-3-1-2Na:

Sal de sodio de 3-(3-(N-metilsulfamoil)aminobencil)-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



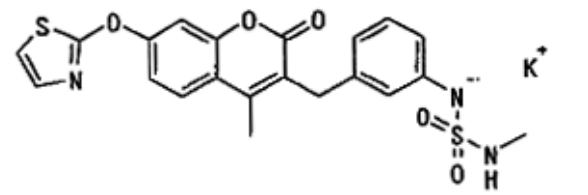
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-3-1-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,47 (3H, s), 3,91 (2H, s), 6,71 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,85-7,04 (2H, m), 7,07 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,33-7,38 (3H, m), 7,48 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,7 Hz). Uno de los picos de CH_3 se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 458 (M + 2H - Na).

Compuesto 1j-3-1-2K:

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



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-3-1-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,47 (3H, s), 3,86 (2H, s), 6,53 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,78-6,85 (2H, m), 6,94 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,32-7,38 (3H, m), 7,47 (1H, dd, J = 1,2, 2,3 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,9 Hz).

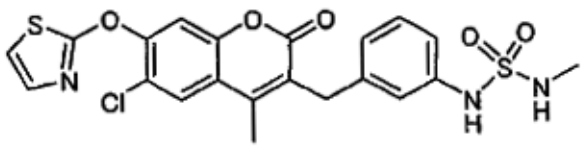
Uno de los picos de CH_3 se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 458 (M + 2H - K).

Compuesto 1j-3-3-2:

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

[Fórmula química 115]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-3 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,42 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,95 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,01-7,04 (2H, m), 7,18 (1H, dd, J = 7,9, 7,9 Hz), 7,25 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,29 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,75 (1H, s), 8,13 (1H, s), 9,56 (1H, s).

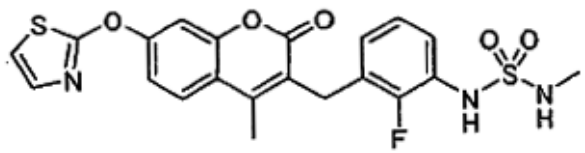
Uno de los picos de CH_3 se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 492 (M + H).

Compuesto 1j-3-4-2:

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

[Fórmula química 116]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-4 en lugar del compuesto 1h-1-5.

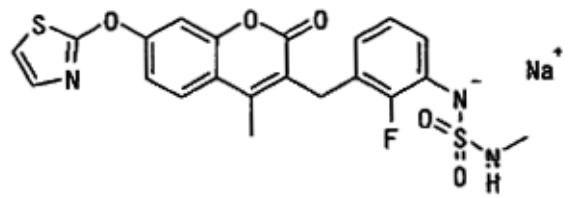
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,46 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,85-6,90 (1H, m), 6,98-7,04 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,29 (1H, ddd, J = 1,5, 7,8 Hz, J_{HF} = 7,8 Hz), 7,34-7,39 (3H, m), 7,49 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,9 Hz), 9,39 (1H, s a).

Uno de los picos de CH_3 se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 476 (M + H).

Compuesto 1j-3-4-2Na:

Sal de sodio de 3-(3-(N-metilsulfamoil)amino-2-fluorobencil)-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



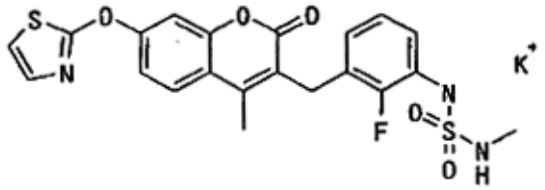
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-3-4-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,37 (3H, s), 2,43 (3H, s), 3,89 (2H, s), 5,36 (1H, s a), 6,28-6,32 (1H, m), 6,69 (1H, dd, J = 7,8, 8,1 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 7,8, 8,6 Hz), 7,31-7,40 (3H, m), 7,47 (1H, m), 7,92 (1H, d, J = 8,6 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 476 (M + 2H - Na).

Compuesto 1j-3-4-2K:

Sal de potasio de 3-(3-(N-metilsulfamoil)amino-2-fluorobencil)-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-3-4-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

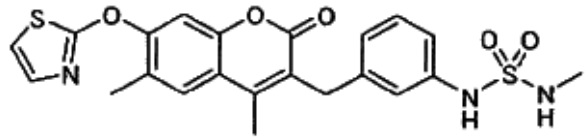
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,40 (3H, s), 2,44 (3H, s), 3,91 (2H, s), 5,66 (1H, s a), 6,37-6,42 (1H, m), 6,75 (1H, dd, J = 7,9, 8,0 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 8,0, 8,4 Hz), 7,34-7,38 (3H, m), 7,48 (1H, dd, J = 1,3, 2,3 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,9 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 476 (M + 2H - K).

Compuesto 1j-3-8-2:

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

[Fórmula química 117]



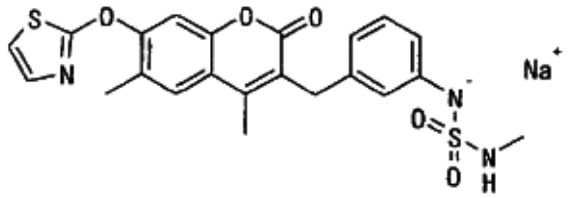
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-8 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,26 (3H, s), 2,41 (3H, d, J = 4,1 Hz), 2,46 (3H, s), 3,93 (2H, s), 6,85 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,97-7,04 (2H, m), 7,13-7,24 (2H, m), 7,26-7,30 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,85 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 472 (M + H).

Compuesto 1j-3-8-2Na:

Sal de sodio de 3-(3-(N-metilsulfamoil)aminobencil)-4,6-dimetil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



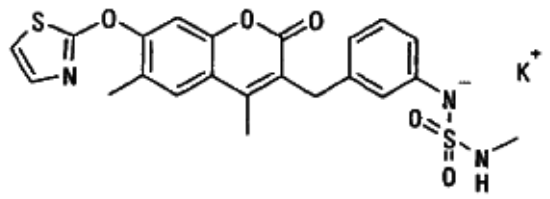
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-3-8-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,27 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,46 (3H, s), 3,87 (2H, s), 6,53 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,80-6,99 (4H, m), 7,27-7,3 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,84 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 472 (M + 2H - Na).

Compuesto 1j-3-8-2K:

Sal de potasio de 3-(3-(N-metilsulfamoil)aminobencil)-4,6-dimetil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



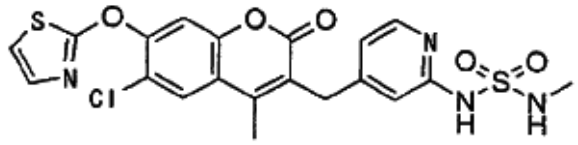
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-3-8-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,27 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,46 (3H, s), 3,87 (2H, s), 6,53 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,79-6,99 (4H, m), 7,27-7,31 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,84 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 472 (M + 2H - K).

Compuesto 1j-3-12-2:

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



El compuesto 3-(2-aminopiridin-4-ilmetil)-4-metil-6-cloro-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 1h-3-12) se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-12 en lugar del compuesto 4a-0-4.

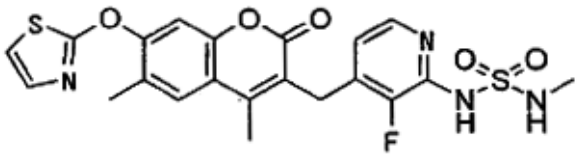
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-12 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,42 (3H, s), 2,48 (3H, s), 3,95 (2H, s), 6,74-6,77 (2H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 7,75 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 4,9Hz), 8,13 (s, 1H).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 493 (M + H).

Compuesto 1j-3-19-2:

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



El compuesto 3-{2-amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-6-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 1h-3-19) se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-18 en lugar del compuesto 4a-0-4.

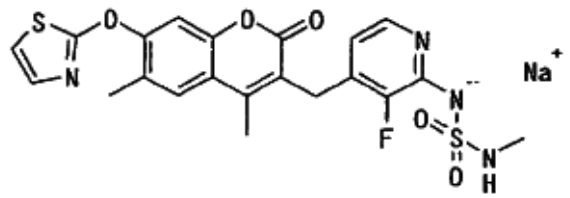
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-19 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2,34 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,62 (3H, s), 4,10 (2H, s), 6,81 (1H, dd, J = 5,1 Hz), 7,13 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,20-7,30 (2H, m), 7,80 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 5,1 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 491 (M + H).

Compuesto 1j-3-19-2Na:

Sal de sodio de 3-(2-(N-metilsulfamoil)amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,6-dimetil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



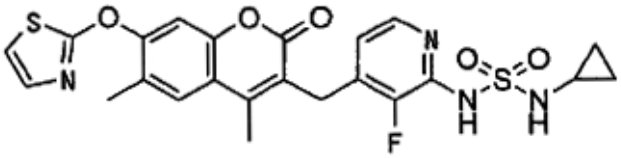
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-3-19-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ (ppm): 7,86 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,45 (1H, s), 7,35-7,25 (2H, m), 6,09 (1H, a), 3,87 (2H, s), 2,45 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,27 (3H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 491 (M + 2H - Na).

Compuesto 1j-3-19-2c:

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



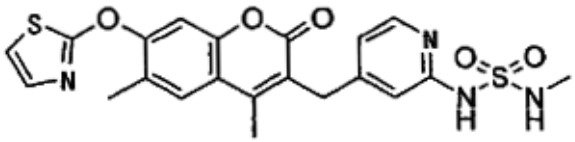
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-19 en lugar del compuesto 1h-2-16, y que se usó ciclopropilamina en lugar de metilamina.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 0,47-0,55 (4H, m), 2,23-2,37 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,49 (3H, s), 4,02 (2H, s), 6,76-6,87 (1H, m), 7,29 (2H, s), 7,47 (1H, s), 7,55 (1H, s a), 7,89 (1H, s), 7,89-7,94 (1H, m), 10,48 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 517 (M + H).

Compuesto 1j-3-20-2:

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



El compuesto 3-(2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-hidroxi-6-metil-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 5d-0-20) se sintetizó usando el compuesto 5t-0-10 y 4-metilresorcinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

El compuesto 3-(2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-(tiazol-2-ilmetil)-6-metil-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 1h-3-20) se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-20 en lugar del compuesto 4a-0-4.

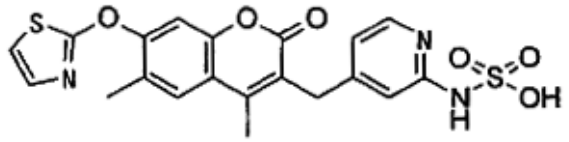
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-20 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,28 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,47 (3H, s), 3,96 (2H, s), 6,82-6,84 (2H, m), 6,96 (1H, a), 7,27-7,31 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 4,3 Hz), 10,25 (1H, a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 473 (M + H).

Compuesto 1j-3-20-4:

Ácido {4-[4,6-dimetil-2-oxo-7-(tiazol-2-iloxi)-2H-1-benzopiran-3-ilmetil]piridin-2-il}sulfámico

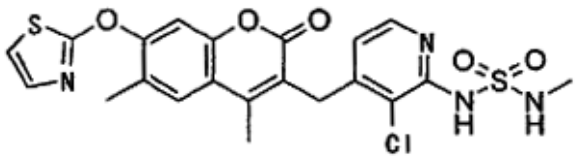


RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,28 (3H, s), 2,46 (3H, s), 3,90 (2H), 6,50-6,55 (1H, m), 7,13 (1H, s), 7,25-7,35 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,80-8,00 (3H, m).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 460 (M + H).

Compuesto 1j-3-44-2:

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



El compuesto 3-(3-cloro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-hidroxi-6-metil-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 5d-0-44) se sintetizó usando el compuesto 5t-0-41 y 4-metilresorcinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

El compuesto 3-(3-cloro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-(tiazol-iloxi)-6-metil-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 1h-0-44) se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-44 en lugar del compuesto 4a-0-4.

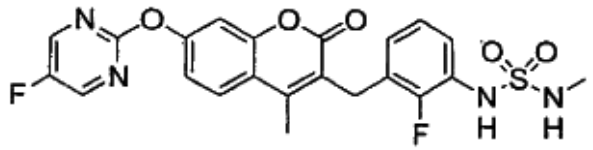
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-44 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,29 (3H, s), 2,43 (3H, s), 3,17 (3H, dd, J = 1,3, 5,3 Hz), 4,03 (2H, s), 6,73 (1H, d, J = 3,3 Hz), 9,95 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 507 (M + H).

Compuesto 1j-2a-4-2:

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



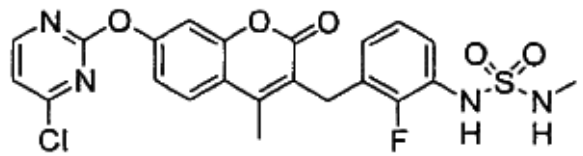
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2a-4 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,44 (2H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 2,3, 9,2 Hz), 7,0 (2H, m), 6,58 (1H, s a), 4,38 (1H, m), 4,08 (2H, s), 2,76 (3H, d, J = 5,3 Hz), 2,47 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 488,76 (M + H).

Compuesto 1j-2b-4-2:

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



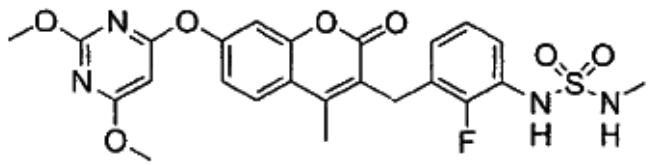
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2b-4 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,51 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,15 (1H, J = 2,3, 8,8 Hz), 7,01 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 5,7 Hz), 6,58 (1H, s a), 4,39 (1H, m), 4,09 (2H, s), 2,77 (3H, d, J = 5,3 Hz), 2,48 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 504,63 (M + H).

Compuesto 1j-5-4-2:

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



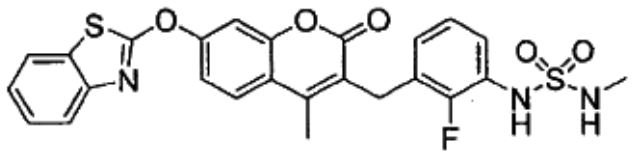
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-5-4 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 7,02 (1H, m), 6,97 (1H, m), 6,61 (1H, s a), 5,88 (1H, s), 4,43 (1H, m), 4,08 (2H, s), 3,98 (3H, s), 3,89 (3H, s), 2,76 (3H, d, J = 5,3 Hz), 2,46 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 531,07 (M + H).

Compuesto 1j-3a-4-2:

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



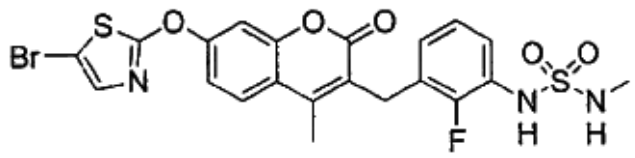
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3a-4 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,74 (2H, m), 7,72 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,38 (4H, m), 7,02 (1H, m), 6,99 (1H, m), 6,62 (1H, s a), 4,44 (1H, m), 4,09 (2H, s), 2,76 (3H, d, J = 5,3 Hz), 2,48 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 526,01 (M + H).

Compuesto 1j-3b-4-2:

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



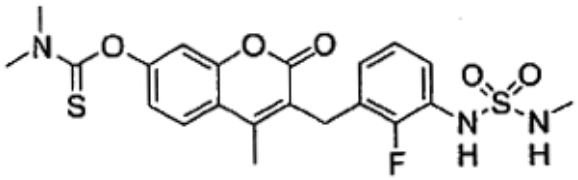
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3b-4 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, m), 7,30 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 7,20 (1H, s), 7,01 (1H, m), 6,96 (1H, m), 6,61 (1H, s a), 4,43 (1H, m), 4,07 (2H, s), 2,76 (3H, d, J = 5,3 Hz), 2,46 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 553,79 (M), 555,78 (M + 2).

Compuesto 1j-1a-4-2:

Éster 4-metil-3-{3-(metilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetiltiocarbámico



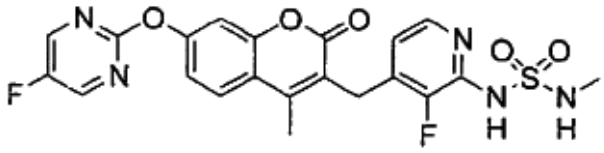
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1a-4 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,66 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,06 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,96 (1H, m), 6,58 (1H, m), 4,40 (1H, m), 4,07 (2H, s), 3,47 (3H, s), 3,38 (3H, s), 2,76 (3H, d, J = 5,3 Hz), 2,45 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 480,09 (M + H).

Compuesto 1j-2a-16-2:

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



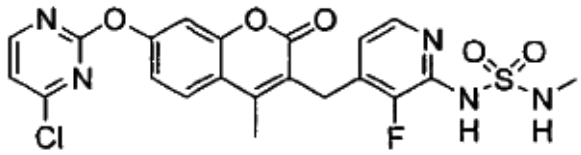
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2a-16 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,44 (2H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 2,3, 9,2 Hz), 7,0 (2H, m), 6,58 (1H, s a), 4,38 (1H, m), 4,08 (2H, s), 2,76 (3H, d, J = 5,3 Hz), 2,47 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 488,76 (M + H).

Compuesto 1j-2b-16-2:

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



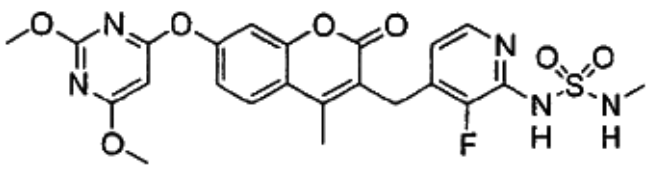
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2b-16 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,52 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,96 (1H, m), 7,73 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,09 (1H, m), 6,94 (1H, d, J = 5,7 Hz), 6,90 (1H, m), 5,47 (1H, m), 4,09 (2H, s), 2,76 (3H, d, J = 5,3 Hz), 2,49 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 505,87 (M), 507,86 (M + 2).

Compuesto 1j-5-16-2:

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



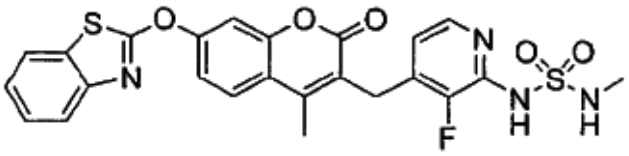
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-5-16 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,94 (1H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 7,09 (1H, m), 6,88 (1H, m), 5,89 (1H, s), 5,47 (1H, m), 4,08 (2H, s), 3,98 (3H, s), 3,89 (3H, s), 2,76 (3H, d, J = 5,3 Hz), 2,47 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 531,91 (M + H).

Compuesto 1j-3a-16-2:

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



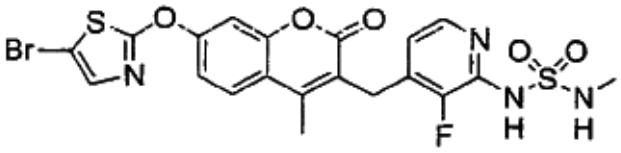
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3a-16 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,94 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,73 (3H, m), 7,52 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,43 (1H, m), 7,39 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,33 (1H, m), 7,15 (1H, m), 6,88 (1H, m), 5,48 (1H, m), 4,09 (2H, s), 2,76 (3H, d, J = 5,3 Hz), 2,48 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 526,73 (M + H).

Compuesto 1j-3b-16-2:

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



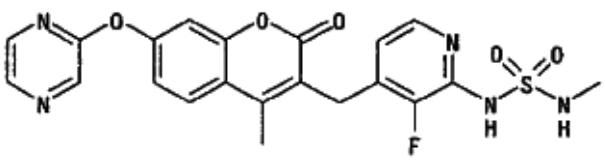
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3b-16 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,94 (1H, m), 7,70 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,26 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,20 (1H, s), 7,09 (1H, m), 6,89 (1H, m), 5,47 (1H, m), 4,07 (2H, s), 2,76 (3H, d, J = 5,3 Hz), 2,46 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 554,62 (M), 556,54 (M + 2).

Compuesto 1j-4-16-2:

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



El compuesto 3-{2-amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(pirazin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 1h-4-16) se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto

1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-16 en lugar del compuesto 4a-0-4, y que se usó bromopirazina en lugar de 2-bromopirimidina.

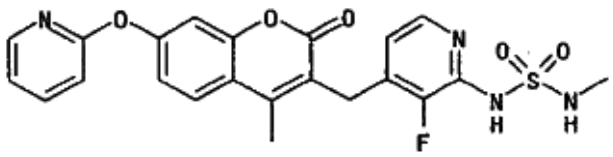
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-4-16 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,44 (3H, s), 2,52 (3H, s), 4,01 (2H, s), 3,96 (2H, s), 6,72 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,10-7,20 (2H, m), 7,78-7,85 (2H, m), 8,09 (1H, dd, J = 1,3, 2,5 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,5 Hz) 8,42 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 472 (M + H).

Compuesto 1j-6-16-2:

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



El compuesto 3-{2-amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil}-4-metil-7-(piridin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 1h-6-16) se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-2-4 (Esquema de síntesis 2), excepto que se usó el compuesto 5d-0-16 en lugar del compuesto 4a-0-4, y que se usó 2-bromopiridina en lugar de 2-bromopirimidina.

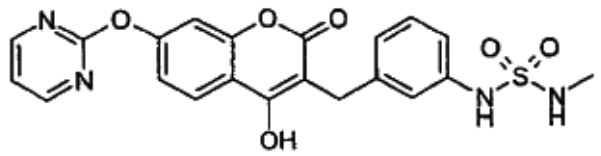
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-6-16 en lugar del compuesto 1h-2-16.

RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2,52 (3H, s), 2,60 (3H, s), 4,09 (2H), 6,75 (1H, t a, J = 5,3 Hz), 7,07-7,28 (4H, m), 7,73 (1H, m), 7,83-7,95 (2H, m), 8,21 (1H, dd, J = 1,2, 4,9 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 471 (M + H).

Compuesto 1j-2-47-2:

3-(3-(Metilaminosulfonil)aminobencil)-4-hidroxi-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



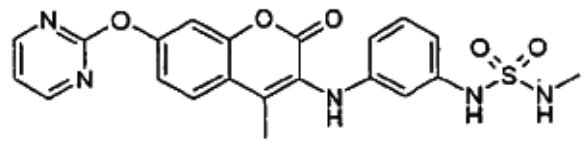
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-47 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,51 (s, 1H), 8,68 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 8,2, 2,6 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,02-7,00 (m, 2H), 6,87 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 3,81 (s, 2H), 2,43 (d, 3H, J = 4,9 Hz).

EM-ESI m/z: 45 5 (M + H).

Compuesto 1j-2-51-2:

3-(3-(Metilaminosulfonil)aminofenilamino)-4-metil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



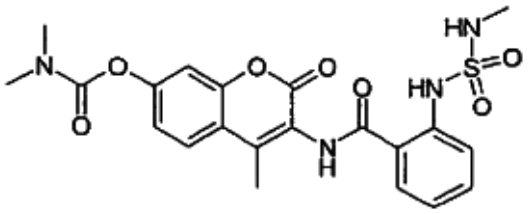
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-2, excepto que se usó el compuesto 1h-2-51 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,42 (s, 1H), 8,69 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,39 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,05 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,44 (m, 2H), 2,42 (d, 3H, J = 5,4 Hz), 2,26 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 454 (M + H).

Compuesto 1j-1-59-2:

Éster 3-(2-(metilaminosulfonil)aminobenzoilamino)-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



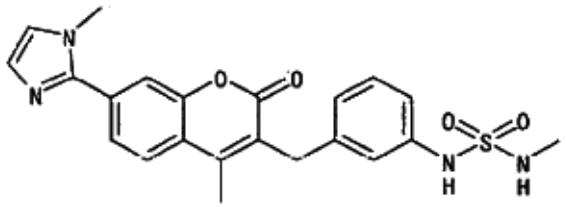
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-59 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,67 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,69 (q, 1H, J = 4,9 Hz), 7,62-6,59 (m, 2H), 7,34 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,26-7,22 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,48 (d, 3H, J = 4,9 Hz), 2,42 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 475 (M + H).

Compuesto 1j-20-1-2:

4-Metil-3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano (no cubierto por las reivindicaciones)



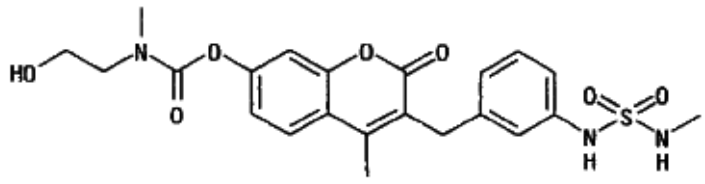
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-20-1 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,57 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 8,39 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,39 Hz), 7,71 (1H, s), 7,34 (1H, s), 7,21-7,16 (2H, m), 7,05 (3H, s), 6,88 (1H, d, J = 7,25 Hz), 3,97 (2H, s), 3,85 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,43 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 439,00 (M + 1).

Compuesto 1j-30-1-2:

Éster 4-metil-3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido N-metil-N-2-hidroxietilcarbámico



El compuesto 1j-0-1-2 (7-hidroxi-4-metil-3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopirano) se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 4a-0-1 en lugar del compuesto 1h-1-5.

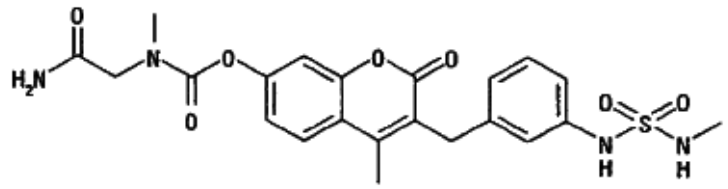
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-31-1-2, excepto que se usó N-metil-N-2-hidroxietilamina en lugar de N-metil-N-carbamoilmetilamina.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, MeOD-d4) δ (ppm): 7,83 (1H, d, J = 8,77 Hz), 7,25-7,09 (5H, m), 7,03 (1H, d, J = 7,25 Hz), 4,06 (2H, s), 3,78 (2H, t), 3,60 (2H, t), 3,22-3,10 (3H, s a), 2,50 (3H, s), 2,46 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 498,35 (M + Na).

Compuesto 1j-31-1-2:

Éster 4-metil-3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido N-metil-N-carbamoilmetilcarbámico



El compuesto 1j-0-1-2 (7-hidroxi-4-metil-3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopirano) se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 4a-0-1 en lugar del compuesto 1h-1-5.

A continuación se añadieron trietilamina (86 µl, 0,62 mmoles) y p-NO_2PhCOCl (27 µl, 0,13 mmoles) a una disolución de dimetilformamida (1 ml) del compuesto 1j-0-1-2 (33,4 mg, 0,09 mmoles) a temperatura ambiente, y después de agitar durante 30 minutos se añadió adicionalmente N-metil-N-carbamoilmetilamina (33 ul, 0,27 mmoles), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Luego se añadió agua, y la fase orgánica se extrajo dos veces con acetato de etilo, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 20: 1) dando el compuesto del título (18 mg, 41 %).

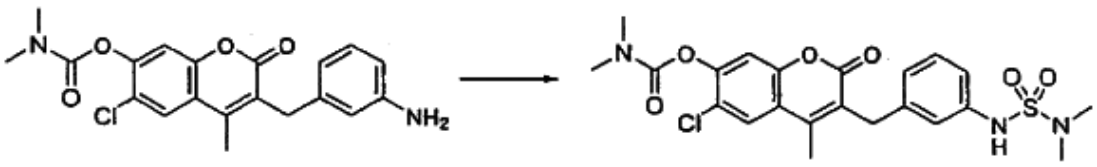
RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, MeOD-d_4) δ (ppm): 7,85 (1H, dd, J = 8,39 Hz), 7,27-7,10 (5H, m), 6,97 (1H, d, J = 7,63 Hz), 4,09 (1H, s), 4,06 (3H, s), 3,30-3,21 (3H, s a), 2,50 (3H, s), 2,46 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 511,42 (M + 1).

Compuesto 1j-1-3-3:

Éster 6-cloro-4-metil-3-{3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil}-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 118]



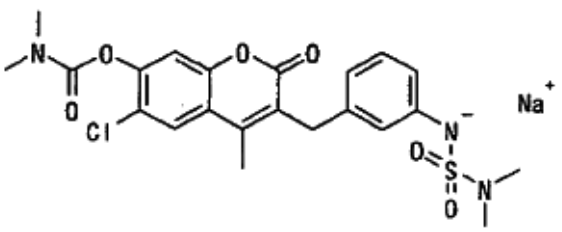
El compuesto 1h-1-3 (50 mg, 0,129 mmoles) se disolvió en diclorometano (1 ml), y a la misma se añadieron piridina (42 µl, 0,516 mmoles) y cloruro de dimetilsulfamoílo (41 µl, 0,387 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente en la disolución de reacción se destiló a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de aminogel (diclorometano) dando el compuesto del título (50 mg, 79 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,45 (3H, s), 2,76 (6H, s), 3,05 (3H, s), 3,22 (3H, s), 4,05 (2H, s), 6,80-7,60 (5H, m), 7,68 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 494 (M + H).

Compuesto 1j-1-3-3Na:

Sal de sodio de éster 3-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



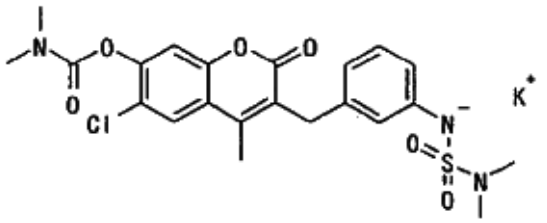
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-3-3 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (CD_3OD) δ (ppm): 7,90 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,03-6,90 (3H, m), 6,65 (1H, d, J = 7,4 Hz), 4,01 (2H, s), 3,18 (3H, s), 3,02 (3H, s), 2,61 (6H, s), 2,46 (3H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 494 (M + 2H - Na).

Compuesto 1j-1-3-3K:

Sal de potasio de éster 3-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-3-3 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

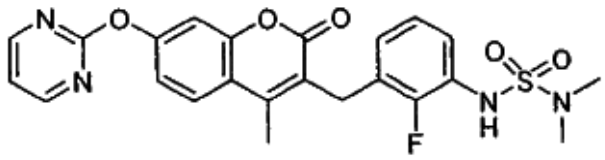
RMN ^{1}H (CD_3OD) δ (ppm): 7,90 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,03-6,90 (3H, m), 6,65 (1H, d, J = 7,4 Hz), 4,01 (2H, s), 3,18 (3H, s), 3,02 (3H, s), 2,61 (6H, s), 2,46 (3H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 494 (M + 2H - K).

Compuesto 1j-2-4-3:

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

[Fórmula química 119]



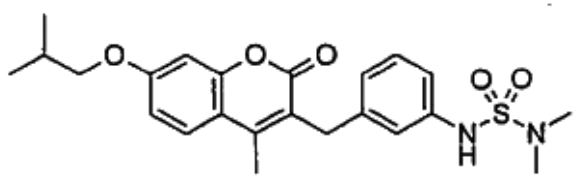
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-2-4 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,48 (3H, s), 2,69 (6H, s), 4,00 (2H, s), 6,88-6,97 (1H, m), 6,97-7,06 (1H, m), 7,24-7,40 (4H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,69 (2H, d, J = 4,8 Hz), 9,66 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 485 (M + H).

Compuesto 1j-1b-1-3:

3-{3-(Dimetilaminosulfonil)aminobencil}-7-isobutoxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano (no cubierto por las reivindicaciones)



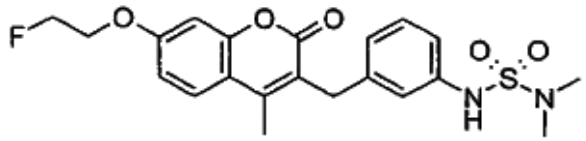
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-1b-1 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0,98 (3H, s), 1,00 (3H, s), 1,98-2,10 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,61 (6H, s), 3,86 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,90 (2H, s), 6,91 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,94-7,04 (4H, m), 7,18 (1H, dd, J = 7,8,7,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 9,6 Hz), 9,79 (1H, s a).

ESI (EM-CL modo positivo) m/z: 445 (M + H).

Compuesto 1j-1c-1-3:

3-{3-(Dimetilaminosulfonil)aminobencil}-7-(2-fluoroetoxi)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano (no cubierto por las reivindicaciones)



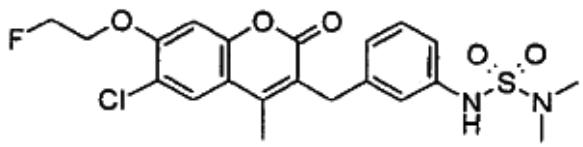
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-1c-1 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,43 (3H, s), 2,61 (6H, s), 3,91 (2H, s), 4,28-4,33 (1H, m), 4,40-4,44 (1H, m), 4,67-4,71 (1H, m), 4,84-4,89 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,97-7,06 (4H, m), 7,18 (1H, dd, J = 8,0,7,6 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,79 (1H, s a).

ESI (EM-CL modo positivo) m/z: 435 (M + H).

Compuesto 1j-1c-3-3:

3-{3-(Dimetilaminosulfonil)aminobencil}-6-cloro-7-(2-fluoroetoxi)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano (no cubierto por las reivindicaciones)



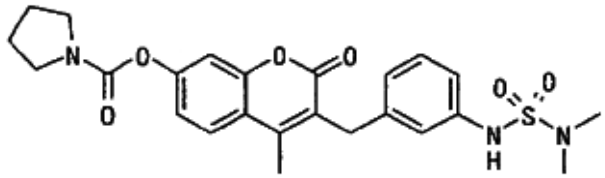
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1a-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-1c-3 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,43 (3H, s), 2,62 (6H, s), 3,91 (2H, s), 4,38-4,43 (1H, m), 4,40-4,45 (1H, m), 4,70-4,75 (1H, m), 4,87-4,92 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,00 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,03 (1H, s), 7,18 (1H, dd, J = 7,9,7,9 Hz), 7,30 (1H, s), 7,93 (1H, s), 9,80 (1H, s a).

ESI (EM-CL modo positivo) m/z: 469 (M + H).

Compuesto 1j-1d-1-3:

Éster 3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido pirrolidin-1-carboxílico



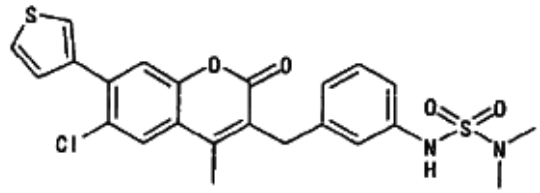
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-2-3, excepto que se usó el compuesto 1h-1d-1 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 1,92-2,04 (4H, m), 2,45 (3H, s), 2,80 (6H, s), 3,50 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,59 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,03 (2H, s), 6,37 (1H, s a), 6,97-7,08 (3H, m), 7,12-7,16 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 9,4 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 486 (M + H).

Compuesto 1j-11-3-3:

4-Metil-3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-7-(tiofen-3-il)-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopirano (no cubierto por las reivindicaciones)



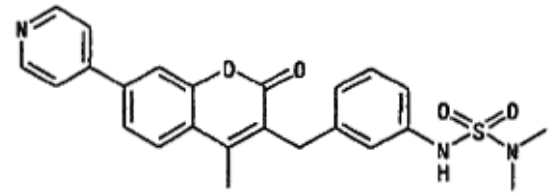
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-11-3 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,70 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J = 3,05, 1,53 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 4,96, 0,60 Hz), 7,38 (1H, s), 7,35 (1H, dd, J = 4,96, 1,53 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,63 Hz), 7,10 (1H, s), 7,02 (2H, dd, J = 8,01, 1,91 Hz), 6,43 (1H, s), 4,05 (2H, s), 2,82 (6H, s), 2,47 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI-) m/z: 487,25 (M - 1).

Compuesto 1j-12-1-3:

4-Metil-3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-7-(piridin-4-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano (no cubierto por las reivindicaciones)

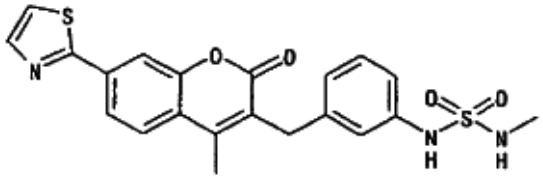


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-12-1 en lugar del compuesto 1h-1-3. RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,72 (2H, d, J = 4,58 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,77 Hz), 7,59 (1H, s), 7,56 (1H, dd, J = 6,87, 1,91 Hz), 7,53 (2H, d, J = 5,72 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,01 Hz), 7,10 (1H, s), 7,05 (1H, d, 8,39 Hz), 7,02 (1H, d, J = 7,25 Hz), 6,43 (1H, s), 4,08 (2H, s), 2,82 (6H, s), 2,52 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 450,42 (M + 1).

Compuesto 1j-17-1-2:

4-Metil-3-(3-(metilaminosulfonil)aminobencil)-7-(tiazol-2-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano (no cubierto por las reivindicaciones)



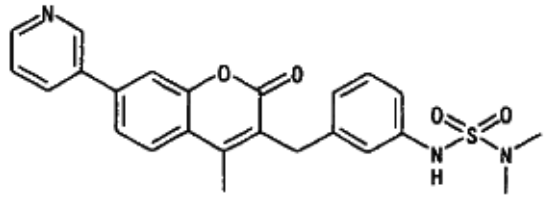
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-17-1 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,53 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 3,05 Hz), 7,96 (2H, s), 7,92 (2H, d, J = 3,43 Hz), 7,17 (2H, t, J = 8,01 Hz), 7,02 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 7,63 Hz), 3,96 (2H, s), 2,50 (3H, s), 2,42 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 463,98 (M + Na).

Compuesto 1j-18-1-3:

4-Metil-3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobepzil)-7-(piridin-3-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano (no cubierto por las reivindicaciones)



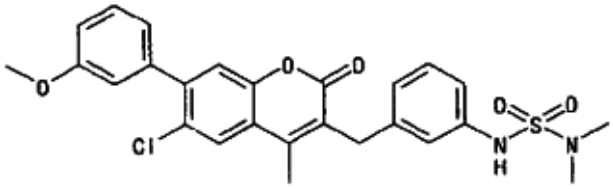
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-18-1 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,91 (1H, s), 8,67 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 8,01 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,77 Hz), 7,55 (1H, s), 7,53 (1H, dd, J = 6,10, 1,53 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 7,25, 0,90 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,01 Hz), 7,11 (1H, s), 7,05 (1H, d, J = 8,01 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 8,77, 1,91 Hz), 6,40 (1H, s), 4,07 (2H, s), 2,82 (6H, s), 2,52 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 450,44 (M + 1).

Compuesto 1h-19-3-3:

4-Metil-3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-6-cloro-7-(3-metoxifenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano (no cubierto por las reivindicaciones)



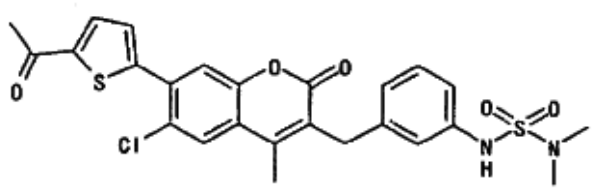
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-19-3 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,71 (1H, s), 7,39 (1H, td, J = 9,16, 1,14 Hz), 7,32 (1H, s), 7,22 (1H, t, J = 8,01 Hz), 7,10 (1H, t, J = 1,53 Hz), 7,04-6,96 (5H, m), 6,40 (1H, s), 4,06 (2H, s), 3,86 (3H, s), 2,82 (6H, s), 2,49 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI-) m/z: 511,03 (M - 1).

Compuesto 1h-21-3-3:

4-Metil-3-(3-dimetilaminosulfonil)aminobencil)-6-cloro-7-(5-acetiltiofen-2-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano (no cubierto por las reivindicaciones)



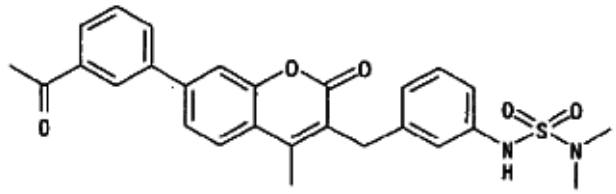
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-21-3 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,77 (2H, m), 7,44 (2H, m), 7,26 (1H, t), 7,02-7,00 (3H, m), 6,76 (1H, s), 4,04 (2H, s), 2,81 (6H, s), 2,59 (3H, s), 2,46 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI-) m/z: 529,15 (M - H).

Compuesto 1j-22-1-3:

4-Metil-3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-7-(3-acetilfenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano (no cubierto por las reivindicaciones)



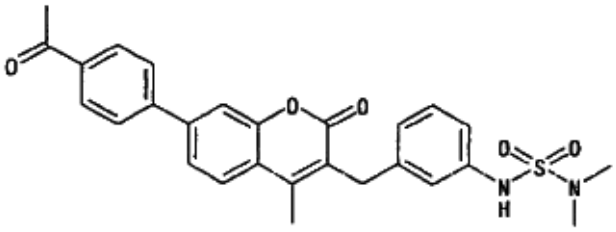
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-22-1 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,22 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 7,63 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,01 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,77 Hz), 7,62-7,54 (4H, m), 7,22 (1H, t), 7,14-7,00 (2H, m), 6,48 (1H, s a), 3,95 (2H, s), 2,81 (6H, s), 2,61 (3H, s), 2,51 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 513,14 (M + Na).

Compuesto 1j-23-1-3:

4-Metil-3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-7-(4-acetilfenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano (no cubierto por las reivindicaciones)



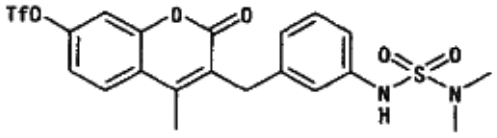
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-23-1 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,08 (2H, d, J = 8,77 Hz), 7,73 (4H, d, J = 8,77 Hz), 7,56 (2H, m), 7,19 (3H, m), 6,48 (1H, s a), 4,15 (2H, s), 2,81 (6H, s), 2,65 (3H, s), 2,51 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI-) m/z: 489,07 (M - 1).

Compuesto 1j-1e-1-3:

Éster 4-metil-3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido trifluorometanosulfónico (no cubierto por las reivindicaciones)



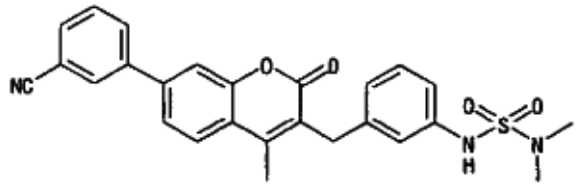
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-1e-1 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,63 (2H, d, J = 8,77 Hz), 7,22 (2H, m), 7,09 (3H, m), 6,23 (1H, s a), 4,02 (2H, s), 2,72 (6H, s), 2,46 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI-) m/z: 519,14 (M - 1).

Compuesto 1j-24-1-3:

4-Metil-3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-7-(3-cianofenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano (no cubierto por las reivindicaciones)

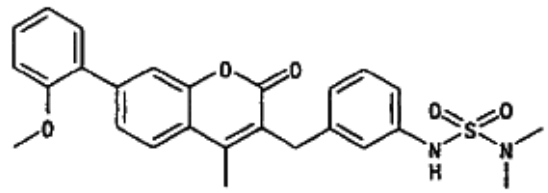


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-11-3, excepto que se usó el compuesto 1j-1e-1-3 en lugar del compuesto 1g-1e-3, y que se usó ácido 3-cianofenilborónico en lugar de ácido tiofeno-3-borónico. RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,91 (1H, t), 7,82 (1H, d, J = 7,63 Hz), 7,78-7,65 (2H, m), 7,60 (1H, t), 7,46 (2H, m), 7,20 (1H, t), 7,06 (1H, s) 7,03 (2H, t), 6,29 (1H, s a), 4,15 (2H, s), 2,81 (6H, s), 2,51 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 474,27 (M + 1).

Compuesto 1j-25-1-3:

4-Metil-3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-7-(2-metoxifenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano (no cubierto por las reivindicaciones)



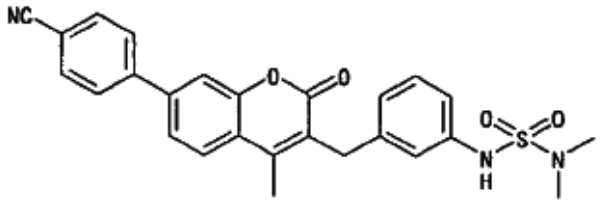
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1b-11-3, excepto que se usó el compuesto 1j-1e-1-3 en lugar del compuesto 1g-1e-3, y que se usó ácido 2-metoxifenilborónico en lugar de ácido tiofeno-3-borónico.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,66 (1H, d, J = 8,77 Hz), 7,58 (2H, dd, J = 8,77 Hz), 7,51 (2H, m), 7,25 (1H, t), 7,18 (1H, s), 7,05 (4H, m), 6,45 (1H, s a), 4,15 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,81 (6H, s), 2,49 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 479,37 (M + 1).

Compuesto 1j-26-1-3:

4-Metil-3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-7-(4-cianofenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano (no cubierto por las reivindicaciones)

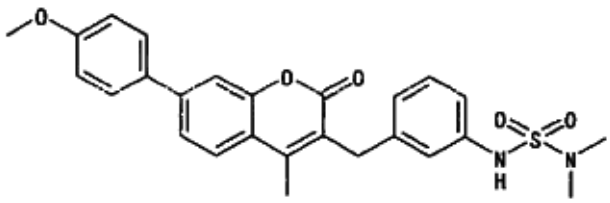


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-11-3, excepto que se usó el compuesto 1j-1e-1-3 en lugar del compuesto 1g-1e-3, y que se usó ácido 4-cianofenilborónico en lugar de ácido tiofeno-3-borónico. RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,80-7,70 (5H, m), 7,72 (2H, m), 7,22 (1H, t), 7,10 (1H, s) 7,03 (2H, m), 6,29 (1H, s a), 4,15 (2H, s), 2,81 (6H, s), 2,51 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 474,27 (M + 1).

Compuesto 1j-27-1-3:

4-Metil-3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-7-(4-metoxifenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano (no cubierto por las reivindicaciones)



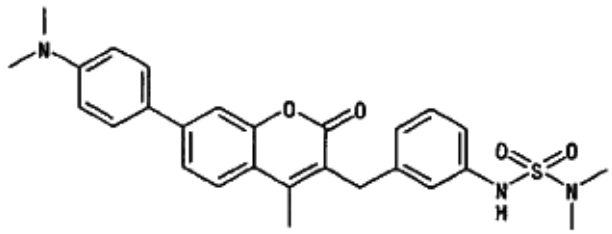
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-11-3, excepto que se usó el compuesto 1j-1e-1-3 en lugar del compuesto 1g-1e-3, y que se usó ácido 4-metoxifenilborónico en lugar de ácido tiofeno-3-borónico.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,08 (1H, d, J = 8,01 Hz), 7,55 (1H, d, J = 1,91 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,39 Hz), 7,41-7,32 (2H, m), 7,22 (1H, t), 7,10-6,99 (5H, m), 6,29 (1H, s a), 4,08 (2H, s), 3,84 (3H, s), 2,81 (6H, s), 2,51 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 474,27 (M + 1).

Compuesto 1j-28-1-3:

4-Metil-3-(3-(dimetilaminosulfonil)aminobencil)-7-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-oxo-2H-1-benzopirano (no cubierto por las reivindicaciones)



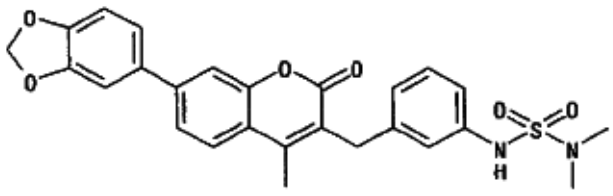
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-3, excepto que se usó el compuesto 1h-28-1 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,61 (5H, m), 7,25 (1H, t), 7,15-7,08 (3H, s, t), 6,82 (2H, d, J = 8,77 Hz), 6,39 (1H, s a), 4,04 (2H, s), 3,02 (6H, s), 2,79 (6H, s), 2,43 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 492,32 (M + 1).

Compuesto 1j-29-1-3:

4-Metil-3-(3-dimetilaminosulfonil)aminobencil)-7-(benzo[1,3]dioxol-4-il)-2-oxo-2H-1-benzopirano (no cubierto por las reivindicaciones)



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-11-3, excepto que se usó el compuesto 1j-1e-1-1 en lugar del compuesto 1g-1e-3, y que se usó ácido benzo[1,3]dioxol-4-borónico en lugar de ácido tiofeno-3-borónico.

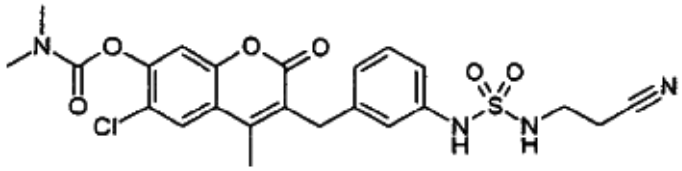
RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,63 (1H, d, J = 8,77 Hz), 7,46 (2H, m), 7,23 (1H, t), 7,13 (5H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,01 Hz), 6,48 (1H, s), 6,02 (2H, s), 4,04 (2H, s), 2,80 (6H, s), 2,47 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI-) m/z: 491,34 (M - 1).

Compuesto 1j-1-21-2:

Éster 3-(3-(N-(2-cianoetil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 120]



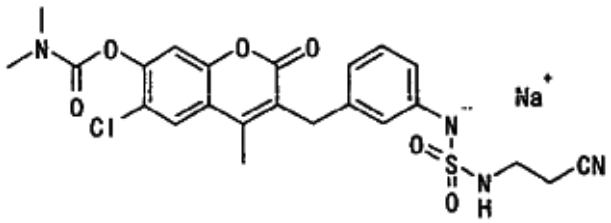
Se disolvió cloruro de sulfurilo (66,5 µl, 872 µmoles) en diclorometano (4 ml), y a la misma se añadieron 2-cianoetilamina (57,2 µl, 776 µmol) y DMAP (94,7 mg, 776 µmoles) a -78 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente dando el cloruro de sulfamoílo correspondiente. Se añadieron éster 3-(3-aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico (100 mg, 258,5 µmoles), piridina (0,5 ml) y diclorometano (2 ml) a la disolución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se añadió agua a la disolución de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. Después de lavar con disolución de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol: cloruro de metileno = 1: 20) dando el compuesto del título (111 mg, 83 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,44 (3H, s), 2,44-2,55 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,15-3,30 (2H, m), 3,99 (2H, s), 6,92-7,15 (3H, m), 7,20 (1H, s), 7,15-7,25 (1H, m), 7,66 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 519 (M + H).

Compuesto 1j-1-21-2Na:

Sal de sodio de éster 3-(3-(N-(2-cianoetil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



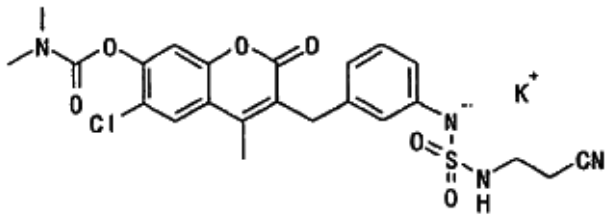
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-21-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1.

RMN ^{1}H (CD_3OD) δ (ppm): 7,89 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,04-6,98 (3H, m), 6,70 (1H, d, J = 7,4 Hz), 3,99 (2H, s), 3,17 (3H, s), 3,02 (3H, s), 2,57-2,52 (2H, m), 2,48 (3H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 519 (M + 2H - Na).

Compuesto 1j-1-21-2K:

Sal de potasio de éster 3-(3-(N-(2-cianoetil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-1Na, excepto que se usó el compuesto 1j-1-21-2 en lugar del compuesto 1j-1-5-1, y que se usó KOH en lugar de NaOH.

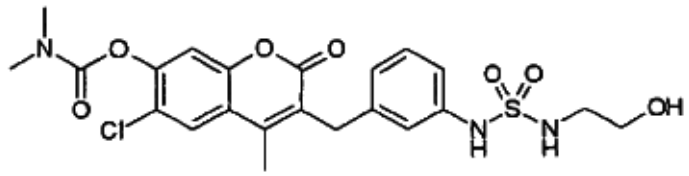
RMN ^{1}H (CD_3OD) δ (ppm): 7,89 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,04-6,98 (3H, m), 6,70 (1H, d, J = 7,4 Hz), 3,99 (2H, s), 3,17 (3H, s), 3,02 (3H, s), 2,57-2,52 (2H, m), 2,48 (3H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 519 (M + 2H - K).

Compuesto 1j-1-22-2:

Éster 3-(3-(N-(2-hidroxietil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 121]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-21-2, excepto que se usó 2-aminoetanol en lugar de 2-cianoetilamina.

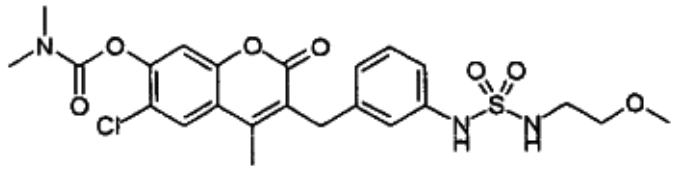
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,44 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,12 (2H, m) 3,17 (3H, s), 3,52 (2H, a), 4,02 (2H, s), 6,92-7,05 (2H, m), 7,09 (1H, s a), 7,19-7,30 (1H, m), 7,66 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 510 (M + H).

Compuesto 1j-1-23-2:

Éster 3-(3-(N-(2-metoxietil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 122]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-21-2, excepto que se usó 2-metoxietilamina en lugar de 2-cianoetilamina.

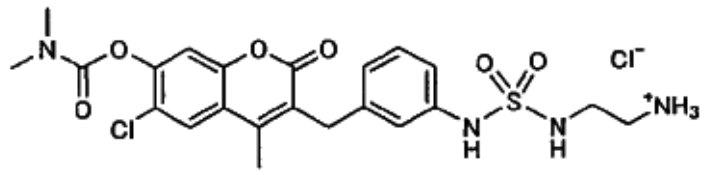
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,44 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,15-3,25 (2H, s), 3,41 (3H, s), 3,45-3,55 (2H, m), 4,01 (2H, s), 6,95-7,20 (2H, m), 7,09 (1H, s), 7,19-7,30 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,66 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 524 (M + H).

Compuesto 1j-1-24-2:

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

[Fórmula química 123]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-21-2, excepto que se usó 1,2-etilenediamina en lugar de 2-cianoetilamina.

RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2,51 (3H, s), 2,95-3,05 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,14-3,25 (2H, m), 3,17 (3H, s), 4,05 (2H, s), 6,97 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,12 (1H, s a), 7,22 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 7,32 (1H, s), 7,93 (1H, s).

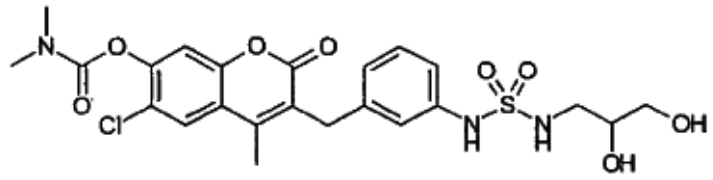
ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 509 (M - Cl).

Compuesto 1j-1-25-2:

Éster 3-(3-(N-(2,3-dihidroxipropil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido

dimetilcarbámico

[Fórmula química 124]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-21-2, excepto que se usó 2,3-dihidroxipropilamina en lugar de 2-cianoetilamina.

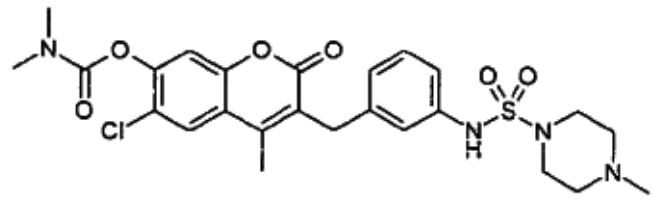
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,38 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,30-3,50 (2H, m), 3,52-3,70 (1H, m), 3,89 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,05 (1H, s), 7,07 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,13 (1H, s), 7,60 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 540 (M + H).

Compuesto 1j-1-26-2:

Éster 6-cloro-4-metil-3-[3-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonilamino)bencil]-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 125]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-21-2, excepto que se usó 1-metilpiperazina en lugar de 2-cianoetilamina.

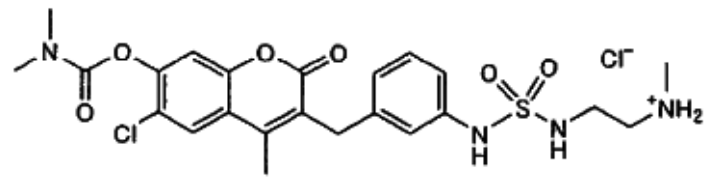
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,22 (3H, s), 2,25-2,36 (4H, m), 2,43 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,20-3,30 (2H, m), 4,01 (2H, s), 6,95-7,08 (2H, m), 7,15-7,30 (3H, m), 7,65 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 549 (M + H).

Compuesto 1j-1-28-2:

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

[Fórmula química 126]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-21-2, excepto que se usó 2-metilaminoetilamina en lugar de 2-cianoetilamina.

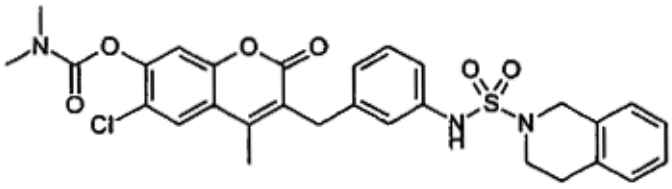
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,41 (3H, s a), 3,00 (6H, s), 3,05 (3H, s a), 3,17 (3H, s a), 3,50-3,65 (2H, m), 3,65-3,75 (2H, m), 3,98 (2H, s a), 6,70-7,60 (5H, m), 7,60 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 523 (M - Cl).

Compuesto 1j-1-29-2:

Éster 6-cloro-3-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilsulfonilamino)bencil]-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 127]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-21-2, excepto que se usó isoquinolina en lugar de 2-cianoetilamina.

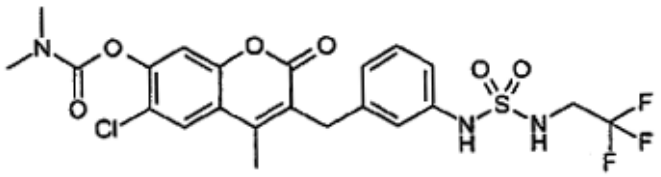
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,30 (3H, s), 2,74 (2H, m), 3,10 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,48 (2H, m), 3,95 (2H, s), 4,42 (2H, s), 6,92-7,27 (9H, m), 7,56 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 582 (M + H).

Compuesto 1j-1-30-2:

Éster 3-(3-(N-2,2,2-trifluoroetilsulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 128]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-21-2, excepto que se usó 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de 2-cianoetilamina.

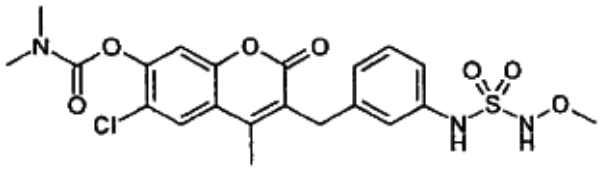
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,45 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,55-3,70 (2H, m), 4,02 (2H, s), 7,00-7,10 (3H, m), 7,20-7,30 (1H, m), 7,62 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 548 (M + H).

Compuesto 1j-1-31-2:

Éster 3-(3-(N-metoxisulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 129]

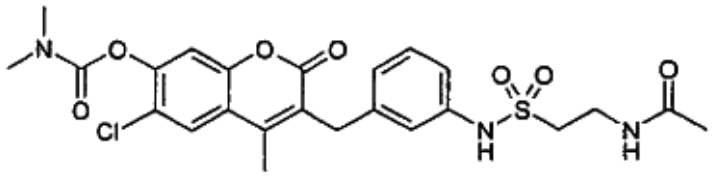


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-21-2, excepto que se usó O-metilhidroxilamina en lugar de 2-cianoetilamina. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,45 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,02 (2H, s), 6,78 (1H, s a), 7,00-7,30 (3H, m), 7,65 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 496 (M + H).

Compuesto 1j-1-32-2:

Éster 3-[3-(2-acetilamino-etansulfonilamino)bencil]-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



El compuesto 1h-1-3 (5,8 g, 15 mmoles), cloruro de 2-ftalimidoetanosulfonilo (6,1 g) y trietilamina (10,4 ml) se agitaron en diclorometano a temperatura ambiente durante la noche. Luego se añadió agua a la mezcla de reacción, y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con ácido clorhídrico, bicarbonato sódico, agua y solución salina saturada. Después de secarse sobre sulfato de magnesio, la mezcla se concentró a presión reducida dando un producto bruto, que luego se purificó por cromatografía en columna dando un compuesto (9,4 g).

Se agitaron una parte (5,0 g) del compuesto obtenido e hidracina monohidratada (0,94 ml) en un disolvente mixto de etanol/THF a temperatura ambiente durante la noche. Luego se añadió agua a la mezcla de reacción, y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con bicarbonato sódico, agua y solución salina saturada. Después de secarse sobre sulfato de magnesio, la mezcla se concentró a presión reducida dando un producto bruto, que luego se purificó por cromatografía en columna dando un compuesto (848 mg).

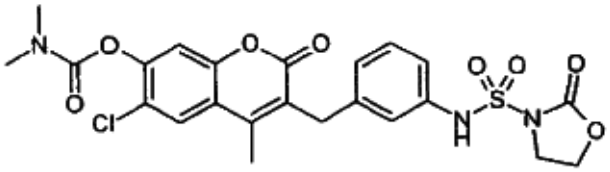
Una parte (50,8 mg) del compuesto obtenido, cloruro de acetilo (9,5 µl) y trietilamina (28,5 µl) se agitaron en cloruro de metileno a 0 ºC durante 2 horas. Luego se añadió agua a la mezcla de reacción, y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con bicarbonato sódico, agua y solución salina saturada. Después de secarse sobre sulfato de magnesio, la mezcla se concentró a presión reducida dando un producto bruto, que luego se purificó por cromatografía en columna dando el compuesto del título (56 mg).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 1,88 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,10-3,30 (5H, m), 3,50-3,70 (2H, m), 4,00 (2H, s), 6,95-8,00 (6H, m).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 536 (M + H).

Compuesto 1j-1-33-2:

Éster 6-cloro-4-metil-2-oxo-3-[3-(2-oxo-oxazolidin-3-sulfonilamino)bencil]-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



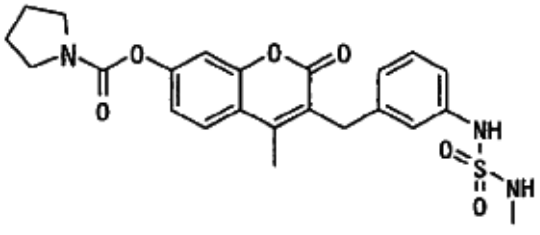
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-21-2, excepto que se usó oxazolidinona en lugar de 2-cianoetilamina.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,25 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,60-3,80 (2H, m), 3,98 (2H, s), 4,10-4,30 (2H, m), 6,95-7,10 (3H, m), 7,25 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,50 (1H, s), 8,05 (1H, s), 10,80 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 536 (M + H).

Compuesto 1j-1d-1-2:

Éster 3-(3-(N-metilsulfamoil)aminobencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido pirrolidin-1-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1d-1 en lugar del compuesto 1h-1-3.

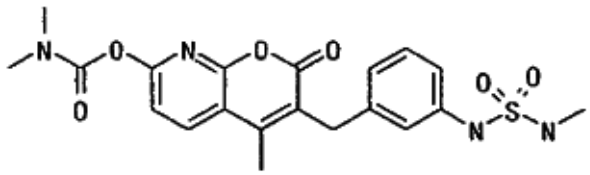
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 1,84-1,94 (4H, m), 2,42 (3H, d, J = 3,3 Hz), 2,46 (3H, s), 3,36 (2H, t, J = 6,6

Hz), 3,52 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,93 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,98-7,05 (2H, m), 7,13-7,23 (3H, m), 7,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,9 Hz), 9,53 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 472 (M + H).

Compuesto 1j-1-72-2:

Éster 3-(3-(N-metilsulfamoil)aminobencil)-4-metil-2-oxo-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-72 en lugar del compuesto 1h-1-3.

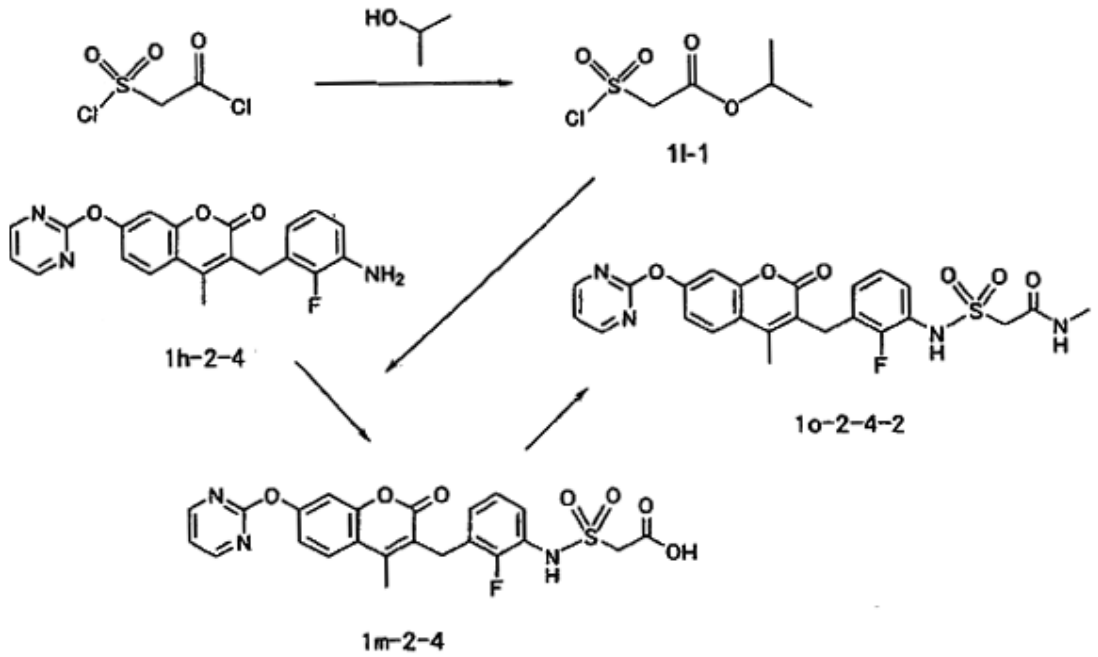
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,42 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,94 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,01 (1H, s), 7,02 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,14-7,20 (2H, m), 7,27 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,43 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,53 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 447 (M + H).

Compuesto 1o-2-4-2:

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

[Fórmula química 130]



Etapa 1 (Preparación de disolución de THF del compuesto 11-1):

Se añadió 2-propanol (130 µl, 1,69 mmoles) a una disolución de cloruro de clorosulfonilacetilo (1180 µl, 1,69 mmoles) en THF (3 ml) a 0 ºC bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 20 minutos. La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 horas dando una disolución de THF del compuesto 1l-1 cuantitativamente.

Etapa 2 (Síntesis de compuesto 1m-2-4):

Una disolución de THF del compuesto 11-1 obtenida en la etapa 1 (1,04 ml, 0,585 mmoles) se añadió gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno a una disolución del compuesto 1h-2-4 (214,4 mg, 0,568 mmoles) y diisopropiletilamina (228 µl, 1,306 mmoles) en THF (8 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 40 minutos se añadieron una disolución de hidróxido sódico (46,9 mg, 2,346 mmoles) en agua (8 ml) y metanol (0,5 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Luego se añadió acetato de etilo (40 ml) a la disolución de reacción, y la

disolución se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 N (20 ml) y una vez con solución salina saturada (30 ml). La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano: metanol = 10: 1) dando el compuesto 1m-2-4 (65,9 mg, 23 %) como un sólido amarillo pálido.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,47 (3H, s), 3,67 (2H, s), 4,00 (2H, s), 6,80-6,88 (1H, m), 6,95-7,04 (1H, m), 7,22-7,36 (3H, m), 7,38 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,69 (2H, d, J = 4,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 500 (M + H).

Etapa 3 (Síntesis del compuesto 1o-2-4-2):

Se añadió N,N-dimetilformamida (1 ml) al compuesto 1m-2-4 (32 mg, 0,064 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (14,5 mg, 0,076 mmoles) y 3-hidroxi-3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazol (12,4 mg, 0,076 mmoles). A la misma se añadieron una disolución 2,0 M en THF de metilamina (96 µl, 0,192 mmoles) y diisopropiletilamina (22,3 µl, 0,128 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 19 horas. Luego se añadió acetato de etilo (20 ml) a la disolución de reacción, y la disolución se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 N (20 ml), tres veces con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml) y adicionalmente una vez con solución salina saturada. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 10: 1) y el compuesto del título (9 mg, 28 %) se obtuvo como un sólido blanco.

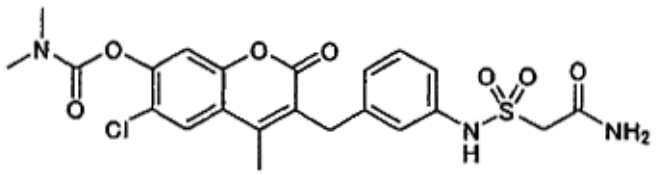
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,48 (3H, s), 2,61 (3H, d, J = 4,5 Hz), 4,00 (2H, s), 6,95-7,11 (2H, m), 7,25-7,30 (4H, m), 7,92 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,15-8,23 (1H, m), 8,69 (2H, d, J = 4,8 Hz), 9,71 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 513 (M + H).

Compuesto 1o-1-3-1:

Éster 3-(3-carbamoilmetanosulfonilamino-bencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 131]



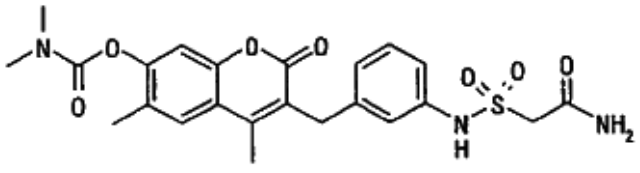
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1o-2-4-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-3 en lugar del compuesto 1h-2-4 en la etapa 2, y que se usó amoniaco en lugar de metilamina en la etapa 3.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,47 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,86 (2H, s), 3,96 (2H, s), 6,96 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,03-7,08 (2H, m), 7,21 (1H, m), 7,34 (1H, a), 7,50 (1H, s), 7,60 (1H, a), 8,02 (1H, s), 9,78 (1H, a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 508 (M + H).

Compuesto 1o-1-8-1:

Éster 3-(3-carbamoilmetanosulfonilamino-bencil)-4,6-dimetil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1o-2-4-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-8 en lugar del compuesto 1h-2-4, y que se usó amoniaco en lugar de metilamina.

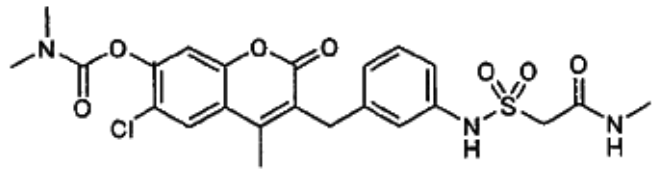
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,18 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,86 (2H, s), 3,95 (2H, s), 6,43-6,69 (1H, m), 6,76-7,31 (4H, m), 7,74 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 488 (M + H).

Compuesto 1o-1-3-2:

Éster 3-(3-metilcarbamoilmetanosulfonilamino-bencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 132]



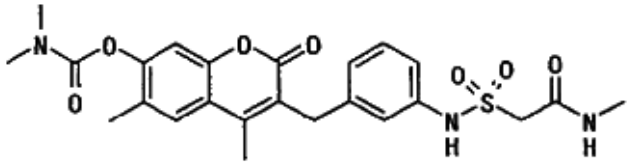
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1o-2-4-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-3 en lugar del compuesto 1h-2-4 en la etapa 2.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,47 (3H, s), 2,56 (3H, d, J = 5,4 Hz), 2,95 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,87 (2H, s), 3,96 (2H, s), 6,98 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,03-7,09 (2H, m), 7,22 (1H, m), 7,50 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 5,4 Hz), 9,78 (1H, a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 522 (M + H).

Compuesto 1o-1-8-2:

Éster 4,6-dimetil-3-(3-metilcarbamoilmetanosulfonilamino-bencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1o-2-4-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-8 en lugar del compuesto 1h-2-4.

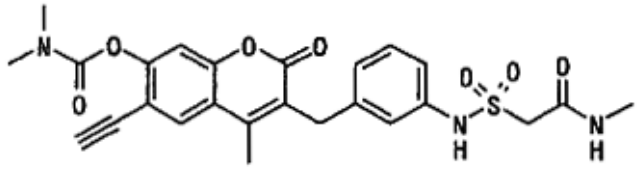
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,17 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,88 (2H, s), 3,95 (2H, s), 6,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,05-7,12 (2H, m), 7,17-7,27 (2H, m), 7,75 (1H, s).

Uno de los picos de CH_3 se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 502 (M + H).

Compuesto 1o-1-40-2:

Éster 6-etinil-4-metil-3-(3-metilcarbamoilmetanosulfonilamino-bencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1o-2-4-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-40 en lugar del compuesto 1h-2-4.

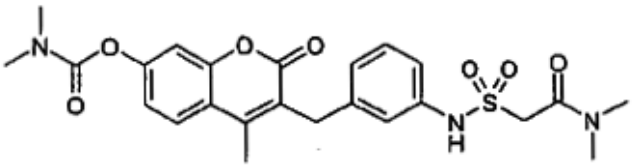
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,17 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,88 (2H, s), 3,96 (2H, s), 4,43 (1H, s), 6,99 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,05-7,13 (2H, m), 7,20-7,26 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,99 (1H, s), 9,77 (1H, s).

Uno de los picos de CH_3 se solapó con el pico de DMSO.

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 512 (M + H).

Compuesto 1o-1-1-3:

Éster 3-(3-dimetilcarbamoilmetanosulfonilamino-bencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1o-2-4-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-1 en lugar del compuesto 1h-2-4, y que se usó dimetilamina en lugar de metilamina.

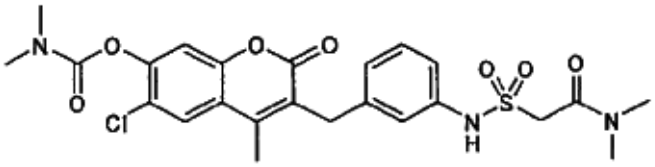
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,46 (3H, s), 2,75 (3H, s), 2,94 (6H, s), 3,06 (3H, s), 3,94 (2H, s), 6,92 (1H, d, J = 6,5 Hz), 7,00-7,25 (5H, m), 7,83 (1H, d, J = 7,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 502 (M + H).

Compuesto 1o-1-3 -3:

Éster 3-(3-dimetilcarbamoilmetanosulfonilamino-bencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 133]



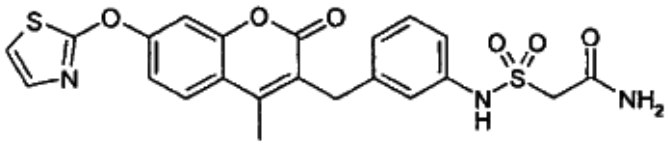
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1o-2-4-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-3 en lugar del compuesto 1h-2-4 en la etapa 2, y que se usó dimetilamina en lugar de metilamina en la etapa 3.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,47 (3H, s), 2,76 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,19 (2H, s), 6,98 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,03-7,09 (2H, m), 7,23 (1H, m), 7,50 (1H, s), 8,02 (1H, s), 9,85 (1H, a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 537 (M + H).

Compuesto 1o-3-1-1:

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



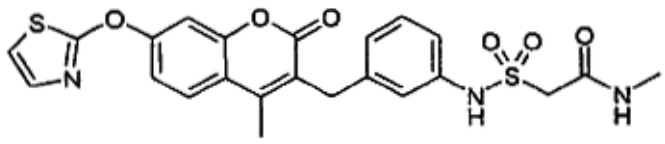
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1o-2-4-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-1 en lugar del compuesto 1h-2-4, y que se usó amoniaco en lugar de metilamina.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,46 (3H, s), 3,88 (2H, s), 4,00 (2H, s), 6,90-7,65 (9H, m).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 486 (M + H).

Compuesto 1o-3-1-2:

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



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el

compuesto 1o-2-4-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-1 en lugar del compuesto 1h-2-4.

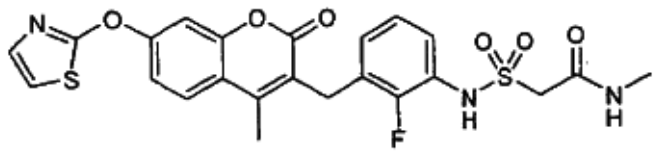
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,46 (3H, s), 2,76-2,78 (1H, m), 3,88 (2H, s), 4,00 (2H, s), 6,90-7,65 (9H, m).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 500 (M + H).

Compuesto 1o-3-4-2:

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

[Fórmula química 134]



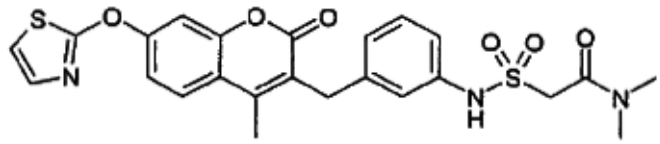
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1o-2-4-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-4 en lugar del compuesto 1h-2-4 en la etapa 2.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,46 (3H, s), 2,60 (3H, d, J = 4,6 Hz), 3,97 (2H, s), 3,99 (2H, s), 6,92-7,07 (2H, m), 7,28-7,39 (4H, m), 7,50 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,18 (1H, d, J = 4,6 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 518 (M + H).

Compuesto 1o-3-1-3:

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



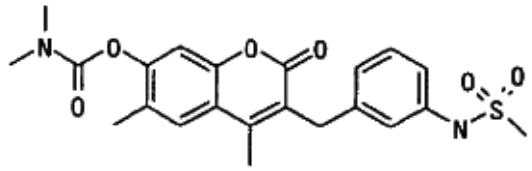
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1o-2-4-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-1 en lugar del compuesto 1h-2-4, y que se usó dimetilamina en lugar de metilamina.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 2,46 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,88 (2H, s), 4,00 (2H, s), 6,90-7,65 (9H, m).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 514 (M + H).

Compuesto 1j-1-6-4:

Éster 3-(3-metanosulfonilamino-bencil)-4,6-dimetil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico (no cubierto por las reivindicaciones)



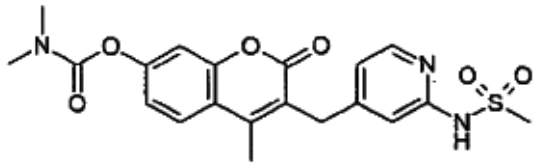
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-6 en lugar del compuesto 1h-2-16, y que se usó cloruro de ácido metanosulfónico en lugar de cloruro de N-metilsulfamoílo.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,22 (3H, s), 2,49 (3H, s), 2,89 (6H, s), 3,04 (3H, s), 3,95 (2H, s), 6,96 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,00-7,08 (2H, m), 7,18-7,28 (2H, m), 7,75 (1H, s), 9,63 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 445 (M + H).

Compuesto 1j-1-10-4:

Éster 3-(2-metanosulfonilaminopiridin-4-ilmetil)-4-metil-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico (no cubierto por las reivindicaciones)



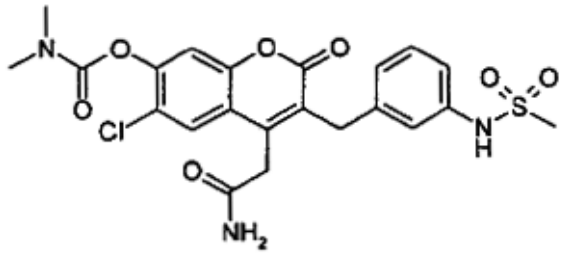
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-2-16-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-10 en lugar del compuesto 1h-2-16, y que se usó cloruro de ácido metanosulfónico en lugar de cloruro de N-metilsulfamoílo.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,73 (s a, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 8,7, 6,0 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 6,78 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 432 (M + H).

Compuesto 1j-1-3-4CONH2:

Éster 4-carbamoilmetil-6-cloro-3-(3-(metanosulfonil)aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico (no cubierto por las reivindicaciones)



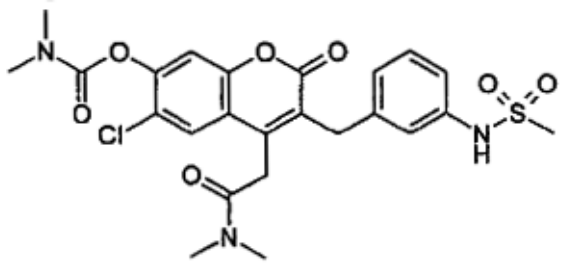
Se añadieron Et_3N (13 ·L, 0,093 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (3,6 ·L, 0,050 mmoles) a una disolución de éster 3-(3-aminobencil)-4-carbamoilmetil-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico (20 mg, 0,047 mmoles) en cloruro de metileno (1,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se destiló por concentración a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna dando el compuesto del título (5,0 mg, 22 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6 + CD_3OD (1: 4)) δ (ppm): 8,57 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,82-7,74 (m, 3H), 4,74 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 508 (M + H).

Compuesto 1j-1-3-4CONMe2:

Éster 6-cloro-4-dimetilcarbamoilmetil-3-(3-(metanosulfonil)aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico (no cubierto por las reivindicaciones)



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-4CONH2, excepto que se usó el compuesto 7d-1-3CONMe2 en lugar del compuesto 7d-1-3CONH2.

RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,40 (s, 1H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 3H), 3,97 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,92 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 536 (M + H).

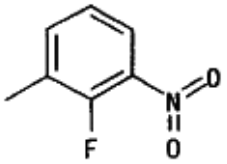
(Procedimientos generales 2 y 3)

A continuación se explicarán ejemplos de fabricación asociados a los Procedimientos generales 2 y 3 previamente mencionados.

Compuesto 2a-1:

2-Fluoro-1-metil-3-nitrobenceno

[Fórmula química 135]



Se añadió fluoruro de cesio (97,5 g, 642 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno a una disolución de 2-cloro-1-metil-3-nitrobenceno (73,4 g, 428 mmoles) en DMSO (185 ml), y la mezcla se agitó a 140 ºC durante 10 horas. La mezcla de reacción se vertió luego en ácido clorhídrico 0,5 N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Se obtuvo un producto bruto por concentración a vacío, y luego se purificó por destilación a presión reducida (punto de ebullición: 118 ºC a 122 ºC/15 mm de Hg) dando el compuesto del título (54,4 g, 82 %) como un aceite amarillo.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 7,96 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,34 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

Rt de HPLC = 2,03 min.

Condiciones de HPLC:

Columna: Combi ODS (ODS, 5 µm, 4,6 mm de D.I. x 50 mm, Wako Pure Chemical Industries), COSMOSIL (ODS, 5 µm, 4,6 mm de D.I. x 50 mm, Nacalai Tesque), Intersil C18 (ODS, 5 µm, 4,6 mm de D.I. x 50 mm, GL Sciences) o SunFire C18 (ODS, 5 µm, 4,6 mm de D.I. x 50 mm, Waters); fase móvil: agua (A) que contiene 0,05 % de ácido trifluoroacético y acetonitrilo (B) que contiene 0,05 % de ácido trifluoroacético;

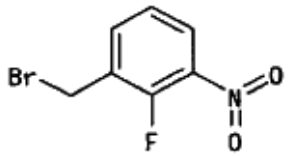
Procedimiento de elución: elución en gradiente de disolvente escalonada (la composición de disolvente se cambió del 10 % de B al 95 % de B en 3,5 minutos, luego se cambió al 10 % de B en 1 minuto, y se mantuvo al 10 % de B durante 0,5 minutos);

Velocidad de flujo: 4,0 ml/min.

Compuesto 1a-1:

1-Bromometil-2-fluoro-3-nitrobenceno

[Fórmula química 136]



Se añadió peróxido de benzoílo (10,7 g, 44 mmoles) a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno a una disolución de 2-fluoro-1-metil-3-nitrobenceno (compuesto 2a-1) (68,2 g, 440 mmoles) y N-bromosuccinimida (95,0 g, 528 mmoles) en tetracloruro de carbono (1500 ml), y la mezcla se agitó a reflujo durante 5 horas. Las impurezas se eliminaron luego por filtración, y se obtuvo un producto bruto por concentración a vacío. Luego se purificó por cromatografía en columna (hexano), y el compuesto del título (68,7 g, 65 %) se obtuvo como un aceite de amarillo a marrón claro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8,14 (dd, J = 7,0, 1,6 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 6,5, 1,6 Hz, 1H), 7,46 (td, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 1,4 Hz, 2H).

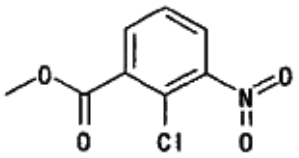
Rt de HPLC = 2,25 min.

Las condiciones de HPLC fueron las mismas que aquellas para el ejemplo de fabricación para el compuesto 2a-1.

Compuesto 3a-1:

Éster metílico de ácido 2-cloro-3-nitrobenzoico

[Fórmula química 137]



Se añadió ácido sulfúrico concentrado (2,0 ml) a una disolución de ácido 2-cloro-3-nitrobenzoico (10,0 g, 49,6 mmoles) en metanol (80 ml), y la mezcla se agitó a reflujo durante la noche. Después de eliminar el metanol por concentración a vacío se añadió agua, y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó en series con agua, hidrogenocarbonato de sodio saturado y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El compuesto del título (10,6 g, 99 %) se obtuvo por concentración a vacío como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 7,95 (dd, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,48 (t, 1H), 3,98 (s, 3H).

Rt de HPLC = 11,88 min. Condiciones de HPLC:

Columna: YMC-ODS A (150 x 6,0 mm);

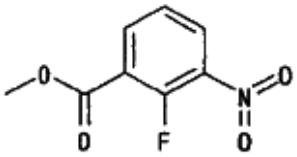
Eluyente: 0-20 min, MeCN/H_2O = 10/90 a 100/0 (gradiente), 20-30 min, MeCN/H_2O = 100/0 (isocrático);

Velocidad de flujo: 1 ml/min.

Compuesto 2b-1:

Éster metílico de ácido 2-fluoro-3-nitrobenzoico

[Fórmula química 138]



Se añadió fluoruro de cesio (11,2 g) a una disolución de éster metílico de ácido 2-cloro-3-nitrobenzoico (10,6 g, 49,0 mmoles) en DMSO (49 ml), y la mezcla se agitó a 140 ºC durante 40 minutos. La mezcla de reacción se vertió luego en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó en series con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Entonces se obtuvo el compuesto del título (9,23 g, 95 %) por concentración a vacío como un sólido amarillo pálido.

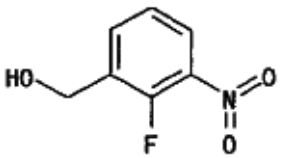
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 8,24-8,11 (m, 2H), 7,37 (t, 1H), 3,98 (s, 3H). Rt de HPLC = 14,62 min.

Las condiciones de HPLC fueron las mismas que aquellas para el ejemplo de fabricación para el compuesto 3a-1.

Compuesto 2c-1:

(2-Fluoro-3-nitrofenil)metanol

[Fórmula química 139]



Se añadió DIBAL (115,7 ml, 1,0 M en tolueno) a -78 ºC a una disolución de éster metílico de ácido 2-fluoro-3-nitrobenzoico (compuesto 2b-1) (9,22 g, 46,3 mmoles) en tolueno (92 ml), y la mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 30 minutos y a 0 ºC durante 30 minutos. La disolución de reacción resultante se enfrió de nuevo a -78 ºC, y a la misma se añadieron metanol, disolución saturada acuosa de sal de Rochelle y acetato de etilo. Entonces, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Entonces, el compuesto del título (7,52 g, 95 %) se obtuvo por concentración a vacío como un aceite marrón.

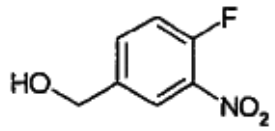
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm): 7,95 (m, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,31 (t, 1H), 4,87 (s, 2H).

Rt de HPLC = 7,52 min.

Las condiciones de HPLC fueron las mismas que aquellas para el ejemplo de fabricación para el compuesto 3a-1.

Compuesto 2c-2:

Alcohol 4-fluoro-3-nitrobencílico



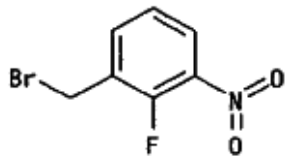
Se añadió borohidruro de sodio (1,36 g, 35,95 mmoles) a una disolución de 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído (2,0 g, 11,83 mmoles) en metanol (15 ml) y agua (3,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego se añadió agua a la mezcla de reacción, y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró a presión reducida dando el compuesto del título (2,10 g, 95 %) como un aceite rojo pálido.

RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,06 (dd, 1H, J = 7,1, 2,2 Hz), 7,64 (m, 1H), 7,28 (dd, 1H, J = 10,7, 8,6 Hz), 4,76 (s, 2H).

Compuesto 1a-1:

1-Bromometil-2-fluoro-3-nitrobenceno

[Fórmula química 140]

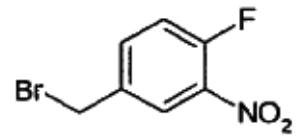


Una disolución de tribromuro de fósforo (4,8 ml) en éter dietílico anhidro (100 ml) se añadió a 0 ºC a una disolución de (2-fluoro-3-nitrofenil)metanol (compuesto 2c-1) (7,52 g, 46,3 mmoles) en éter dietílico anhidro (130 ml), y la mezcla se agitó a 30 minutos a 0 ºC. La mezcla de reacción se vertió luego en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó en series con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Entonces, el compuesto del título (7,10 g, 70 %) se obtuvo como un aceite marrón.

RMN ^{1}H (DMSO) δ (ppm): 8,14 (dd, J = 7,0, 1,6 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 6,5, 1,6 Hz, 1H), 7,46 (td, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 1,4 Hz, 2H). Rt de HPLC = 2,25 min. Las condiciones de HPLC fueron las mismas que aquellas para el ejemplo de fabricación para el compuesto 2a-1.

Compuesto 1a-2:

2-Bromometil-4-fluoro-3-nitrobenceno

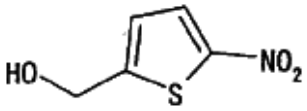


Se añadió tribromuro de fósforo (1,13 ml) a una disolución de alcohol 4-fluoro-3-nitrobencílico (2,1 g, 11,23 mmoles) en éter dietílico (40 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se añadió agua a la mezcla de reacción, y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada. Después de secarse sobre sulfato de magnesio y concentrar a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna dando el compuesto del título (2,50 mg, 95 %) como un sólido amarillo pálido.

RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,10 (dd, 1H, J = 7,1, 2,2 Hz), 7,67 (m, 1H), 7,29 (dd, 1H, J = 10,7, 8,6 Hz), 4,49 (s, 2H).

Compuesto 2c-73:

(5-Nitro-tiofen-2-il)metanol

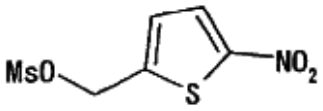


Se añadió lentamente $NaBH_4$ (248 mg, 6,55 mmoles) a una disolución de (5-nitrotiofen-2-il)aldehído (1,03 g, 6,55 mmoles) en metanol (10 ml) mientras que se enfriaba sobre hielo. La temperatura se elevó hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 4 horas. Entonces, a la misma se añadió una disolución 1 N de HCl (20 ml), y la extracción se realizó dos veces con acetato de etilo (40 ml). Entonces, la fase orgánica se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 3 : 1) dando el compuesto del título (917 mg, 88 %).

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,82 (1H, d, J = 3,82 Hz), 6,93 (1H, d, J = 4,20 Hz), 4,88 (2H, s), 2,21 (1H, s).

Compuesto 1a-73:

Éster (5-nitro-tiofen-2-il)metanólico de ácido metanosulfónico



Se mezclaron cloruro de metileno (8,5 ml), trietilamina (0,90 ml, 6,42 mmoles) y ácido metanosulfónico cloruro (0,43 ml, 5,61 mmoles) con el compuesto 2c-73 (851 mg, 5,35 mmoles) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 hora, y a la misma se añadió agua (10 ml). La fase orgánica se extrajo con cloruro de metileno (10 ml), y el disolvente se destiló dando el compuesto del título (1,25 g, 98,5 %).

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,84 (1H, d, J = 4,20 Hz), 7,13 (1H, d, J = 4,20 Hz), 5,36 (2H, s), 3,06 (3H, s).

(Procedimiento general 4)

A continuación se explicarán ejemplos de fabricación asociados al Procedimiento general 4 previamente mencionado.

Compuesto 4a-0-4:

2-Oxo-2H-3-(2-fluoro-3-aminobencil)-4-metil-7-hidroxi-1-benzopirano

[Fórmula química 141]

Se añadió cloruro de estaño (II) dihidratado (561 mg, 2,49 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno a una disolución del material de partida 1e-0-4 (150 mg, 0,46 mmoles) en acetato de etilo (4 ml), y se calentó a reflujo durante 1 hora. Luego se añadió disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la disolución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 30: 1 a 10: 1) dando el compuesto del título (91,8 mg, 88 %) como un sólido blanco.

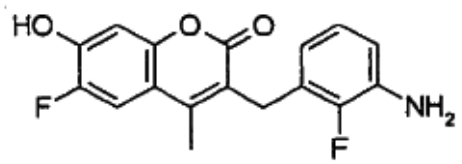
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,35 (3H, s), 3,85 (2H, s), 5,06 (2H, s a), 6,20 (1H, ddd, J = 7,6, 1,5 Hz, J_{HF} = 7,6 Hz), 6,59 (1H, ddd, J = 8,2, 1,5 Hz, J_{HF} = 8,2 Hz), 6,67-6,75 (2H, m), 6,81 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,47 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 300 (M + H).

Compuesto 4a-0-5:

2-Oxo-2H-3-(2-fluoro-3-aminobencil)-4-metil-6-fluoro-7-hidroxi-1-benzopirano

[Fórmula química 142]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 4a-0-4, excepto que se usó el compuesto 1e-0-5 en lugar del compuesto 1e-0-4.

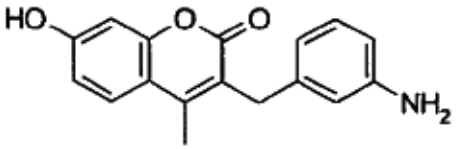
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,32 (3H, s), 3,84 (2H, s), 6,20 (1H, dd, J = 7,1, 7,1 Hz), 6,58-6,87 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 11,0 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 318 (M + H).

Compuesto 4a-0-1:

2-Oxo-2H-3-(3-aminobencil)-4-metil-7-hidroxi-1-benzopirano

[Fórmula química 143]



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

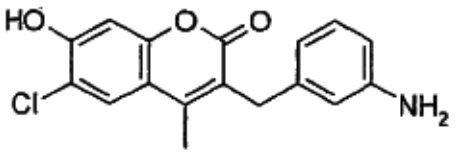
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,36 (3H, s), 3,32 (2H, s a), 3,75 (2H, s), 4,96 (1H, s a), 6,32-6,43 (3H, m), 6,71 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 2,4, 8,7 Hz), 6,89 (1H, ddd, J = 2,1, 7,3, 7,3 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,7 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 282 (M + H).

Compuesto 4a-0-3:

2-Oxo-2H-3-(3-aminobencil)-4-metil-6-cloro-7-hidroxi-1-benzopirano

[Fórmula química 144]



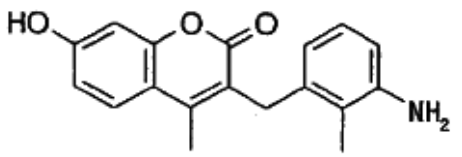
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 4a-0-4, excepto que se usó el compuesto 1e-0-3 en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,36 (3H, s), 3,32 (2H, s a), 3,79 (2H, s), 4,93 (1H, s a), 6,29-6,43 (3H, m), 6,82-6,93 (2H, m), 7,79 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 316 (M + H).

Compuesto 4a-0-6:

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



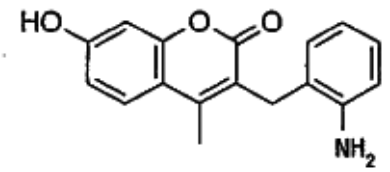
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 4a-0-4, excepto que se usó el compuesto 1e-0-6 en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,49 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 6,72-6,68 (2H, m), 6,48 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,99 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,77 (2H, s), 3,79 (2H, s), 2,25 (3H, s), 2,07 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 295,95 (M + H).

Compuesto 4a-0-45:

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



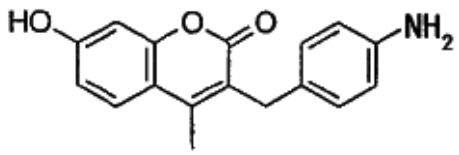
Se añadió 10 % de de Pd/C (15 mg, 20 % en peso/peso) a una disolución de metanol (1 ml) del compuesto 1e-0-45 (75 mg, 2,4 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora bajo atmósfera de hidrógeno molecular a 1 atmósfera. El Pd/C se eliminó por filtración, y el filtrado se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 10: 1) dando el compuesto del título (25 mg, 37 %).

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,44 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,4 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,65 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,58 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,41 (1H, t, 7,6 Hz), 5,00 (2H, s), 3,65 (2H, s), 2,36 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 281,84 (M + H).

Compuesto 4a-0-46:

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



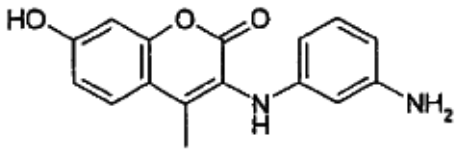
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 4a-0-4, excepto que se usó el compuesto 1e-0-46 en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (Bruker, 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,44 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 6,68 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,45 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,84 (2H, s), 3,72 (2H, s), 2,37 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 281,65 (M + H).

Compuesto 4a-0-51:

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



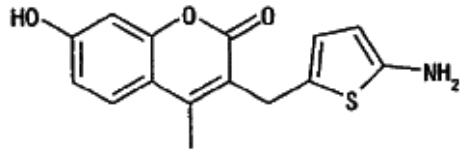
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 4a-0-4, excepto que se usó el compuesto 4a-0-51 en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,37 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,02 (s, 1H), 6,84 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 6,80-6,73 (m, 3H), 5,98-5,88 (m, 2H), 5,80 (m, 1H), 5,05 (s a, 1H), 2,22 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 283 (M + H).

Compuesto 4a-0-73:

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



Una mezcla del compuesto 1e-0-73 (30 mg, 0,095 mmoles) con ácido acético (0,15 ml) se combinó luego con una mezcla de cloruro de estaño (II) dihidratado (129 mg, 0,57 mmoles) y ácido clorhídrico concentrado (0,25 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó durante 2 horas. Se añadió agua (10 ml), la mezcla se agitó durante 10 minutos, y luego se añadió una disolución saturada de $NaHCO_4$ para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 10. La fase orgánica se extrajo dos veces con un disolvente mixto de cloruro de metileno y metanol (5: 1) (20 ml). Luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1: 3) dando el compuesto del título (5 mg, 18 %).

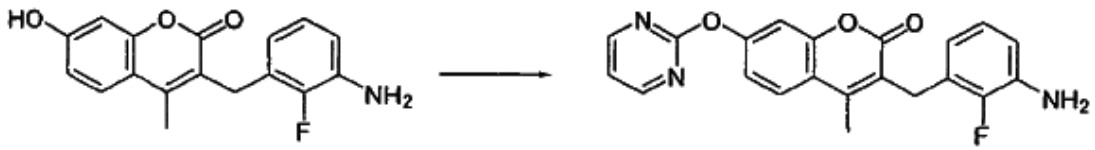
RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,36 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 8,77 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 8,77, 2,30 Hz), 6,69 (1H, d, J = 2,30 Hz), 6,30 (1H, d, J = 3,43 Hz), 5,63 (1H, d, J = 3,43 Hz), 5,17 (2H, s), 3,82 (2H, s), 2,40 (3H, s).

EM (Micromass, Quattromicro, ESI +) m/z: 288,03 (M + 1).

Compuesto 1h-2-4:

4-Metil-3-(2-fluoro-3-aminobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Fórmula química 145]



(Esquema de síntesis 2)

Se añadió 60 % de hidruro de sodio (11,5 mg, 0,28 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno a una disolución del material de partida 4a-0-4 (90,6 mg, 0,30 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se añadió a la misma 2-bromopirimidina (48 mg, 0,30 mmoles), y la mezcla se agitó a 100 ºC durante 5 horas. Luego se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, y la disolución se lavó con disolución de hidrogenocarbonato de sodio, agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 1: 0 a 40: 1) dando el compuesto del título (60,5 mg, 56 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,45 (3H, s), 3,93 (2H, s), 5,08 (2H, s a), 6,25 (1H, ddd, J = 7,2, 1,7 Hz, J_{HF} = 7,2 Hz), 6,61 (1H, ddd, J = 8,2, 1,7 Hz, J_{HF} = 8,2 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 8,2, 7,2 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,34 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,68 (2H, d, J = 4,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 378 (M + H).

Compuesto 1h-3-4:

4-Metil-3-(2-fluoro-3-aminobencil)-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Fórmula química 146]

(Esquema de síntesis 2)

El material de partida 4a-0-4 (5,0 g, 16,9 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida (75 ml), y a la misma se añadieron 2-bromotiazol (6,0 ml, 67,6 mmoles) y carbonato de cesio (11,0 g, 33,8 mmoles). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 19 horas. Luego se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, y la disolución se lavó con agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 50: 1) dando el compuesto del título (2,4 g, 3 8 %) como un polvo amarillo pálido.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,44 (3H, s), 3,92 (2H, s), 6,24 (1H, ddd, J = 1,5, 7,0 Hz, J_{HF} = 7,0 Hz), 6,61 (1H, ddd, J = 1,5, 8,3 Hz, J_{HF} = 8,3 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 7,0, 8,3 Hz), 7,34-7,38 (4H, m), 7,49 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,9 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 383 (M + H).

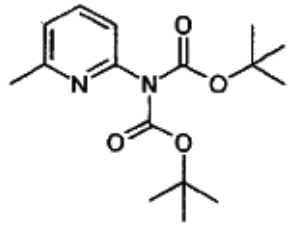
(Procedimiento general 5)

A continuación se explicarán ejemplos de fabricación asociados al Procedimiento general 5 previamente mencionado.

Compuesto 5b-0-13:

2(Di-terc-butiloxicarbonil)amino-6-metilpiridina

[Fórmula química 147]



Se agitaron 2-amino-6-metilpiridina (15 g, 138,7 mmoles) y Boc_2O (41,4 ml, 180,3 mmoles) a 60 ºC durante la noche, y luego se añadieron a la misma 100 ml de THF a temperatura ambiente. La disolución de reacción se añadió gota a gota a una disolución mixta de Boc_2O (95,6 ml, 416,1 mmoles) y DMAP (59,3 g, 485,5 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, y la disolución se lavó con disolución de cloruro de amonio, disolución de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice dando el compuesto del título (34,8 g, 82 %) como un sólido blanco.

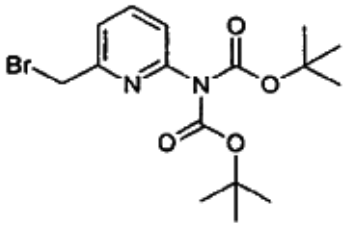
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 1,31-1,39 (18H, m), 2,42 (3H, s), 7,14 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 7,6 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 309 (M + H).

Compuesto 5c-0-13:

2-(Di-terc-butiloxicarbonil)amino-6-(bromometil)piridina

[Fórmula química 148]



Bajo atmósfera de nitrógeno, 6-(di-t-butoxicarbonil)amino-2-metilpiridina (compuesto 5b-0-13) (6,0 g, 19,5 mmoles), N-bromosuccinimida (4,5 g, 25,3 mmoles) y peróxido de benzoílo (675 mg, 1,95 mmoles) se agitaron a 80 ºC durante 4 horas. Luego se filtró la disolución de reacción, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice dando el compuesto del título (4,34 g).

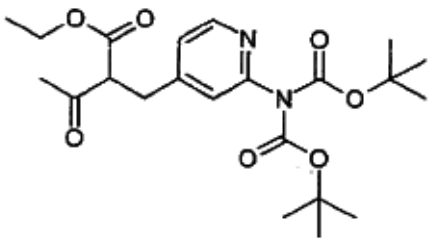
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 1,31-1,39 (18H, m), 4,51 (2H, s), 7,20 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 8,1 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 388 (M + H).

Compuesto 5t-0-10:

Éster etílico de ácido 2-(2-(di-terc-butiloxicarbonil)aminopiridin-4-ilmetil)-3-oxobutírico

[Fórmula química 149]



Se disolvió acetoacetato de etilo (109,6 µl, 0,86 mmoles) en THF (2,0 ml), y a la misma se añadieron 2-(di-t-butoxicarbonil)amino-4-(bromometil)piridina (que había sido obtenida mediante el procedimiento descrito en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2004, 14, 2227-2231) y NaH (39,0 mg, 0,97 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Luego se añadió agua a la disolución de reacción, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Después de lavar con disolución de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice dando el compuesto del título (206,2 mg, 83 %).

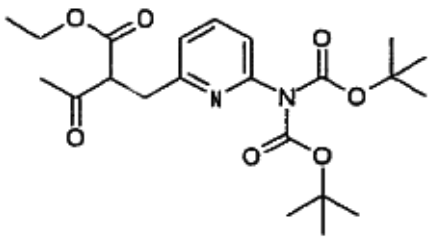
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 1,22 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,31-1,39 (18H, m), 2,23 (3H, s), 3,17 (1H, dd, J = 8,1, 5,4 Hz), 3,78 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 4,10-4,22 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,05 (1H, s a), 8,37 (1H, d, J = 5,4 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 437 (M + H).

Compuesto 5t-0-13:

Éster etílico de ácido 2-(2-(di-terc-butiloxicarbonil)aminopiridin-6-ilmetil)-3-oxobutírico

[Fórmula química 150]



El compuesto del título se obtuvo bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5t-0-10, excepto que se usó el compuesto 5c-0-13 en lugar de 2-(di-t-butoxicarbonil)amino-4-(bromometil)piridina.

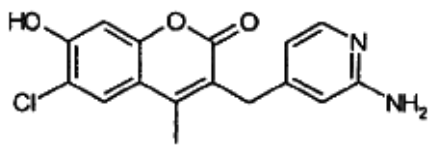
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 1,22 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,31-1,39 (18H, m), 3,20-3,44 (2H, m), 4,11-4,28 (3H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,1 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 437 (M + H).

Compuesto 5d-0-12:

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

[Fórmula química 151]



El compuesto 5t-0-10 (180,9 mg, 414 µmoles) y 4-clororesorcinol (71,9 mg, 497,3 µmoles) se agitaron en ácido sulfúrico concentrado (66,3 µl, 1,24 mmoles) a temperatura ambiente durante 24 horas. Luego se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, y la disolución se lavó con disolución de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 5: 1) dando el compuesto del título (28,0 mg).

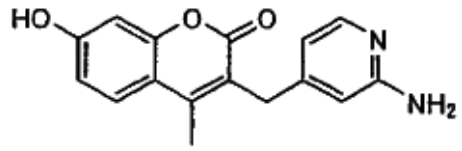
RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 2,36 (3H, s), 3,87 (2H, s), 6,41 (1H, s a), 6,51 (1H, d, J = 5,4 Hz), 6,69 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 5,4 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 317 (M + H).

Compuesto 5d-0-10:

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

[Fórmula química 152]



El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto 5t-0-10 y resorcinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

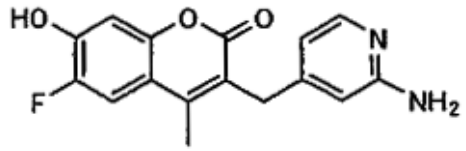
RMN ^{1}H (300 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,35 (3H, s), 3,76 (2H, s), 5,76 (2H, s a), 6,20 (1H, s), 6,35 (1H, d, J = 5,34 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,29 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 2,67, 8,77 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,77 Hz), 7,75 (1H, d, J = 5,34 Hz), 10,46 (1H, s a).

Mass (Micromass, Quattromicro) (ESI +) m/z: 282,87 (M + H).

Compuesto 5d-0-11:

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

[Fórmula química 153]



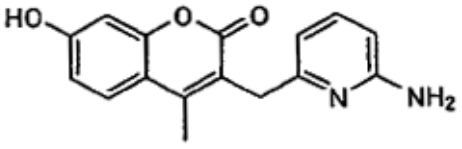
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto 5t-0-10 y 4-fluororesorcinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

RMN ^{1}H (300 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,35 (3H, s), 3,76 (2H, s), 5,74 (2H, s a), 6,19 (1H, s), 6,34 (1H, d, J = 5,72 Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,63 Hz), 6,64 (1H, d, J = 11,83 Hz), 7,75 (1H, d, J = 5,34 Hz), 11,02 (1H, s a).

Compuesto 5d-0-13:

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

[Fórmula química 154]



El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto 5t-0-13 y resorcinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

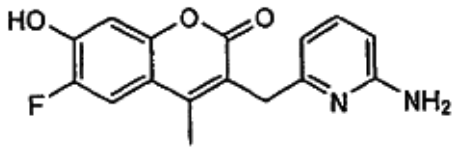
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,42 (3H, s), 3,82 (2H, s), 5,75-5,85 (2H, m), 6,10-6,20 (2H, m), 6,70 (1H, s a), 6,78 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,1 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 283 (M + H).

Compuesto 5d-0-14:

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

[Fórmula química 155]



El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto 5t-0-13 y 4-fluororesorcinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

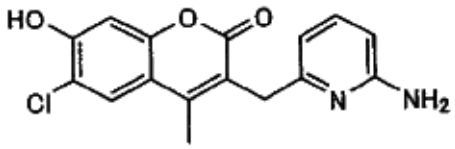
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,38 (3H, s), 3,82 (2H, s), 5,78 (2H, s a), 6,22 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,25 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,23 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,62 (1H, d, J = 11,9 Hz), 11,0 (1H, s a).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 301 (M + H).

Compuesto 5d-0-15:

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

[Fórmula química 156]



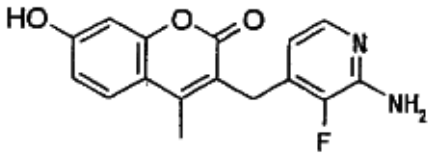
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto 5t-0-13 y 4-clororesorcinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,38 (3H, s), 3,82 (2H, s), 5,80 (2H, s a), 6,24 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,27 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,89 (1H, s), 7,23 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,78 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 317 (M + H).

Compuesto 5d-0-16:

3-(3-Fluoro-2-aminopiridin-4-ilmetil-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



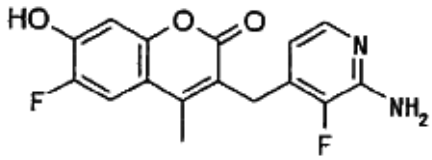
El compuesto del título se sintetizó usando el compuesto 5t-0-16a y resorcinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,37 (3H, s), 3,86 (2H, s), 6,16 (2H, s a), 6,23 (1H, dd, J = 5,1 Hz), 6,91 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,85 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 301 (M + H).

Compuesto 5d-0-17:

3-(3-Fluoro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-hidroxi-6-fluoro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



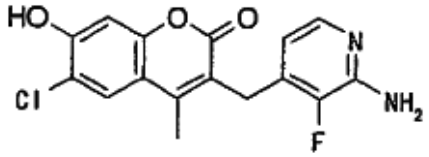
El compuesto del título se sintetizó usando el compuesto 5t-0-16a y 4-fluororesorcinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,36 (3H, s), 3,86 (2H, s), 6,10 (2H, a), 6,23 (1H, dd, J = 5,1 Hz), 6,89 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,57 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,65 (1H, d, J = 12 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 319 (M + H).

Compuesto 5d-0-18:

3-(3-Fluoro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-hidroxi-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



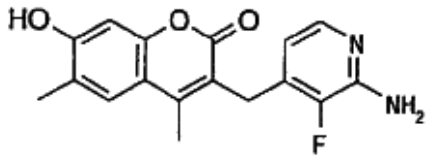
El compuesto del título se sintetizó usando el compuesto 5t-0-16a y 4-clororesorcinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,40 (3H, s), 3,86 (2H, s), 6,36 (1H, dd, J = 5,1 Hz), 6,91 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,85 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 335 (M + H).

Compuesto 5d-0-19:

3-(3-Fluoro-2-aminopiridin-4-ilmetil)-7-hidroxi-6-metil-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



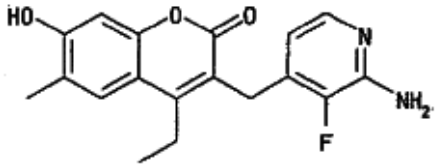
El compuesto del título se sintetizó usando el compuesto 5t-0-16a y 4-metilresorcinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 2,19 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,85 (2H, s), 6,09 (2H, s a), 6,21 (1H, dd, J = 5,1 Hz), 6,71 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 5,1 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 315 (M + H).

Compuesto 5d-0-19Me:

3-(2-Amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4-etil-7-hidroxi-6-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano



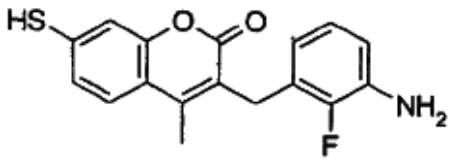
El compuesto del título se sintetizó usando el compuesto 5t-0-16Meb y 4-metilresorcinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 1,06 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,20 (3H, s), 2,79 (2H, q a, J = 7,4 Hz), 3,83 (2H, s), 6,10 (2H, s), 6,20 (1H, t, J = 5,1 Hz), 6,75 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 5,1 Hz), 10,50 (1H, s).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 329 (M + H).

Compuesto 5d-0-4S1:

3-(2-Fluoro-3-aminobencil)-7-mercapto-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano

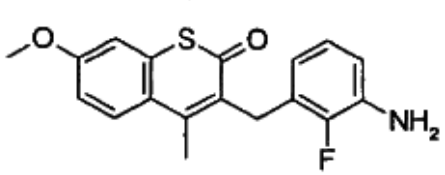


152 mg (1,21 mmoles) de 3-hidroxi-bencenotiol y 153 mg (0,60 mmoles) de éster etílico de ácido 2-(2-fluoro-3-aminobencil)-3-oxobutanoico se añadieron a ácido polifosfórico (6 g), y la mezcla se agitó y se calentó a 70 ºC durante 2,5 horas. Luego se añadió agua a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se filtró. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 50: 1 a 20: 1) dando 12 mg (1 %) del compuesto 5d-0-4S1 como un polvo amarillo pálido.

ESI (EM-CL modo positivo) m/z: 316 (M + H).

Compuesto 5d-7-4S2:

3-(2-Fluoro-3-aminobencil)-7-metiloxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzotiopirano



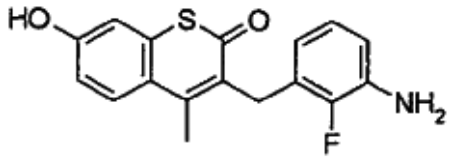
El compuesto del título se sintetizó usando 3-metiloxi-bencenotiol y éster etílico de ácido 2-(2-fluoro-3-aminobencil)-3-oxobutanoico bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-4S1.

RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2,46 (3H, s), 3,70 (2H, s a), 3,88 (3H, s), 4,12 (2H, s), 6,39 (1H, ddd, J = 8,1, 1,3 Hz, J_{HF} = 8,1 Hz), 6,61 (1H, ddd, J = 8,2, 1,4 Hz, J_{HF} = 8,2 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 7,9, 7,9 Hz), 6,91 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 9,1, 2,6 Hz), 7,80 (1H, d, J = 9,1 Hz).

ESI (EM-CL modo positivo) m/z: 330 (M + H).

Compuesto 5d-0-4S2:

3-(2-Fluoro-3-aminobencil)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzotiopirano



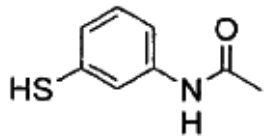
Se disolvieron 13,5 mg (0,041 mmoles) del compuesto 5d-7-4S2 en diclorometano (1 ml), y a la misma se añadieron 410 µl (0,41 mmoles) de una disolución en diclorometano de 1 mol/l de tribromuro de boro. La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Luego se añadió agua a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se separó por filtración dando 7,6 mg (59 %) del compuesto 5d-0-4S2 como un polvo blanco.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,42 (3H, s), 3,95 (2H, s), 5,61 (2H, s a), 6,07 (1H, ddd, J = 7,2, 1,1 Hz, J_{HF} = 7,2 Hz), 6,58 (1H, ddd, J = 8,2, 1,2 Hz, J_{HF} = 8,2 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 8,2, 7,2 Hz), 6,80-6,62 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 9,7 Hz).

ESI (EM-CL modo positivo) m/z: 316 (M + H).

Compuesto 5c-0-53:

N-(3-Mercaptofenil)acetamida



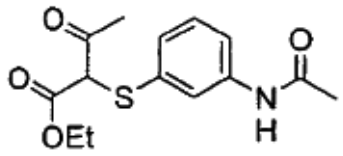
Se disolvieron 3-aminotiofenol (1,0 g, 7,99 mmoles), anhídrido acético (0,83 ml) y trietilamina (1,7 ml) en cloruro de metileno, y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 3: 1) dando el compuesto del título (1,16 g, 87 %).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,18 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,80 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,75 (1H, m), 6,71 (1H, dd, J = 2,3, 8,0 Hz), 3,72 (2H, s a), 2,40 (3H, s).

EM (ESI +) m/z: 167,91 (M + H).

Compuesto 5t-0-53:

Éster etílico de ácido 2-(3-acetoamino-tiofenoxi)-3-oxobutírico



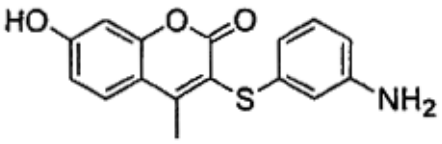
La compuesto 5c-0-53 (600 mg, 3,59 mmoles) y éster etílico de ácido 2-cloro-3-oxobutírico (0,50 ml) se disolvieron en cloruro de metileno (6 ml), y se añadió trietilamina (0,52 ml) lentamente gota a gota a la misma a 0 ºC. La mezcla se elevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 5: 1) dando el compuesto del título (181 mg, 17 %).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 11,8 (1H, s), 7,24 (1H, m), 7,01 (1H, m), 6,87 (2H, m), 4,1 (3H, m), 2,27 (6H, s), 1,18 (3H, m).

EM (ESI +) m/z: 294,99 (M).

Compuesto 5d-0-53:

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



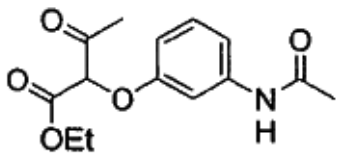
El compuesto 5t-0-53 (163 mg, 0,552 mmoles) y resorcinol (61 mg) se mezclaron con 70 % de ácido sulfúrico (0,5 ml) mientras que se enfriaba sobre hielo, y la mezcla se elevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a agua con hielo, y el sólido obtenido se filtró dando el compuesto del título (149 mg, 90 %).

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,7 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,93 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 2,3, 8,4 Hz), 6,74 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,37 (3H, m), 5,59 (2H, s a), 2,66 (3H, s).

EM (ESI +) m/z: 300,08 (M + H).

Compuesto 5t-0-52:

Éster etílico de ácido 2-(3-acetoaminofenoxi)-3-oxobutírico



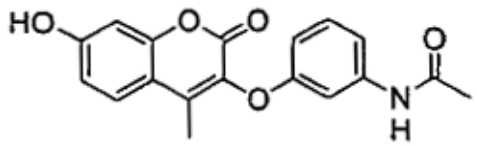
Una disolución de 3-acetilaminofenol (1 g, 6,61 mmoles) en tetrahidrofurano (3,3 ml) se añadió a una mezcla de NaH (264 mg) con tetrahidrofurano (2,6 ml) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se añadieron a la misma tetrametilendiamina (1,0 ml) y éster etílico de ácido 2-cloro-3-oxobutírico (1,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 50: 1) dando el compuesto del título (210 mg, 11 %).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,34 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,21 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 2,3, 8,4 Hz), 5,09 (1H, s), 4,29 (2H, q, J-7,2 Hz), 2,38 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,29 (3H, t, J = 6,9 Hz).

EM (ESI +) m/z: 280,05 (M + H).

Compuesto 5d-0-52P:

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



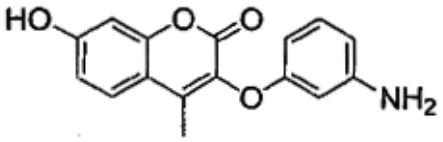
El compuesto del título se sintetizó usando el compuesto 5t-0-52 y resorcinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-53.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,5 (1H, s), 9,91 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (3H, m), 6,89 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 6,79 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,66 (1H, m), 2,29 (3H, s), 1,99 (3H, s).

EM (ESI +) m/z: 326,02 (M + H).

Compuesto 5d-0-52:

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



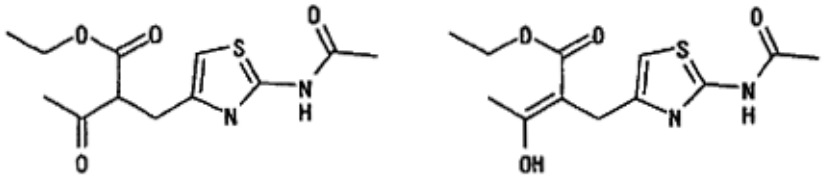
El compuesto del título se sintetizó usando el compuesto 5t-0-52 y resorcinol bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-53.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,61 (1H, m), 6,91 (1H, m), 6,85 (1H, m), 6,74 (1H, m), 6,21 (1H, J = 8,4 Hz), 6,08 (2H, m), 5,12 (2H, s a), 2,26 (3H, s).

EM (ESI +) m/z: 283,97 (M + H).

Compuesto 5t-0-74:

Éster etílico de ácido 2-(2-acetilamino-tiazol-4-ilmetil)-3-oxobutanoico

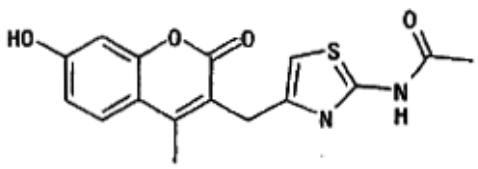


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1c-2, excepto que se usó 2-acetilamino-4-clorometil-tiazol en lugar de 1-bromometil-2-fluoro-3-nitrobenceno.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), $CDCl_3$) δ (ppm): 9,42 (1H, s), 9,60 (1H, s), 4,21-4,14 (2H, m), 3,94 (1H, t, J = 7,4 Hz), 3,19 (2H, q), 2,24 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz).

Compuesto 5d-0-74P:

3-(2-Acetilamino-tiazol-4-ilmetil)-7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopirano

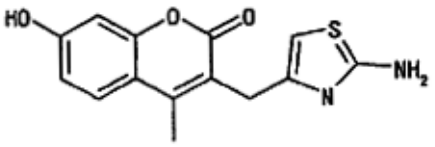


El compuesto del título se sintetizó usando el compuesto 5t-0-74 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12. Se aisló por cromatografía en gel de sílice como una fracción separada del compuesto 5d-0-74.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-3 00), DMSO-d_6) δ (ppm): 11,97 (1H, s), 10,42 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 8,4), 6,80 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,72 (1H, s), 6,70 (1H, d, J = 2,7 Hz), 3,90 (2H, s), 2,38 (3H, s), 2,08 (3H, s).

Compuesto 5d-0-74:

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



El compuesto del título se sintetizó usando el compuesto 5t-0-74 bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5d-0-12. Se aisló por cromatografía en gel de sílice como una fracción separada del compuesto 5d-0-74P.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), $CDCl_3$) δ (ppm): 10,40 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,81 (2H, s), 6,79 (1H, dd, J = 9,3, 2,7 Hz), 6,69 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,04 (1H, s), 3,71 (2H, s), 2,38 (3H, s).

(Procedimiento general 6)

A continuación se explicarán ejemplos de fabricación asociados al Procedimiento general 6 previamente mencionado.

Compuesto 6b-1-4:

Éster 4-bromometil-3-(2-fluoro-3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 157]

Se añadió THF (0,9 ml) a éster 3-(2-fluoro-3-nitrobencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico (compuesto 1g-1-4) (47,6 mg), y la suspensión resultante se agitó a -78 ºC durante 20 minutos dando una disolución marrón oscura. Esta disolución se añadió a 0 ºC a una disolución de N-bromosuccinimida (28 mg) en THF (0,8 ml) (que se había preparado de antemano en un recipiente separado), y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 40 minutos. Esta disolución de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N (0,119 ml) diluido con agua con hielo (20 ml), y luego se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción de la fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice en capa fina (hexano: acetato de etilo = 1: 1) dando el compuesto del título (24,3 mg).

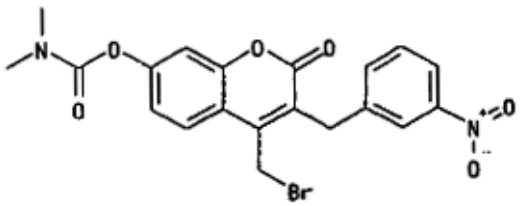
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3,04 (3H, s), 3,13 (3H, s), 4,15 (2H, s), 4,62 (2H, s), 7,11-7,35 (3H, m), 7,62-7,76 (1H, m), 7,65 (1H, ddd, J = 9,0, 8,2, 1,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,92 (1H, ddd, J = 9,0, 8,2, 1,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 479 (M), 481 (M + 2H).

Compuesto 6b-1-1:

Éster 4-bromometil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 158]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 6b-1-4, excepto que se usó el compuesto 1g-1-1 en lugar del compuesto 1g-1-4.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,94 (3H, s), 3,07 (3H, s), 4,20 (2H, s), 5,07 (2H, s), 7,25 (1H, dd, J = 8,7, 2,3

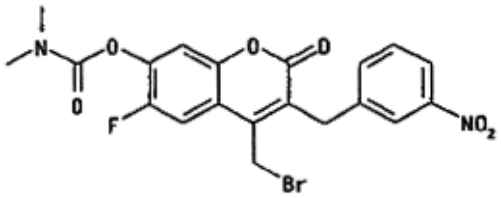
Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,58 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,77 (1H, d a, J = 8,1 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,05-8,13 (1H, m), 8,22 (1H, t, J = 1,9 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 502 (M + acetonitrilo), 504 (M + acetonitrilo + 2H).

Compuesto 6b-1-2:

Éster 4-bromometil-6-fluoro-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 159]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 6b-1-4, excepto que se usó el compuesto 1g-1-2 en lugar del compuesto 1g-1-4.

RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3,05 (3H, s), 3,15 (3H, s), 4,18 (2H, s), 4,50 (2H, s), 7,45-7,55 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,05-8,20 (2H, m).

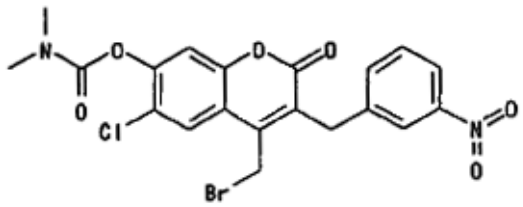
Uno de los picos de protones del anillo de benceno se solapó con el pico de $CDCl_3$.

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 479 (M), 481 (M + 2H).

Compuesto 6b-1-3:

Éster 6-cloro-4-bromometil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 160]



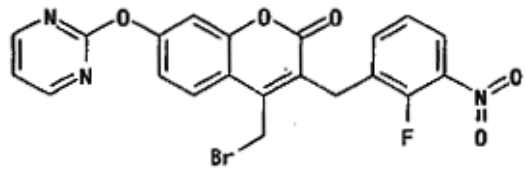
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 6b-1-4, excepto que se usó el compuesto 1g-1-3 en lugar del compuesto 1g-1-4.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8,22 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,95 (s, 3H). EM-ESI m/z: 497 (M + H).

Compuesto 6b-2-4:

4-Bromometil-3-(2-fluoro-3-nitrobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Fórmula química 161]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 6b-1-4, excepto que se usó el compuesto 1g-2-4 en lugar del compuesto 1g-1-4.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8,70 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,05-8,00 (m, 2H), 7,63 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,40-7,30 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 4,16 (s, 2H).

EM-ESI m/z: 486 (M + H).

Compuesto 6c-1-4:

Éster 4-fluorometil-3-(2-fluoro-3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 162]

Se añadió acetonitrilo (1,0 ml) a éster 4-bromometil-3-(2-fluoro-3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico (compuesto 6b-1-4) (24,0 mg), y se añadieron fluoruro de potasio (3,1 mg) y 18-corona-6 (13,2 mg) a la suspensión resultante mientras que se agitaba a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 ºC durante 4 horas, luego se añadieron fluoruro de potasio (3,1 mg) y 18-corona-6 (13,2 mg) a la disolución de reacción, y la mezcla se agitó adicionalmente a 60 ºC durante 1,5 horas. Esta disolución de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N (0,110 ml) diluido con agua con hielo (20 ml), y luego se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción de la fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice en capa fina (hexano: acetato de etilo = 1 : 1) dando el compuesto del título (14,7 mg).

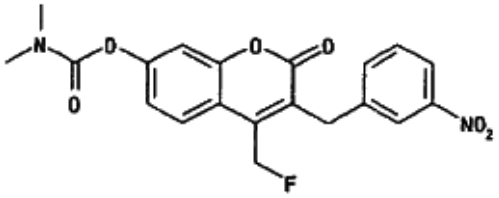
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3,03 (3H, s), 3,13 (3H, s), 4,17 (2H, s), 5,75 (2H, d, J = 46,8 Hz), 7,11-7,20 (2H, m), 7,22 (1H, td, J = 8,2, 1,3 Hz), 7,70 (1H, td, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,78 (1H, dt, J = 7,4, 1,8 Hz), 7,92 (1H, ddd, J = 8,2, 6,8, 1,4 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 419 (M + H).

Compuesto 6c-1-1:

Éster 4-fluorometil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 163]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 6c-1-4, excepto que se usó el compuesto 6b-1-1 en lugar del compuesto 6b-1-4.

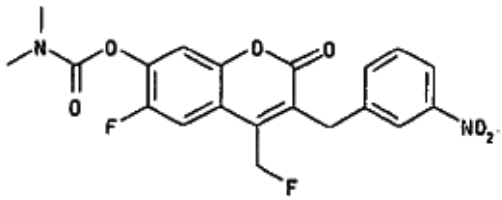
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,93 (3H, s), 3,07 (3H, s), 4,07 (2H, s a), 5,88 (2H, d, J = 46,3 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,58 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 8,1, 1,8 Hz), 8,02-8,12 (1H, m), 8,15 (1H, t, J = 1,8 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 401 (M + H).

Compuesto 6c-1-2:

Éster 6-fluoro-4-fluorometil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 164]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 6c-1-4, excepto que se usó el compuesto 6b-1-2 en lugar del compuesto 6b-1-4.

RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3,05 (3H, s), 3,15 (3H, s), 4,21 (2H, s a), 5,65 (2H, d, J = 46,8 Hz), 7,45-7,65 (3H, m), 8,05-8,18 (2H, m).

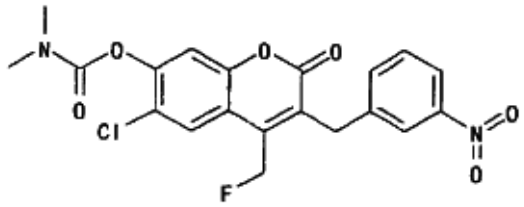
Uno de los picos de protones del anillo de benceno se solapó con el pico de $CDCl_3$.

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 419 (M + H).

Compuesto 6c-1-3:

Éster 6-cloro-4-fluorometil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 165]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 6c-1-4, excepto que se usó el compuesto 6b-1-3 en lugar del compuesto 6b-1-4.

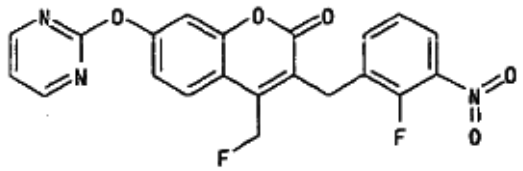
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8,12 (s, 1H), 8,09 (s + d, 2H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,95 (d, J = 46,0 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,95 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 43 5 (M + H).

Compuesto 6c-2-4:

4-Fluorometil-3-(2-fluoro-3-nitrobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Fórmula química 166]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 6c-1-4, excepto que se usó el compuesto 6b-2-4 en lugar del compuesto 6b-1-4.

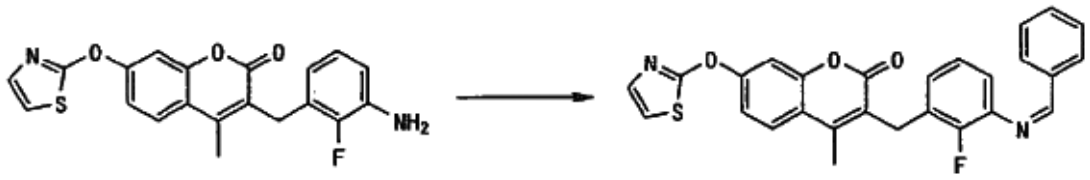
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8,68 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,62 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,35-7,29 (m, 3H), 5,91 (d, J = 46,2 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H).

EM-ESI m/z: 426 (M + H).

Compuesto 6a-3-4-1P:

3-(2-Fluoro-3-{[1-fenil-met-(Z)-iliden]-amino}-bencil-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Fórmula química 167]



Se añadió metanol (4,0 ml) a 3-(3-amino-2-fluorobencil)-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 1h-3-4) (200 mg), y a la suspensión resultante se añadió benzaldehído (0,053 ml) mientras que se agitaba a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a reflujo durante 3 horas. Entonces, la disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (amino gel) (diclorometano) dando el compuesto del título (233 mg).

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 4,04 (2H, s), 6,92-7,20 (3H, m), 7,31-7,40 (4H, m), 7,45-7,60 (4H, m), 7,91-

8,00 (3H, m), 8,66 (1H, s).

El pico de CH_3 se solapó con el pico de DMSO.

Compuesto 6b-3-4-1P:

4-Bromometil-3-(2-fluoro-3-{[fenil-met-(Z)-iliden]-amino}-bencil)-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Fórmula química 168]

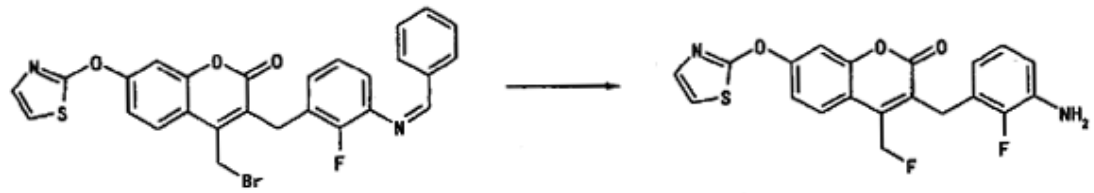
Se añadió THF (4,5 ml) a 3-(2-fluoro-3-{[1-fenil-met-(Z)-iliden]-amino}-bencil)-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 6a-3-4-1P) (226 mg), y la disolución mixta se agitó a -78 ºC durante 20 minutos, y adicionalmente se agitó a 0 ºC durante 1 hora dando una disolución marrón oscura. Esta disolución se añadió durante 10 minutos a una disolución de N-bromosuccinimida (178 mg) en THF (3,0 ml) (que se había preparado de antemano en un recipiente separado), y la mezcla se agitó adicionalmente a 0 ºC durante 1 hora. La disolución de reacción se añadió a agua (5 ml) para completar la reacción, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción de la fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se destiló luego a presión reducida, y se obtuvo un residuo (320 mg) que contenía el compuesto del título.

Un pico del grupo bromometilo se observó a aproximadamente δ 4,9 (ppm) en RMN ^{1}H (270 MHz, CD_3OD).

Compuesto 6c-3-4-1P:

4-Fluorometil-3-(2-fluoro-3-aminobencil)-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano

[Fórmula química 169]



Se añadió THF (5,0 ml) al residuo (315 mg) que contiene 4-bromometil-3-(2-fluoro-3-{[1-fenil-met-(Z)-iliden]-amino}-bencil)-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 6b-3-4-1P) obtenido en la reacción previa. Se añadieron fluoruro de potasio (84,0 mg) y 18-corona-6 (381 mg) a la suspensión resultante mientras que se agitaba a temperatura ambiente, y la suspensión se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente se añadieron acetato de etilo y agua a la misma, y la mezcla se extrajo. El líquido de extracción de la fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida, se añadieron acetato de etilo (3,0 ml) y ácido clorhídrico 1 N (3,0 ml) al residuo resultante, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se añadieron acetato de etilo e hidrogenocarbonato de sodio saturado, y la mezcla se extrajo. El líquido de extracción de la fase orgánica resultante se lavó con solución salina saturada, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4: 1 a 1: 1) dando una mezcla (20,6 mg) que contenía el compuesto del título.

Un pico del grupo fluorometilo se observó a aproximadamente δ 5,5 (ppm) en RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$).

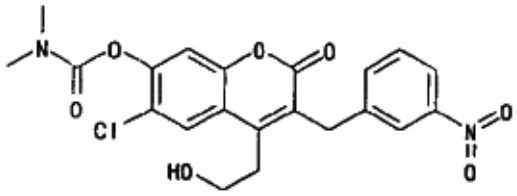
(Procedimiento general 7)

A continuación se explicarán ejemplos de fabricación asociados al Procedimiento general 7 previamente mencionado.

Compuesto 7c-1-3OH:

Éster 6-cloro-4-(2-hidroxietil)-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 170]



Se añadió LiHMDS (57,5 ml, 1,0 M en THF) bajo atmósfera de nitrógeno a -78 ºC a una suspensión de éster 6-cloro-4-metil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico (compuesto 1g-1-3) (20,0 g, 48,0 mmoles) en THF anhidro (250 ml), y la mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 30 minutos y a 0 ºC durante 30 minutos. Luego se añadió paraformaldehído (2,88 g, 96,0 mmoles) a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió luego en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Un sólido bruto se obtuvo por concentración a vacío, y se lavó con acetato de etilo dando el compuesto del título (18,5 g, 86 %) como un polvo blanco.

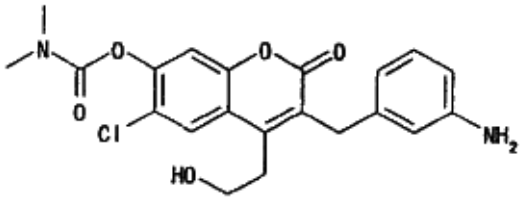
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8,10 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,91 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,63 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,95 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 447 (M + H).

Compuesto 7d-1-3OH:

Éster 6-cloro-4-(2-hidroxietil)-3-(3-aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 171]



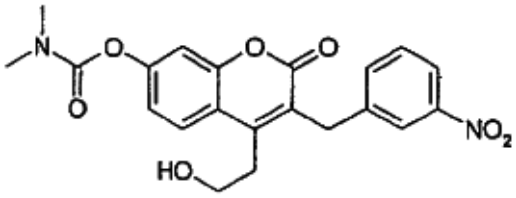
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 7c-1-3OH en lugar del compuesto 1g-1-5.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8,04 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,90 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,36 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,88 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,60 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,04 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 417 (M + H).

Compuesto 7c-1-1OH:

Éster 4-(2-hidroxietil)-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



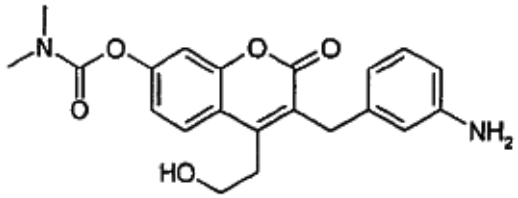
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 7c-1-3OH, excepto que se usó el compuesto 1g-1-1 en lugar del compuesto 1g-1-3.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,13 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,06 (dd, 1H, J = 8,1, 1,4 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,20 (dd, 1H, J = 8,7, 2,5 Hz), 4,91 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 4,15 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,95 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 413 (M + H).

Compuesto 7d-1-1OH:

Éster 4-(2-hidroxietil)-3-(3-aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 7c-1-1OH en lugar del compuesto 1g-1-5.

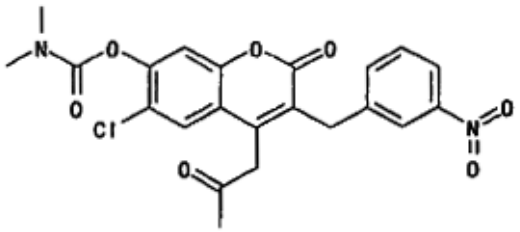
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,62 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,25-7,00 (m, 3H), 6,70-6,42 (m, 3H), 4,00 (s, 2H), 3,71 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 3,20-3,10 (s + t, 5H), 3,03 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 383 (M + H).

Compuesto 7f-1-3CO:

Éster 6-cloro-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-4-(2-oxopropil)-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 172]



Se añadió LiHMDS (11,5 ml, 1,0 M en THF) bajo atmósfera de nitrógeno a -78 ºC a una suspensión de éster 6-cloro-4-metil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico (compuesto 1g-1-3) (4,0 g, 9,60 mmoles) en THF anhidro (100 ml), y la mezcla se agitó a -78 ºC durante 30 minutos y a 0 ºC durante 30 minutos. Luego se añadió a la misma cloruro de acetilo (1,36 ml, 19,2 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió luego en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Se obtuvo un sólido bruto por concentración a vacío, y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1: 3) dando el compuesto del título (1,28 g, 29 %) como un polvo blanco.

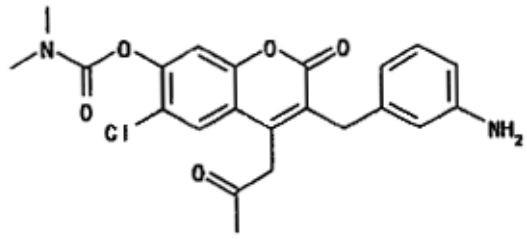
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 459 (M + H).

Compuesto 7 g-1-3CO:

Éster 6-cloro-3-(3-aminobencil)-2-oxo-4-(2-oxopropil)-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 173]



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó el compuesto 7f-1-3CO en lugar del compuesto 1g-1-5.

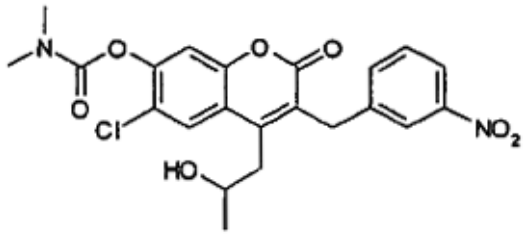
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 7,89 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,88 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,37-6,32 (m, 3H), 5,76 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 429 (M + H).

Compuesto 7c-1-3MeOH:

Éster 6-cloro-4-(2-hidroxipropil)-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

[Fórmula química 174]



Se añadió borohidruro de sodio (49 mg, 1,30 mmoles) a una disolución de éster 6-cloro-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-4-(2-oxopropil)-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico (compuesto 7f-1-3CO) (300 mg, 0,65 mmoles) en THF anhidro (5,0 ml), y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió luego en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y el compuesto del título (280 mg, 93 %) se obtuvo como un polvo amarillo pálido.

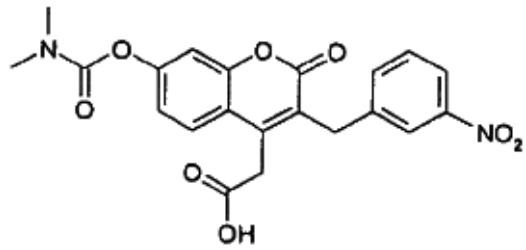
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 8,12-8,05 (m, 3H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 4,88 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,23 (d, J = 5,5 Hz, 3H).

EM-ESI m/z: 461 (M + H).

Compuesto 7f-1-1COOH:

Ácido {3-(3-nitrobencil)-7-dimetilcarbamoiloxi-2-oxo-2H-1-benzopiran-4-il}acético

[Fórmula química 175]



El compuesto éster 4-(2-hidroxietil)-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico (compuesto 7c-1-1OH) se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 7c-1-3OH, excepto que se usó el compuesto 1g-1-1 en lugar del compuesto 1g-1-3.

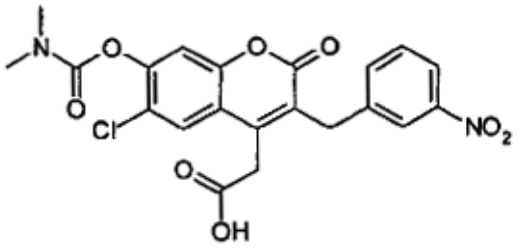
Se añadió reactivo de Jones (3,2 ml, 2,67 M, 8,58 mmoles) a 0 ºC a una disolución del compuesto 7c-1-1OH (1,18 g, 2,86 mmoles) en acetona (25 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió lentamente 2-propanol a la mezcla de reacción hasta que desapareció el color rojo, y se vertió luego en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El compuesto del título (865 mg, 71 %) se obtuvo por concentración a vacío como un polvo amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 427 (M + H).

Compuesto 7f-1-3COOH:

Ácido (3-(3-nitrobencil)-6-cloro-7-dimetilcarbamoiloxi-2-oxo-2H-1-benzopiran-4-il)acético



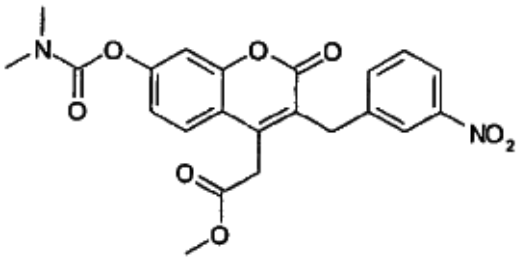
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 7i-1-1COOH, excepto que se usó el compuesto 7c-1-3OH en lugar del compuesto 7c-1-1OH.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,71 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,57 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,50 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,95 (s, 3H). EM-ESI m/z: 461 (M + H).

Compuesto 7f-1-1COOMe:

Éster metílico de ácido {3-(3-nitrobencil)-7-dimetilcarbamoiloxi-2-oxo-2H-1-benzopiran-4-il}acético

[Fórmula química 176]



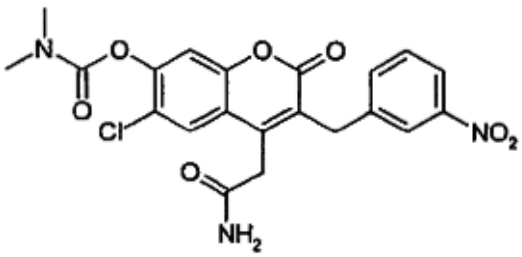
Se añadió trimetilsilildiazometano (0,82 ml, 2,0 M en hexano) a una disolución de ácido {3-(3-nitrobencil)-7-dimetilcarbamoiloxi-2-oxo-2H-1-benzopiran-4-il}acético (compuesto 7f-1-1COOH) (350 mg, 0,82 mmoles) en metanol (5,0 ml)/diclorometano (8,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió ácido acético (2,0 ml) a la mezcla de reacción, y el compuesto del título (338 mg, 94 %) se obtuvo por concentración a vacío como un polvo amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (ppm): 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,6 Hz, 1M, 7,22 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,93 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 441 (M + H).

Compuesto 7f-1-3CONH2:

Éster 3-(3-nitrobencil)-4-carbamoilmetil-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



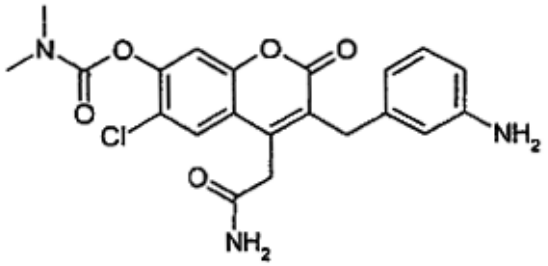
Se añadieron HODhbt (78 mg, 0,50 mmoles) y WSC (91 mg, 0,50 mmoles) a una disolución del compuesto 7f-1-3COOH (185 mg, 0,40 mmoles) en DMF (4,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió NH_3 (0,33 M en THF, 6,1 ml, 2,00 mmoles) gota a gota a la mezcla de reacción, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante un día y una noche. Luego se añadió agua a la mezcla de reacción, y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró a presión reducida dando el compuesto del título (170 mg, 93 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,19 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76-7,70 (m, 2H), 7,57 (t, 1H, J = 8,1

Hz), 7,52 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,95 (s, 3H). EM-ESI m/z: 460 (M + H).

Compuesto 7g-1-3CONH2:

Éster 3-(3-aminobencil)-4-carbamoilmetil-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



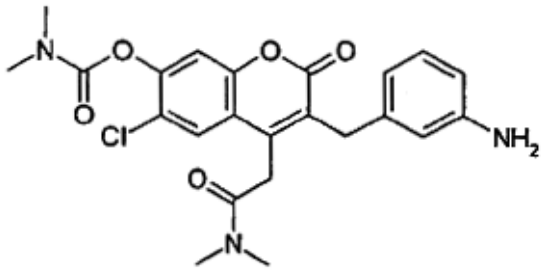
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 4a-0-4, excepto que se usó el compuesto 7f1-3CONH2 en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,00 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,90 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,36 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,95 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 430 (M + H).

Compuesto 7g-1-3CONMe2:

Éster 3-(3-aminobencil)-4-dimetilcarbamoilmetil-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



El compuesto éster 3-(3-nitrobencil)-4-dimetilcarbamoilmetil-6-cloro-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico (compuesto 7f1-3CONMe2) se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 7f-1-3CONH2, excepto que se usó dimetilamina en lugar de amoniaco.

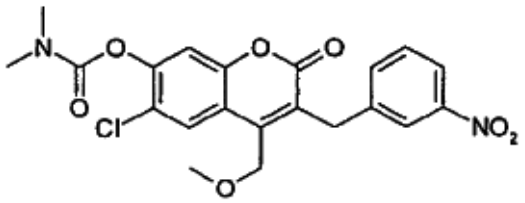
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 4a-0-4, excepto que se usó el compuesto 7f-1-3CONMe2 en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,84 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,37-6,33 (m, 3H), 4,93 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,95 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 458 (M + H).

Compuesto 7c-1-3OMe:

Éster 6-cloro-4-metoximetil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



Se añadió carbonato de potasio (279 mg, 2,01 mmoles) a una disolución de éster 6-cloro-4-bromometil-3-(3-nitrobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico (compuesto 6b-1-3) (500 mg, 1,01 mmoles) en THF (7,5 ml)/metanol (5,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió luego en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se destiló por concentración a presión reducida, y el residuo

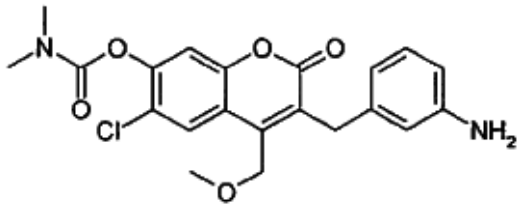
resultante se purificó por cromatografía en columna dando el compuesto del título (40 mg, 10 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,14 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,47 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,27 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,00 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 447 (M + H).

Compuesto 7d-1-3OMe:

Éster 6-cloro-4-metoximetil-3-(3-aminobencil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 4a-0-4, excepto que se usó el compuesto 7c-1-3OMe en lugar del compuesto 1e-0-4.

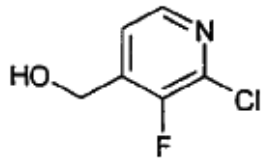
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,00 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,90 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,38-6,34 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,95 (s, 3H).

(Procedimiento general 8)

A continuación se explicarán ejemplos de fabricación asociados al Procedimiento general 8 previamente mencionado.

Compuesto 8c-1:

(2-Cloro-3-fluoropiridin-4-il)-metanol

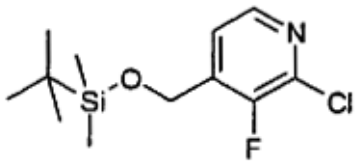


Se añadió 2-cloro-3-fluoropiridina (1,51 ml, 14,9 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno a -78 ºC a una mezcla de diisopropilamida de litio 2,0 M (en THF) (7,44 ml, 14,9 mmoles) y THF (24 ml), y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 2 horas. Se añadió DMF (11,4 ml, 149 mmoles) a la mezcla, y la mezcla obtenida se agitó a 0 ºC durante 2 horas adicionales. Luego se añadió a la misma borohidruro de sodio (731 mg, 19,3 mmoles), y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 hora. Luego se añadió agua a la disolución de reacción, que luego se extrajo con acetato de etilo. La disolución se lavó con HCl 1 N, disolución de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice dando el compuesto del título (1,4 g, 58 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 4,65 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,70 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 4,6 Hz), 8,27 (1H, d, J = 4,6 Hz). ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 162 (M + H).

Compuesto 8c-2:

4-(terc-Butildimetilsililoximetil)-2-cloro-3-fluoropiridina



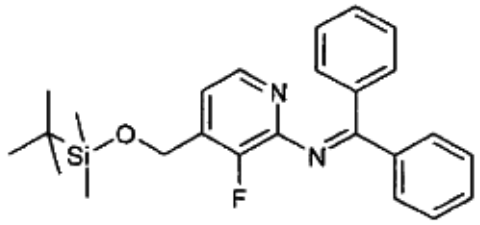
Una mezcla de (2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-metanol (200 mg, 1,24 mmoles), imidazol (253 mg, 3,72 mmoles) y terc-butildimetilclorosilano (373 mg, 2,48 mmoles) en DMF se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se añadió cloruro de metileno a la disolución de reacción, y la disolución se lavó con solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice dando el compuesto del título (319 mg, 93 %).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 0,12 (6H, s), 0,86 (9H, s), 4,87 (2H, s), 7,51 (1H, dd, J = 4,9 Hz), 8,30 (1H, d, J = 4,9 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 276 (M + H).

Compuesto 8c-3:

Benzhidriliden-[4-(terc-butildimetilsililoximetil)-3-fluoropiridin-2-il]-amina

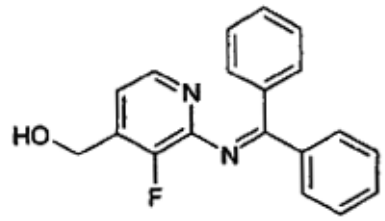


Una mezcla de 4-(terc-butildimetilsililoximetil)-2-cloro-3-fluoropiridina (30 mg, 108 µmoles), benzofenonaimina (14 µl, 84 µmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (7,7 mg, 8,4 µmoles), (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (15,7 mg, 25,3 µmoles) y terc-butóxido de sodio (10,4 mg, 108 µmoles) en tolueno (0,5 ml) se agitó a 60 ºC durante la noche. Luego se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, y la disolución se lavó con disolución de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice dando el compuesto del título (27 mg, 60 %).

RMN ^{1}H (CD_3OD, 270 MHz) δ (ppm): 0,00 (6H, s), 0,86 (9H, s), 4,60 (2H, s), 5,42 (1H, s), 7,00-7,80 (11H, m), 7,97 (1H, d, J = 5,1 Hz). ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 421 (M + H).

Compuesto 8c-4:

[2-(Benzhidriliden-amino)-3-fluoropiridin-4-il]-metanol



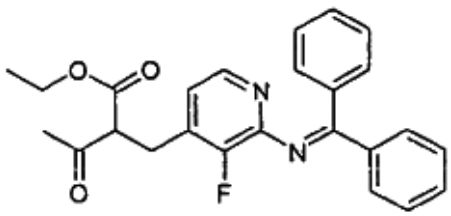
Una mezcla de benzhidriliden-[4-(terc-butildimetilsililoximetil)-3-fluoropiridin-2-il]-amina (14 mg, 32 µmoles) y fluoruro de tetrabutilamonio (1 mol/l en THF) (65 µl, 65 µmoles) en THF (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, y la disolución se lavó con disolución de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice dando el compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 4,47 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,47 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,04-7,20 (3H, m), 7,25-7,40 (3H, m), 7,45-7,75 (5H, m), 8,04 (1H, d, J = 5,0 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 307 (M + H).

Compuesto 5t-0-16a:

Éster etílico de ácido 2-[2-(benzhidriliden-amino)-3-fluoropiridin-4-ilmetil]-3-oxobutanoico



Una mezcla de [2-(benzhidriliden-amino)-3-fluoropiridin-4-il]-metanol (compuesto 8c-4) (5 g, 16,3 mmoles), cloruro de metanosulfonilo (1,52 ml, 19,6 mmoles) y terc-butóxido de litio (en THF) (18 ml, 18 mmoles) en THF (40 ml) se agitó a 0 ºC durante 1 hora. La mezcla se añadió a una disolución de éster etílico de ácido acetoacético (4,16

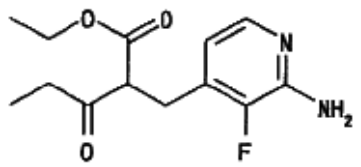
ml, 32,7 mmoles), terc-butóxido de litio (en THF) (19,6 ml, 19,6 mmoles) y NaI (2,5 g, 16,3 mmoles) en THF (18 ml). La disolución se agitó a 50 ºC durante 3 horas, a la misma se añadieron LiOH 0,2 N (en agua) y acetato de etilo, y la disolución se lavó con LiOH 0,2 N (en agua) y solución salina saturada. Después de secarse sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se destiló a presión reducida dando el compuesto del título (6,98 g, cuant.).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 1,10 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,13 (3H, s), 2,90-3,05 (2H, m), 3,94 (1H, t, J = 7,7 Hz), 4,05 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 4,3 Hz), 7,05-7,15 (2H, m), 7,30-7,75 (8H, m), 7,93 (1H, d, J = 4,3 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 419 (M + H).

Compuesto 5t-0-16Meb:

Éster etílico de ácido 2-(2-amino-3-fluoropiridin-4-ilmetil)-3-oxopentanoico



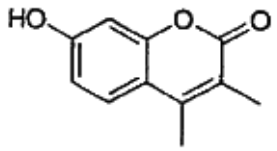
El compuesto del título se sintetizó realizando la reacción bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 5t-0-16a, excepto que se usó acetato de etilpropionilo en lugar de éster etílico de ácido acetoacético, y luego realizando desprotección usando HCl 3 N.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (ppm): 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,11 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,50-2,61 (2H, m), 2,94-3,02 (2H, m), 3,98-4,12 (3H, m), 6,10 (2H, s), 6,39 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,61 (1H, d, J = 5,1 Hz).

ESI (EM/CL modo positivo) m/z: 269 (M + H).

Compuesto 5d-0-Me:

7-Hidroxi-3,4-dimetil-2-oxo-2H-1-benzopirano



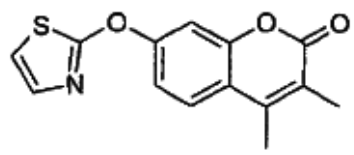
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1e-0-4, excepto que se usó 2-metilacetoacetato de etilo en lugar del compuesto 1c-2.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,36 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,79 (dd, 1H, J = 8,7, 2,5 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 2,34 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 191 (M + H).

Compuesto 1h-3-Me:

3,4-Dimetil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



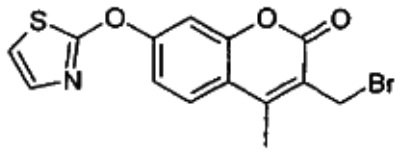
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-3-3, excepto que se usó 7-hidroxi-3,4-dimetil-2-oxo-2H-1-benzopirano (compuesto 5d-0-Me) en lugar del compuesto 1e-0-3.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,89 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,36-7,32 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 274 (M + H).

Compuesto 1h-3-CH2Br:

3-Bromometil-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



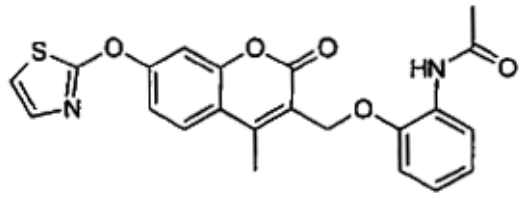
Se añadieron N-bromosuccinimida (1,17 g, 6,59 mmoles) y AIBN (45 mg, 0,27 mmoles) a una disolución de compuesto 1h-3-Me (1,50 g, 5,49 mmoles) en tetracloruro de carbono (80 ml), y la mezcla se agitó a 75 ºC durante 2 horas. El disolvente se destiló por concentración a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1: 2) dando el compuesto del título (1,25 g, 65 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,99 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,38 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,54 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 354 (M + H).

Compuesto 1h-3-57P:

N-(2-(4-Metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-ilmetoxi)fenil)acetamida



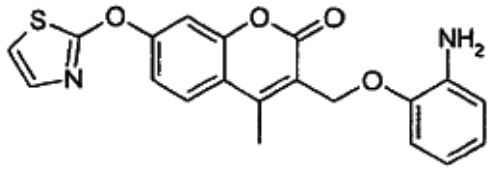
Se añadieron o-acetamidofenol (118 mg, 0,78 mmoles) y carbonato de potasio (118 mg, 0,85 mmoles) a una disolución del compuesto 1h-3-CH2Br (250 mg, 0,71 mmoles) en THF (5,0 ml), y la mezcla se agitó a 40 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió luego en agua, y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró a presión reducida dando un producto bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1: 2) dando el compuesto del título (100 mg, 33 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,97 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 8,9, 2,5 Hz), 7,37 (s, 2H), 7,25 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 6,95 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 5,10 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 423 (M + H).

Compuesto 1h-3-57:

3-(2-Aminofenoximetil)-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



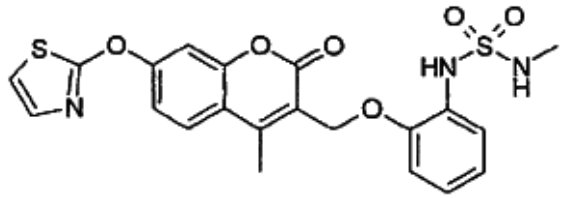
Se añadió ácido sulfúrico concentrado a una disolución del compuesto 1h-3-57P (85 mg, 0,20 mmoles) en etanol (3,0 ml), THF (3,0 ml) y agua (0,5 ml), y la mezcla se agitó a 75 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se neutralizó luego con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró a presión reducida dando un producto bruto. El residuo se purificó por EM-CL preparativa dando el compuesto del título (30 mg, 39 %) como un sólido amarillo pálido.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,99 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,52 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 3H), 6,96 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,52 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 5,02 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 2,55 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 381 (M + H).

Compuesto 1j-3-57-2:

3-(2-(Metilaminosulfonil)aminofenoximetil)-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



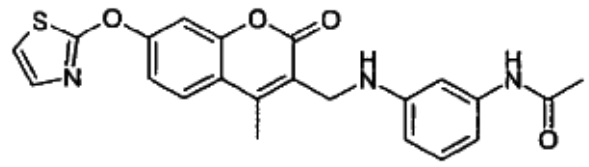
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-57 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,41 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,39 (m, 4H), 7,22 (dd, 1H, J = 8,2, 1,2 Hz), 7,10 (m, 2H), 6,94 (td, 1H, J = 7,7, 1,3 Hz), 5,08 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,9 Hz).

EM-ESI m/z: 474 (M + H).

Compuesto 1h-3-58P:

N-(3-((4-Metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-ilmetil)amino)fenil)acetamida



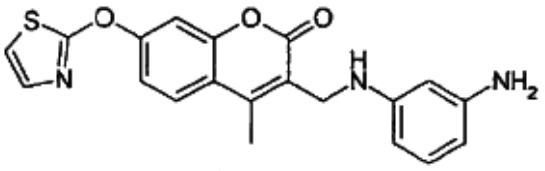
Se añadieron m-acetilaminoanilina (118 mg, 0,78 mmoles) y carbonato de potasio (118 mg, 0,85 mmoles) a una disolución de compuesto 1h-3-CH2Br (250 mg, 0,71 mmoles) en THF (5,0 ml), y la mezcla se agitó a 75 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió luego en agua, y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró a presión reducida dando un producto bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 1: 2) dando el compuesto del título (110 mg, 37 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,68 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,39-7,34 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,97 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,33 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,72 (t, 1H, J = 4,9 Hz), 4,12 (d, 2H, J = 4,9 Hz), 2,51 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 422 (M + H).

Compuesto 1h-3-58:

3-((3-Aminofenilamino)metil)-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



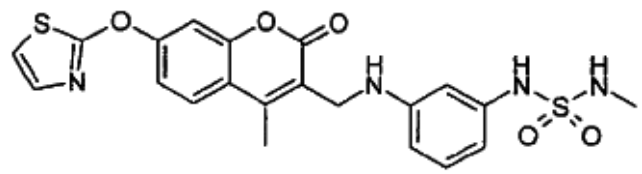
Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) a una disolución del compuesto 1h-3-58P (92 mg, 0,218 mmoles) en etanol (4,0 ml), THF (4,0 ml) y agua (1,0 ml), y la mezcla se agitó a 75 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó luego con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró a presión reducida dando un producto bruto. El residuo se purificó por EM-CL preparativa dando el compuesto del título (38 mg, 46 %) como un sólido amarillo pálido.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,94 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,38-7,34 (m, 3H), 6,73 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 5,88-5,84 (m, 3H), 5,29 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 4,74 (s, 2H), 4,08 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 2,50 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 380 (M + H).

Compuesto 1j-3-58-2:

3-((3-(Metilaminosulfonil)aminofenilamino)metil)-4-metil-7-(tiazol-2-iloxi)-2-oxo-2H-1-benzopirano



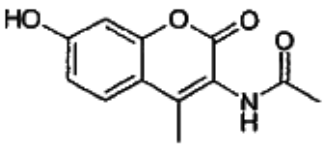
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-2, excepto que se usó el compuesto 1h-3-58 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,40 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,38-7,35 (m, 3H), 7,11 (q, 1H, J = 4,9 Hz), 6,98 (5, 1H, J = 7,9 Hz), 6,48-6,42 (m, 2H), 6,33 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 5,71 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 4,12 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 2,51 (s, 3H), 2,45 (d, 3 H, J = 4,8 Hz).

EM-ESI m/z: 473 (M + H).

Compuesto 1e-0-NAc:

N-(7-Hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il)acetamida



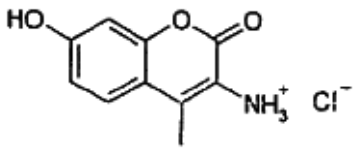
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1e-0-4, excepto que se usó éster etílico de ácido 2-acetilamino-3-oxobutírico (que se conoce en la bibliografía) en lugar del compuesto 1c-2.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,52 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,84 (dd, 1H, J = 8,5, 2,2 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 234 (M + H).

Compuesto 1e-0-NH2:

Cloruro de 7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-ilamonio



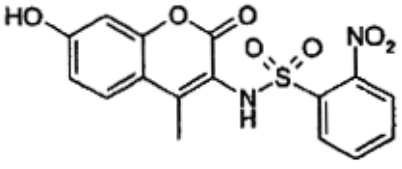
Una disolución 5 a 6 N de clorhidrato de isopropanol (3,0 ml) se añadió a una disolución del compuesto 1e-0-NAc (600 mg, 2,57 mmoles) en THF (6,0 ml) y agua (0,6 ml), y la mezcla se agitó a 80 ºC durante un día y una noche. Entonces, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida a 1/3 volumen. El sólido precipitado se filtró dando el compuesto del título (510 mg, 87 %) como un sólido naranja débil.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,41 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,78 (dd, 1H, J = 8,7, 2,5 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,69 (s a, 3H), 2,19 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 192 (M - HCl + H).

Compuesto 1e-0-60:

N-(7-Hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il)-2-nitrobencenosulfonamida



Se añadieron piridina (0,18 ml, 2,20 mmoles) y cloruro de o-nitrobencenosulfonilo (487 mg, 2,20 mmoles) a

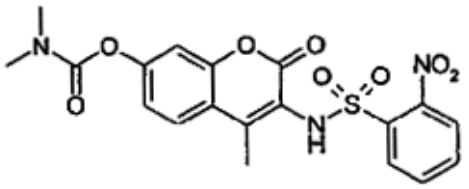
una disolución del compuesto 1e-0-NH2 (250 mg, 1,10 mmoles) en THF (5,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día y una noche. Luego se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo, y el extracto orgánico se lavó con agua y solución salina saturada. Después de secarse sobre sulfato de magnesio se concentró a presión reducida dando un producto bruto, que luego se purificó por cromatografía en columna dando el compuesto del título (268 mg, 65 %) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,66 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,94-7,83 (m, 3H), 7,67 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,86 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 2,38 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 377 (M + H).

Compuesto 1g-1-60:

Éster 3-(2-nitrobencenosulfonilamino)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



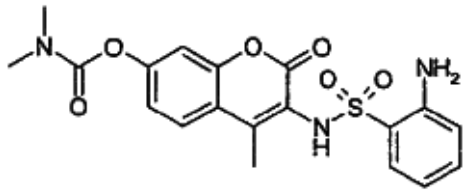
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 1e-0-60 en lugar del compuesto 1e-0-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,09 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 4H), 7,26-7,20 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 448 (M + H).

Compuesto 1h-1-60:

Éster 3-(2-aminobencenosulfonilamino)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



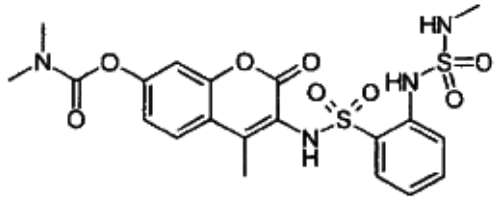
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 4a-0-4, excepto que se usó el compuesto 1g-1-60 en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,78 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,27-7,16 (m, 3H), 6,77 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,52 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 3,06 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 418 (M + H).

Compuesto 1j-1-60-2:

Éster 3-(2-(metilaminosulfonil)aminobencenosulfonilamino)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



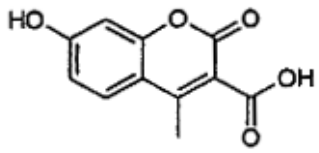
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-5-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-60 en lugar del compuesto 1h-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,18 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,62 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,60-6,55 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,47 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,40 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 511 (M + H).

Compuesto 5d-0-CO2H:

Ácido 7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiranil-3-carboxílico



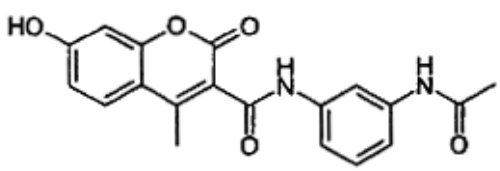
Se añadieron piridina (0,1 ml) y una disolución acuosa 1 N de hidróxido sódico (20 ml) a 7-hidroxi-4-metil-3-carbonitrilo-2-oxo-2H-1-benzopirano (1,0 g, 4,97 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día y una noche. Se añadieron agua y una disolución acuosa 6 N de ácido clorhídrico a la mezcla de reacción (a pH 2), y el precipitado depositado se filtró. Luego se lavó con metanol dando el compuesto del título (577 mg, 53 %).

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,74 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,75 (s, 1H), 2,41 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 221 (M + H).

Compuesto 5d-0-56P:

(3-Acetilaminofenil)amida de ácido 7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiranil-3-carboxílico



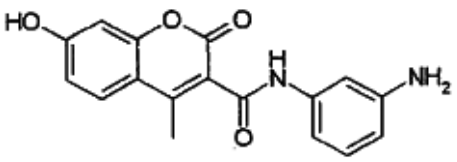
Se añadieron HOBt (221 mg, 1,64 mmoles) y WSC (313 mg, 1,64 mmoles) a una disolución del compuesto 5d-0-CO2H (300 mg, 1,36 mmoles) en DMF (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se añadió 3-aminoacetamida (225 mg, 1,50 mmoles) a la mezcla de reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Luego se añadió agua a la mezcla de reacción, y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró a presión reducida dando el compuesto del título (217 mg, 45 %) como un sólido amarillo pálido.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,73 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,34 (m, 2H), 7,24 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,88 (m, 2H), 6,77 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 2,39 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 353 (M + H).

Compuesto 5d-0-56:

(3-Aminofenil)amida de ácido 7-hidroxi-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiranil-3-carboxílico



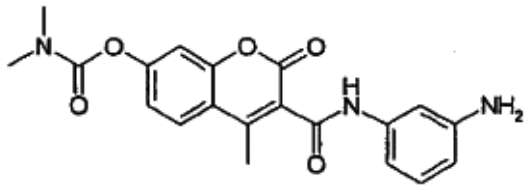
Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,3 ml) a una suspensión del compuesto 5d-0-56P (200 mg, 0,57 mmoles) en etanol (5,0 ml), THF (3,0 ml) y agua (0,5 ml), y la mezcla se agitó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente se añadió disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la extracción se realizó con diclorometano. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida dando el compuesto del título (143 mg, 81 %) como un sólido amarillo pálido.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,70 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,01 (s, 1H), 6,95 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 6,86 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 6,71 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,30 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 5,13 (s a, 2H), 2,38 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 311 (M + H).

Compuesto 1h-1-56:

Éster 3-(3-aminofenilcarbamoil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico



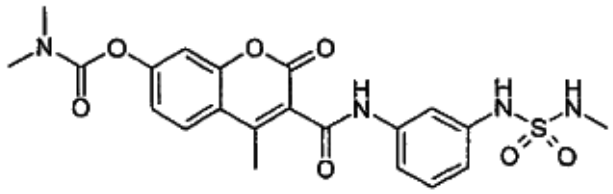
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-1-5, excepto que se usó el compuesto 5d-0-56 en lugar del compuesto 1e-0-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,13 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,49 (m, 2H), 7,24 m, 2H), 7,14 (dt, 1H, J = 5,6, 1,3 Hz), 3,15 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 382 (M + H).

Compuesto 1j-1-56-2:

Éster 3-(3-(metilaminosulfonil)aminofenilcarbamoil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico

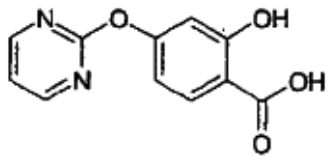


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-2, excepto que se usó el compuesto 1h-1-56 en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,52 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 3H), 6,97 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 3,08 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,47 (d, 3H, J = 4,0 Hz), 2,45 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 475 (M + H).

Ácido 2-hidroxi-4-(pirimidin-2-iloxi)benzoico

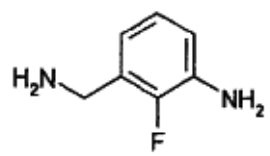


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-2-4, excepto que se usó ácido 2,4-dihidroxibenzoico en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,69 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6. 77 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz).

EM-ESI m/z: 233 (M + H).

3-Aminoetil-2-fluoro-fenilamina



Una disolución de hexametiltetramina (595 mg, 4,24 mmoles) en cloroformo (4,0 ml) se calentó a reflujo, y luego se añadió a la misma una disolución de N-(3-bromometil-2-fluorofenil)acetamida (950 mg, 3,86 mmoles) en cloroformo (8,0 ml) durante un periodo de 40 minutos. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente a reflujo durante 1 hora, y después de regresar a temperatura ambiente, el precipitado blanco se filtró y se lavó con

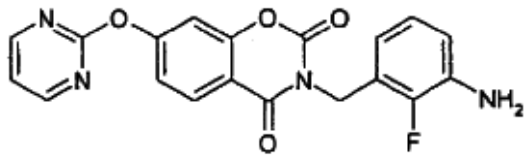
cloroformo. Se añadieron metanol (24 ml) y ácido clorhídrico concentrado (3,0 ml) al precipitado blanco, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 horas. Después de enfriarse hasta 0 ºC, la mezcla de reacción se alcalinizó con una disolución acuosa 6 N de hidróxido sódico (16,5 ml). Luego se extrajo con diclorometano, y el extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y se lavó de nuevo con solución salina saturada. Después de secarse sobre sulfato de magnesio, el extracto seco se concentró a presión reducida dando un producto bruto, que luego se purificó por cromatografía en columna dando el compuesto del título (337 mg, 48 %) como un sólido marrón.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 6,79 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,52-6,67 (m, 2H), 4,98 (s, 2H).

EM-ESI m/z: 141 (M + H).

Compuesto 1h-1-73:

3-(3-Amino-2-fluorobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-benzo[e][1,3]oxazin-2,4-diona



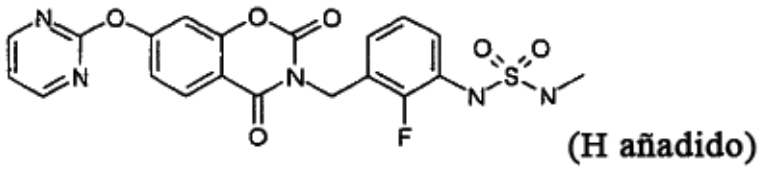
Se añadió trietilamina (0,180 ml, 1,29 mmoles) a una mezcla de ácido 2-hidroxi-4-(pirimidin-2-iloxi)benzoico (100 mg, 0,431 mmoles) y cloroformo (5,0 ml) a temperatura ambiente. La disolución marrón oscura se enfrió a 4 ºC, y luego se añadió a la misma cloroformiato de metilo (0,073 ml, 0,945 mmoles). La disolución púrpura clara resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y se concentró a presión reducida. Luego se redisolvió en cloroformo (5,0 ml), y a la misma se añadió una disolución de trietilamina (0,120 ml, 0,861 mmoles) y 3-aminoetil-2-fluoro-fenilamina (60,0 mg, 0,428 mmoles) en cloroformo (1,0 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. Luego se añadió agua a la mezcla de reacción, y la extracción se realizó con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se lavó de nuevo con solución salina saturada. Después de secarse sobre sulfato de magnesio se concentró a presión reducida dando un producto bruto, que luego se purificó por cromatografía en columna dando el compuesto del título (25,8 mg, 16 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,72 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,38 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 8,7, 2,1 Hz), 6,78 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,67 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,06 (s, 2H).

EM-ESI m/z: 381 (M + H).

Compuesto 1j-1-73-2:

3-(3-(Metilaminosulfonil)-2-fluorobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-benzo[e][1,3]oxazin-2,4-diona



(H añadido)

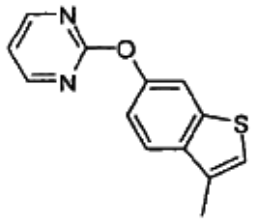
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-2, excepto que se usó 3-(3-amino-2-fluorobencil)-7-(pirimidin-2-iloxi)-benzo[e][1,3]oxazin-2,4-diona (compuesto 1h-1-73) en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,44 (s, 1H), 8,71 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,38 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,25 (q a, 1H, J = 5,1 Hz), 7,15 (m, 1H), 7,07 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 5,11 (s, 2H).

Uno de los picos de metilo se solapó con el pico de DMSO.

EM-ESI m/z: 474 (M + H).

2-(3-Metil-benzo[b]tiofen-6-iloxi)pirimidina



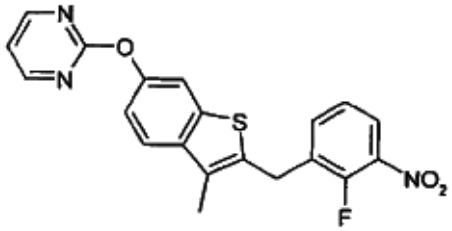
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-2-4, excepto que se usó ácido 4-hidroxiftálico en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,64 (d, 2H, J = 4,5 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 7,27 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 8,7, 2,1 Hz), 2,42 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 243 (M + H).

Compuesto 1g-2-74:

2-(2-(2-Fluoro-3-nitrobencil)-3-metil-benzo[b]tiofen-6-iloxi)pirimidina



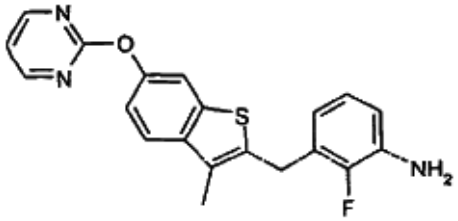
Se añadieron 1-bromometil-2-fluoro-3-nitrobenceno (120 mg, 0,513 mmoles) y cloruro de cinc (71 mg, 0,520 mmoles) a una disolución de 2-(3-metil-benzo[b]tiofen-6-iloxi)pirimidina (114 mg, 0,470 mmoles) en diclorometano (1,0 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 17,5 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, a la misma se añadieron 1-bromometil-2-fluoro-3-nitrobenceno (120 mg, 0,513 mmoles) y cloruro de cinc (71 mg, 0,520 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 23 horas. La mezcla de reacción se concentró luego a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna dando el compuesto del título (67,5 mg, 36 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,63 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 8,05 (m, 1H), 7,70-7,80 (m, 3H), 7,41 (m 1H), 7,26 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 7,24 (dd, 1H, J = 8,5, 2,1 Hz), 4,40 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 366 (M + H).

Compuesto 1h-2-74:

2-Fluoro-3-(3-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-fenilamina



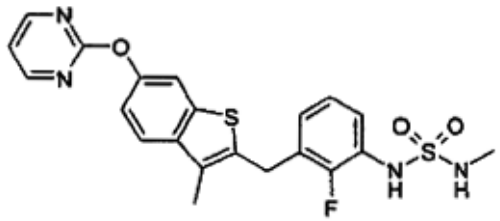
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1h-1-5, excepto que se usó 2-(2-(2-fluoro-3-nitrobencil)-3-metil-benzo[b]tiofen-6-iloxi)pirimidina (compuesto 1g-2-74) en lugar del compuesto 1e-1-5.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,62 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 7,72 (m, 2H), 7,26 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 8,7, 2,1 Hz), 6,79 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 6,61 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

EM-ESI m/z: 366 (M + H).

Compuesto 1j-2-74-2:

[2-Fluoro-3-(3-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)benzo[b]tiofen-2-ilmetil)fenil]-metilaminosulfonamida



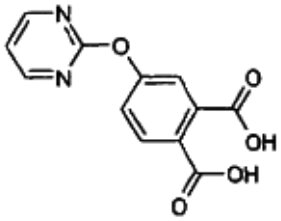
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-2, excepto que se usó 2-fluoro-3-(3-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-fenilamina (compuesto 1h-2-74) en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,40 (s, 1H), 8,62 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 7,72 (m, 2H), 7,33 (td, 1H, J = 7,8, 2,0 Hz), 7,18-7,28 (m, 4H), 7,00-7,15 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

Uno de los picos de metilo se solapó con el pico de DMSO.

EM-ESI m/z: 459 (M + H).

Ácido 4-(pirimidin-2-iloxi)ftálico



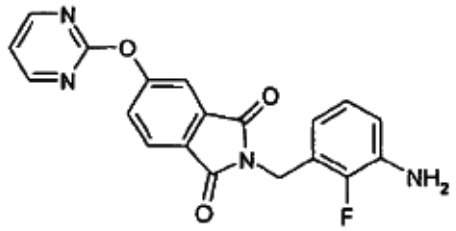
El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1g-2-4, excepto que se usó ácido 4-hidroxiftálico en lugar del compuesto 1e-0-4.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,68 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,32 (t, 1H, J = 4,8 Hz).

EM-ESI m/z: 261 (M + H).

Compuesto 1h-2-75:

2-(3-Amino-2-fluorobencil)-5-(pirimidin-2-iloxi)-isoindol-1,3-diona



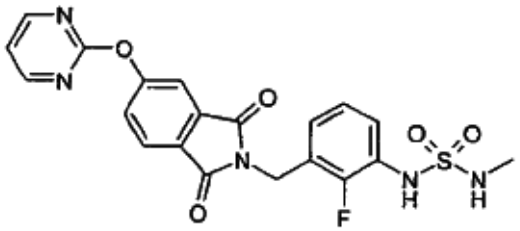
Se añadieron 3-aminometil-2-fluoro-fenilamina (50,8 mg, 0,362 mmoles) e imidazol (26,0 mg, 0,382 mmoles) a una disolución de ácido 4-(pirimidin-2-iloxi)ftálico (94,1 mg, 0,362 mmoles) en DMF (2,0 ml), y la mezcla se agitó en un microondas a 300W, 150 ºC durante 5 minutos. Luego se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo y el extracto orgánico se lavó con solución salina saturada. Después de secarse sobre sulfato de magnesio se concentró a presión reducida dando un producto bruto, que luego se purificó por cromatografía en columna dando el compuesto del título (13,4 mg, 10 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,70 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,69 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,36 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 6,79 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 6,66 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,75 (s, 2H).

EM-ESI m/z: 365 (M + H).

Compuesto 1j-2-75-2:

2-(3-(Metilaminosulfonil)-2-fluorobencil)-5-(pirimidin-2-iloxi)-isoindol-1,3-diona

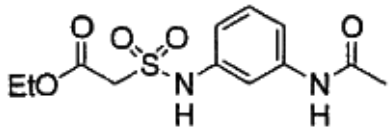


El compuesto del título se sintetizó bajo las mismas condiciones que en el ejemplo de fabricación para el compuesto 1j-1-3-2, excepto que se usó 2-(3-amino-2-fluorobencil)-5-(pirimidin-2-iloxi)-isoindol-1,3-diona (compuesto 1h-2-75) en lugar del compuesto 1h-1-3.

RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,70 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,69 (dd, 1H, J = 7,9, 2,0 Hz), 7,36 (m, 2H), 7,24 (q a, 1H, J = 5,1 Hz), 7,09 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,17 (d,1H, J = 5,1 Hz).

EM-ESI m/z: 458 (M + H).

Éster etílico de ácido (3-acetilaminofenilsulfamoil)acético



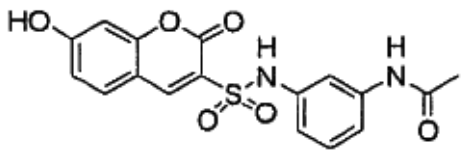
Se añadió etanol a 0 ºC a una disolución de cloruro de clorosulfonilacetilo (1,0 g, 5,7 mmoles) en éter (6 ml), la mezcla se agitó durante 2 horas y el disolvente se destiló. A la misma se añadieron N-(3-aminofenil)acetamida (0,89 g), trietilamina (1,2 ml) y tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 50: 1) dando el compuesto del título (0,77 g, 46 %).

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,49 (1H, s a), 7,44 (1H, s a), 7,31 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,19 (1H, s a), 7,06 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,94 (1H, s a), 4,28 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,95 (2H, s), 2,18 (3H, s), 1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz).

EM (ESI +) m/z: 301,11 (M + 1).

Compuesto 5d-0-61P:

4-Metil-3-(3-(acetilamino)fenilaminosulfonil)-7-hidroxi-2-oxo-2H-1-benzopirano



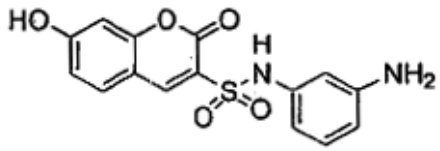
Se añadieron éster etílico de ácido (3-acetilaminofenilsulfamoil)acético (280 mg, 0,93 mmoles), 2,4-dihidroxibenzaldehído (516 mg) y piperidina (10 mg) a 9 ml de etanol, y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 30: 1) dando el compuesto del título (304 mg, 87 %).

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,2 (1H, s), 10,4 (1H, s), 9,89 (1H, s a), 8,71 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,45 (1H, s a), 7,22 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,11 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 2,3, 8,0 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,74 (1H, s), 1,98 (3H, s).

EM (ESI +) m/z: 374,80 (M + 1).

Compuesto 5d-0-61:

4-Metil-3-(3-aminofenilaminosulfonil)-7-hidroxi-2-oxo-2H-1-benzopirano



El compuesto del título se obtuvo usando el compuesto 5d-0-61P y 4 equivalentes de ácido metanosulfónico bajo reflujo calentado en un disolvente mixto de etanol/agua.

RMN ^{1}H (Bruker (ARX-300), 300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,2 (1H, s a), 10,0 (1H, s), 8,67 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 2,3, 8,0 Hz), 6,82 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,74 (1H, s), 6,36 (1H, m), 6,30 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,20 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,15 (2H, s a).

EM (ESI +) m/z: 332,92 (M + 1).

[Ejemplos de prueba]

(Ejemplo de prueba 1: Medición de la actividad inhibidora de la proliferación celular)

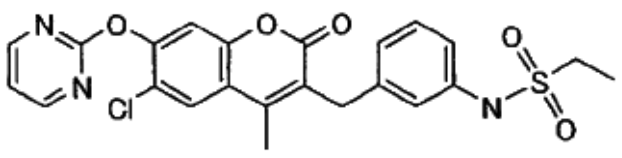
Las actividades inhibidoras de la proliferación celular de los compuestos y sales mostrados en la Tablas 1-1, 1-2 y Tabla 2 se midieron del siguiente modo, usando la línea de células de cáncer de colon humana HCT116 (Colección americana de cultivos tipo, VA, EE.UU.). 2000 a 3000 células por pocillo de la línea de células de cáncer de colon humana HCT116 se dispusieron en una placa de cultivo de 96 pocillos, se añadió una concentración predeterminada (0,00038 µM, 0,00076 µM, 0,0015 µM, 0,0031 µM, 0,0061 µM, 0,012 µM, 0,024 µM, 0,049 µM, 0,098 µM, 0,195 µM, 0,39 µM, 0,78 µM, 1,56 µM, 3,13 µM, 6,25 µM, 12,5 µM, 25 µM o 50 µM) de la sustancia de prueba a la misma y la mezcla se incubó luego a 37 ºC bajo 5 % de entorno de CO_2 durante 4 días. En el día 4 de incubación se añadió la disolución Cell Counting Kit-8 (Dojindo Laboratories), la absorbancia (longitud de onda de medición: 450 nm; longitud de onda de referencia: 615 nm) se midió siguiendo el protocolo adjunto al kit, y se calculó el 50 % de concentración inhibidora de la proliferación (CI_{50}). Los resultados se muestran en las Tablas 1-1, 1-2 y Tabla 2.

(Ejemplo de prueba 2: Cálculo del valor de ABC)

Los valores del ABC (área bajo la curva de la concentración en sangre-tiempo) de los compuestos y sales mostrados en la Tabla 2 (sólo el compuesto 1j-2-16-2 es una sal de Na; los otros están en forma libre) se calcularon administrando la sustancia de prueba a un animal y midiendo su concentración en plasma. Como animales se usaron ratones BALB/c (nu/nu) (4 a 6 semanas de edad) procurados de Japan Charles River Laboratories después de un periodo de domesticación de una semana. En cuanto a las sustancias de prueba distintas del comp. 1, 5 mg/ml de la disolución de sustancia se administraron a 0,2 ml/10 g de peso corporal (dosis de la sustancia de prueba: 100 mg/kg de peso corporal). En cuanto al comp. 1, 10 mg/ml de la disolución de sustancia se administraron a 0,2 ml/10 g de peso corporal (dosis de la sustancia de prueba: 200 mg/kg de peso corporal). La administración de la disolución de sustancia a un ratón se realizó por la fuerza usando un tubo de alimentación oral. La sangre se recogió de la cuenca del ojo 15 minutos, 2 horas, 7 horas y 24 horas después de la administración de la disolución de sustancia usando un tubo de hematocrito tratado con heparina. Se añadió paraoxon (concentración final: 1 mM) a la sangre recogida como estabilizador, la mezcla se centrifugó a 10000 rpm durante 3 minutos y se separó el plasma. El plasma se almacenó en un congelador fijado a -80 ºC hasta el momento de la medición. La medición se llevó a cabo del siguiente modo. 100 µl de agua destilada a la que se había añadido sustancia de patrón interno (un homólogo estructural, concentración ajustada apropiadamente dependiendo del compuesto usado) se añadieron a 5 µl del plasma, y luego se preparó una muestra de medida mediante procesamiento por extracción en fase sólida usando un placa Oasis HLB µElution (Waters) y se analizó por EM/CL/EM. La concentración en plasma se calculó usando una curva de calibración preparada basándose en la relación de sustancia convencional con sustancia de patrón interno en el plasma de control de ratones. El ABC se calculó a partir de los datos de concentración en plasma del fármaco por el procedimiento trapezoidal usando Microsoft Excel 2003 (Microsoft). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

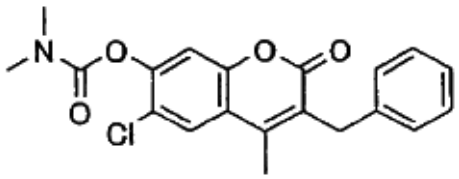
Los compuestos o sales según la presente invención se muestran en la Tablas 1-1, 1-2 y la Tabla 2 a continuación usando números de compuesto como se usan en esta memoria descriptiva. “Comp. 1” denota un compuesto del ejemplo número 20-44 descrito en la publicación internacional WO 2002/008217, es decir, un compuesto representado por la fórmula (A) a continuación. “Comp. 2” denota un compuesto del ejemplo 2 descrito en la publicación internacional WO 2002/008217, es decir, un compuesto representado por la fórmula (B) a continuación (éster 2-oxo-2H-3-bencil-4-metil-6-cloro-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico).

[Fórmula química 177]



(A)

[Fórmula química 178]



(B)

[Tabla 1]

Tabla 1-1

Compuesto	CI50 (μM)
1j-1-4-1	0,0176
1j-1-4-2	0,0093
1j-1-4-2F	0,0106
1j-1-5-1	0,0083
1j-1-5-2	0,0029
1j-1-3-2	0,0041
1j-1-2-3	0,0120
1j-1-3-2F	0,0195
1j-1-7-1	0,0114
1j-1-7-2	0,0079
1j-1-8-2	0,0217
1j-1-9-2	0,0242
1j-1-21-2	0,0230
1j-1-23-2	0,0360
1o-1-3-2	0,0210
1o-1-3-3	0,0160

Tabla 1-2

Compuesto	CI50 (μM)
1j-1-10-2	0,0319
1j-1-11-2	0,0183
1j-1-12-2	0,0064
1j-2-17-2	0,0211
1j-2-18-2	0,0059
1j-2-19-2	0,0178
1j-2-19-2Me	0,0084
1j-3-4-1	0,0225
1j-3-4-2	0,0109
1j-3-20-2	0,0089
1j-3-12-2	0,0122
1j-3-19-2	0,0015
1j-3-44-2	0,0129
Comp. 1	0,1600
Comp. 2	1,3000

[Tabla 2]

Tabla 2

Compuesto	ABC (μM·h)	CI50 (μM)
1j-1-13-2	313,6	0,2711
1j-2-4-1	811	0,1496
1j-2-4-2	425	0,0447
1j-2-4-2F	317	0,1654
1j-2-5-2	344	0,0751
1j-2-12-2	252	0,2816
1j-2-16-2	3203 (*)	0,0408
1j-3-1-2	199,3	0,1636
1j-3-8-2	148,9	0,0968
1o-3-4-2	367	0,3253
Comp. 1	97,6	0,1600
(*) Se usó sal de Na.		

Como se observa en la Tablas 1-1, 1-2 y la Tabla 2, el compuesto o sal según la presente invención presentó un valor de CI_{50} considerablemente más pequeño que los compuestos convencionales, o presentó un valor de CI_{50} suficientemente pequeño, y un valor de ABC mayor que los compuestos convencionales. Esto sugiere que el compuesto o sal según la presente invención tiene actividad antitumoral considerablemente alta en comparación con compuestos convencionales, o que tiene actividad antitumoral suficientemente alta que es equivalente a aquella de compuestos convencionales, y presenta mayor exposición sistémica que los compuestos convencionales.

A partir de los Ejemplos de prueba 1 y 2 se ha revelado que el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la presente invención es eficaz como agente terapéutico para trastornos proliferativos de células, particularmente cánceres.

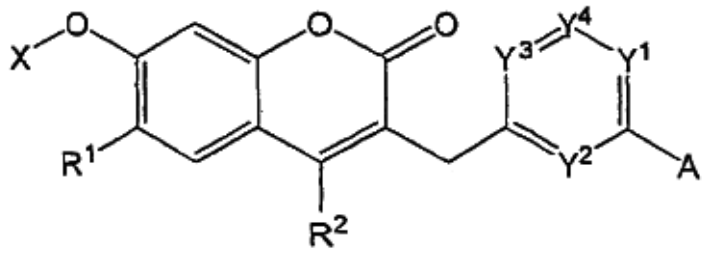
Aplicabilidad industrial

El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, composición farmacéutica y agente terapéutico para un trastorno proliferativo de células según la presente invención puede usarse para el tratamiento de trastornos proliferativos de células, particularmente cánceres.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (1) a continuación o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[Fórmula química 1]



(1)

en la que:

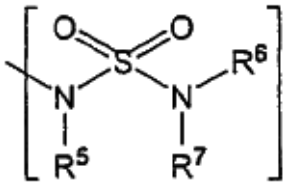
X es un grupo heteroarilo o R^3R^4NCO-;

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

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

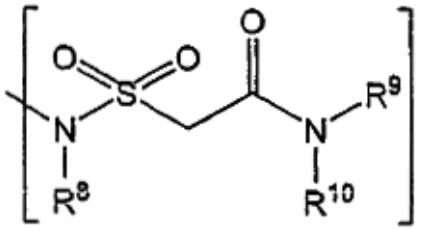
A es un grupo representado por la fórmula general (2) a continuación o un grupo representado por la fórmula general (3) a continuación:

[Fórmula química 2]



(2)

[Fórmula química 3]



(3)

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

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

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

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

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

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

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

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

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6}.

3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 ó 2, en el que R^5 o R^8 es un átomo de hidrógeno.

4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^3, R^4, R^6, R^7, R^9 y R^{10} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}.

5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X es un grupo tiazol-2-ilo, un grupo pirimidin-2-ilo, un grupo 2-piridilo o R^3R^4NCO- (en la que R^3 y R^4 tienen las mismas definiciones que antes).

6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 5, en el que tanto R^3 como R^4 son un grupo metilo.

7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^2 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de flúor.

8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 7, en el que R^2 es $-CH_3$, $-CH_2F$ o $-CH_2CH_3$.

9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que está seleccionado de:

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

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

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

éster 3-(3-aminosulfonilamino-2-fluorobencil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico,

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

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

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

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

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

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

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

éster 3-(3-aminosulfonilamino-2-fluorobencil)-4-fluorometil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

éster 3-(3-(N-(2-hidroxietil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido

dimetilcarbámico,

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

clorhidrato de éster 3-(3-(N-(2-aminoetil)sulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico,

clorhidrato de éster 3-(3-(N-(N'-metil-2-aminoetil)metilsulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico,

éster 3-(3-(N-2,2,2-trifluoroetilsulfamoil)aminobencil)-6-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-ílico de ácido dimetilcarbámico,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es:

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

11. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es:

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

12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 como principio activo.

13. Un agente terapéutico para un trastorno proliferativo de células que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 como principio activo.

14. El agente terapéutico para un trastorno proliferativo de células según la reivindicación 13, en el que el trastorno proliferativo de células es cáncer.

15. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo de células.

16. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 15, en el que el trastorno proliferativo de células es cáncer.