

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 401 587**

(51) Int. Cl.:

**C07D 311/00**

(2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2005 E 05719968 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 1718629**

---

(54) Título: **Compuesto de benzopirano**

(30) Prioridad:

**25.02.2004 JP 2004048842**

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

**22.04.2013**

(73) Titular/es:

**NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. (100.0%)  
7-1, KANDA NISHIKI-CHO 3-CHOME  
CHIYODA-KU, TOKYO 101-0054, JP**

(72) Inventor/es:

**TSUKAGOSHI, TORU;  
NAGATSUKA, TAKAYUKI  
MATUDA, TOMOYUKI y  
HASHIMOTO, NORIO**

(74) Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

**ES 2 401 587 T3**

---

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

**DESCRIPCIÓN**

Compuesto de benzopirano

5   **Campo técnico**

La presente invención se refiere a compuestos de benzopirano que tienen un efecto de prolongación sobre el periodo refractario, que son útiles para el tratamiento de arritmia en mamíferos incluyendo ser humano.

10   **Antecedentes de la técnica**

Como derivados de benzopirano, se han conocido derivados de 4-acilaminobenzopirano mostrados a modo de ejemplo por Cromakalim (publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público n.º Sho 58-67683). Se sabe que estos derivados de 4-acilaminobenzopirano mostrados a modo de ejemplo por Cromakalim abren el canal de  $K^+$  sensible a ATP de modo que son eficaces para el tratamiento de hipertensión y asma, pero no ha habido ninguna mención en cuanto al tratamiento de arritmia basado en el efecto de prolongación sobre el periodo refractario.

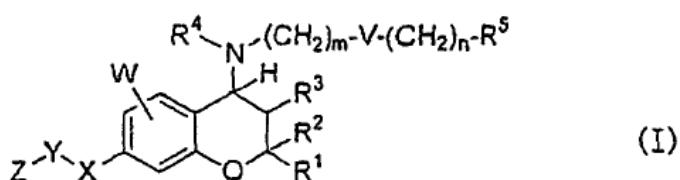
En la actualidad, agentes antiarrítmicos convencionales que tienen un efecto de prolongación sobre el periodo refractario como mecanismo principal (tales como fármacos de clase I de la clasificación de agentes antiarrítmicos según Vaughan Williams, o d-sotalol o dofetilida que pertenecen a la clase III) tienen los problemas terapéuticos de inducción de arritmia altamente peligrosa que conduce a la muerte súbita por taquicardia ventricular en entorchado entre otros debido a la prolongación del potencial de acción en músculo ventricular correlacionado con el efecto de prolongación sobre el periodo refractario. Por tanto, se han deseado sumamente agentes de tratamiento con menos efectos adversos.

**Descripción de la invención**

Los inventores han investigado con entusiasmo compuestos de benzopirano, y descubrieron sorprendentemente que el compuesto de fórmula (I) tiene un efecto de prolongación sobre el periodo refractario selectivo para músculo auricular sin ninguna influencia sobre el periodo refractario y potencial de acción en músculo ventricular. Por tanto, se ha logrado la presente invención.

La presente invención se refiere a los siguientes aspectos:

- 35   (1) Un compuesto de benzopirano de fórmula (I)



40   o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que

X es NR<sup>6</sup> en el que R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C<sub>1-4</sub>;

Y es un enlace, SO o SO<sub>2</sub>;

45   Z es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> (pudiendo estar el grupo alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido arbitrariamente con de 1 a 5 átomos de halógeno o un grupo fenilo (pudiendo estar el grupo fenilo sustituido arbitrariamente con un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>)) o grupo fenilo (pudiendo estar el grupo fenilo sustituido arbitrariamente con un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>);

50   W es un átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (pudiendo estar el grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> sustituido arbitrariamente con un átomo de halógeno), átomo de halógeno, grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o grupo alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son un grupo metilo;

55   R<sup>3</sup> es un grupo hidroxilo;

m es un número entero de 0 a 4;

n es un número entero de 0 a 4;

V es un enlace sencillo;

5

R<sup>4</sup> es hidrógeno; y

R<sup>5</sup> es

10 - un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (pudiendo estar el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido arbitrariamente con un átomo de halógeno, grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (pudiendo estar el grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> sustituido arbitrariamente con un átomo de halógeno), grupo amino, grupo carboxilo o grupo hidroxilo),

15 - un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o grupo cicloalquenilo C<sub>3-8</sub> (pudiendo estar el grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o grupo cicloalquenilo C<sub>3-8</sub> sustituidos arbitrariamente con un átomo de halógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (pudiendo estar el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido arbitrariamente con un átomo de halógeno, grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (pudiendo estar el grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> sustituido arbitrariamente con un átomo de halógeno), grupo amino, grupo carboxilo o grupo hidroxilo), grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (pudiendo estar el grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> sustituido arbitrariamente con un átomo de halógeno), amino, grupo carboxilo o grupo hidroxilo), o

20 - un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (pudiendo estar el grupo arilo C<sub>6-14</sub> sustituido arbitrariamente con de 1 a 3 R<sup>12</sup>, siendo R<sup>12</sup> un átomo de halógeno; grupo hidroxilo; grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (pudiendo estar el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido arbitrariamente con un átomo de halógeno, grupo hidroxilo o grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (pudiendo estar el grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> sustituido arbitrariamente con un átomo de halógeno)); grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (pudiendo estar el grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> sustituido arbitrariamente con un átomo de halógeno); grupo nitro; grupo ciano; grupo formilo; grupo formamida; grupo sulfonilamino; grupo sulfonilo; grupo amino; grupo alquilamino C<sub>1-6</sub>; grupo dialquilamino C<sub>1-6</sub>; grupo alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>; grupo alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>; grupo aminocarbonilo; grupo alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>; grupo dialquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>; grupo alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; grupo alcoxcarbonilo C<sub>1-6</sub>; grupo aminosulfonilo; grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>; grupo carboxilo, grupo arilcarbonilo C<sub>6-14</sub>, grupo ureido, grupo alquileureíleno C<sub>1-6</sub>, grupo aril C<sub>6-14</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxicarbonilamino C<sub>1-6</sub>, grupo ariloxilo C<sub>6-14</sub> o grupo arilcarbonilamino C<sub>6-14</sub>, cuando una pluralidad de R<sup>12</sup> están presentes, pueden ser idénticos o diferentes entre sí).

(2) El compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 1, en el que R<sup>5</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o arilo C<sub>6-14</sub>.

35 (3) El compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 2, en el que W es un átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo metoxilo, átomo de cloro, átomo de bromo, grupo metilo, grupo etilo o grupo metilsulfonilamino.

40 (4) El compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 3, en el que R<sup>5</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o arilo C<sub>6-14</sub>, R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o grupo metilo, Y es SO<sub>2</sub> y Z es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>.

(5) El compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 3, en el que R<sup>5</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o arilo C<sub>6-14</sub>, R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o grupo metilo, Y es un enlace y Z es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>.

45 (6) Un compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 1, que es N-{(3R\*,4S\*)-3-hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il}-metanosulfonamida.

50 (7) Un compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 1, que es N-{(3R\*,4S\*)-3,6-dihidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il}-metanosulfonamida.

(8) Un compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 1, que es N-{(3R\*,4S\*)-3-hidroxi-5-metoxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il}-N-metilmethanatosulfonamida.

55 (9) Un compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 1, que es N-{(3R\*,4S\*)-4-[(2-ciclohexiletil)amino]-3-hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il}-metanosulfonamida.

(10) Un compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 1, que es N-{(3R\*,4S\*)-3-hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-4-(pentilamino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il}-metanosulfonamida.

60 (11) Un compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 1, que es N-{(3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2,8-trimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il}-metanosulfonamida.

(12) Un compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 1, que es maleato de N-{(3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il}-metanosulfonamida.

- (13) Un compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 1, que es clorhidrato de N- $\{(3R^*,4S^*)$ -3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[ $(2\text{-feniletil})$ amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il}-etanosulfonamida.
- 5 (14) Un compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 1, que es maleato de 1,1,1-trifluoro-N- $\{(3R^*,4S^*)$ -3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[ $(2\text{-feniletil})$ amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il}-metanosulfonamida.
- 10 (15) Un compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 1, que es clorhidrato de N- $\{(3R^*,4S^*)$ -3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[ $(2\text{-feniletil})$ amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il}-N-metilmethanatosulfonamida.
- 10 (16) Un compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 1, que es N- $\{(3R^*,4S^*)$ -6-bromo-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[ $(2\text{-feniletil})$ amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il}-metanosulfonamida.
- 15 (17) Un compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 1, que es clorhidrato de (3R $^*$ ,4S $^*$ )-2,2-dimetil-7-dimetilamino-4-[ $(2\text{-feniletil})$ amino]-3-cromanol.
- 20 (18) Un compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 1, que es clorhidrato de (3R $^*$ ,4S $^*$ )-2,2-dimetil-7-metilamino-4-[ $(2\text{-feniletil})$ amino]-3-cromanol.
- 20 (19) Un compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 1, que es clorhidrato de (3R $^*$ ,4S $^*$ )-4- $\{[2\text{-}(4\text{-fluorofenil})\text{ethyl}]$ amino}-2,2-dimetil-7-dimetilamino-3-cromanol.
- 25 (20) Un compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 1, que es (3R $^*$ ,4S $^*$ )-6-metoxi-2,2-dimetil-7-dimetilamino-4-[ $(2\text{-feniletil})$ amino]-3-cromanol.
- 25 (21) Un compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 1, que es clorhidrato de (3R $^*$ ,4S $^*$ )-6-metoxi-2,2-dimetil-7-metilamino-4-[ $(2\text{-feniletil})$ amino]-3-cromanol.
- 30 (22) Un compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 1, que es N- $\{(3R^*,4S^*)$ -3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[ $(2\text{-feniletil})$ amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il}-4-metilbencenosulfonamida.
- 30 (23) Un compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 1, que es N- $\{(3R^*,4S^*)$ -3-hidroxi-2,2-dimetil-6-[ $(\text{methylsulfonil})$ amino]-4-[ $(2\text{-feniletil})$ amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il}-metanosulfonamida.
- 35 (24) Un compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 1, que es clorhidrato de (3R $^*$ ,4S $^*$ )-2,2-dimetil-7-metiletilamino-4-[ $(2\text{-feniletil})$ amino]-3-cromanol.
- 35 (25) Un compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 1, que es clorhidrato de N- $\{(3R^*,4S^*)$ -3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[ $(2\text{-feniletil})$ amino]-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il}-N-isopropilmetanosulfonamida.
- 40 (26) Un producto farmacéutico caracterizado porque comprende el compuesto de benzopirano según uno cualquiera de 1 a 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.
- 45 (27) Un producto farmacéutico para tratar arritmia caracterizado porque comprende el compuesto de benzopirano según uno cualquiera de 1 a 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.
- El compuesto según la presente invención tiene un fuerte efecto de prolongación sobre el periodo refractario y puede usarse como fármaco para tratar arritmia.
- 50 **Mejor modo para llevar a cabo la invención**
- A continuación, se definen de manera concreta sustituyentes respectivos de los compuestos (I) según la presente invención.
- 55 Entretanto, "n" significa normal, "l" significa iso, "s" significa secundario, "t" significa terciario, "c" significa ciclo, "o" significa orto, "m" significa meta, "p" significa para, "Me" significa metilo, "Et" significa etilo, "Pr" significa propilo, "Ms" significa metilsulfonilo, "Ts" significa p-tolulsulfonilo, "Ph" significa fenilo y "Ac" significa acetilo en esta memoria descriptiva.
- 60 Ejemplos de grupo alquilo C<sub>1-3</sub> son grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo y similares.
- Ejemplos de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> son grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo y similares.
- 65 Ejemplos de grupo alquilo C<sub>1-6</sub> son grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-

- butilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, i-pentilo, neopentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 1,1,2-trimetil-n-propilo, 1,2,2-trimetil-n-propilo, 3,3-dimetil-n-butilo y similares.
- Preferiblemente, pueden mencionarse metilo, etilo, n-propilo, i-propilo y n-butilo.
- Ejemplos de átomo de halógeno son átomos tales como átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo. Preferiblemente, pueden mencionarse átomo de flúor y átomo de cloro.
- Ejemplos de grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> son grupos tales como metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, i-propoxilo, n-butoxilo, i-butoxilo, s-butoxilo, t-butoxilo, 1-pentiloxilo, 2-pentiloxilo, 3-pentiloxilo, i-pentiloxilo, neopentiloxilo, 1-hexiloxilo, 2-hexiloxilo, 3-hexiloxilo, 1,1,2-trimetil-n-propoxilo, 1,2,2-trimetil-n-propoxilo, 3,3-dimetil-n-butoxilo y similares.
- Preferiblemente, pueden mencionarse metoxilo, etoxilo, n-propoxilo e i-propoxilo.
- Ejemplos de grupo arilo C<sub>6-14</sub> son grupos tales como fenilo, o-bifenililo, m-bifenililo, p-bifenililo, α-naftilo, β-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo, 9-antrilo, 1-fenantrilo, 2-fenantrilo, 3-fenantrilo, 4-fenantrilo, 9-fenantrilo y similares.
- Preferiblemente, puede mencionarse fenilo.
- Ejemplos de grupo alquilamino C<sub>1-6</sub> son grupos tales como metilamino, etilamino, n-propilamino, i-propilamino, c-propilamino, n-butilamino, i-butilamino, s-butilamino, t-butilamino, c-butilamino, 1-pentilamino, 2-pentilamino, 3-pentilamino, i-pentilamino, neopentilamino, t-pentilamino, c-pentilamino, 1-hexilamino, 2-hexilamino, 3-hexilamino, c-hexilamino, 1,1,2-trimetil-n-propilamino, 1,2,2-trimetil-n-propilamino, 3,3-dimetil-n-butilamino y similares.
- Preferiblemente, pueden mencionarse metilamino, etilamino, n-propilamino, i-propilamino y n-butilamino.
- Ejemplos de grupo dialquilamino C<sub>1-6</sub> son grupos tales como dimetilamino, dietilamino, di-n-propilamino, di-i-propilamino, di-c-propilamino, di-n-butilamino, di-i-butilamino, di-s-butilamino, di-t-butilamino, di-c-butilamino, di-1-pentilamino, di-2-pentilamino, di-3-pentilamino, di-i-pentilamino, di-neopentilamino, di-t-pentilamino, di-c-pentilamino, di-1-hexilamino, di-2-hexilamino, di-3-hexilamino, di-c-hexilamino, di-(1,1,2-trimetil-n-propil)amino, di-(1,2,2-trimetil-n-propil)amino, di-(3,3-dimetil-n-butil)amino, metil(etil)amino, metil(n-propil)amino, metil(i-propil)amino, metil(c-propil)amino, metil(n-butil)amino, metil(i-butil)amino, metil(s-butil)amino, metil(t-butil)amino, metil(c-butil)amino, etil(n-propil)amino, etil(i-propil)amino, etil(c-propil)amino, etil(n-butil)amino, etil(i-butil)amino, etil(s-butil)amino, etil(t-butil)amino, etil(c-butil)amino, n-propil(i-propil)amino, n-propil(n-butil)amino, n-propil(i-butil)amino, n-propil(s-butil)amino, n-propil(t-butil)amino, n-propil(c-butil)amino, i-propil(c-propil)amino, i-propil(n-butil)amino, i-propil(i-butil)amino, i-propil(s-butil)amino, i-propil(t-butil)amino, i-propil(c-butil)amino, c-propil(n-butil)amino, c-propil(i-butil)amino, c-propil(s-butil)amino, c-propil(t-butil)amino, c-propil(c-butil)amino, n-butil(i-butil)amino, n-butil(s-butil)amino, n-butil(t-butil)amino, n-butil(c-butil)amino, i-butil(s-butil)amino, i-butil(t-butil)amino, i-butil(c-butil)amino, s-butil(t-butil)amino, s-butil(c-butil)amino, t-butil(c-butil)amino y similares.
- Preferiblemente, pueden mencionarse dimetilamino, dietilamino, di-n-propilamino, di-i-propilamino y di-n-butilamino.
- Ejemplos de grupo alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub> son grupos tales como metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, n-propilcarbonilamino, i-propilcarbonilamino, n-butilcarbonilamino, i-butilcarbonilamino, s-butilcarbonilamino, t-butilcarbonilamino, 1-pentilcarbonilamino, 2-pentilcarbonilamino, 3-pentilcarbonilamino, i-pentilcarbonilamino, neopentilcarbonilamino, t-pentilcarbonilamino, 1-hexilcarbonilamino, 2-hexilcarbonilamino, 3-hexilcarbonilamino y similares.
- Preferiblemente, pueden mencionarse metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, n-propilcarbonilamino, i-propilcarbonilamino y n-butilcarbonilamino.
- Ejemplos de grupo alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub> son grupos tales como metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, n-propilsulfonilamino, i-propilsulfonilamino, n-butilsulfonilamino, i-butilsulfonilamino, s-butilsulfonilamino, t-butilsulfonilamino, 1-pentilsulfonilamino, 2-pentilsulfonilamino, 3-pentilsulfonilamino, i-pentilsulfonilamino, neopentilsulfonilamino, t-pentilsulfonilamino, 1-hexilsulfonilamino, 2-hexilsulfonilamino, 3-hexilsulfonilamino y similares.
- Preferiblemente, pueden mencionarse metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, n-propilsulfonilamino, i-propilsulfonilamino y n-butilsulfonilamino.
- Ejemplos de grupo alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub> son grupos tales como metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, i-propilaminocarbonilo, n-butilaminocarbonilo, i-butilaminocarbonilo, s-butilaminocarbonilo, t-butilaminocarbonilo, 1-pentilaminocarbonilo, 2-pentilaminocarbonilo, 3-pentilaminocarbonilo, i-pentilaminocarbonilo, neopentilaminocarbonilo, t-pentilaminocarbonilo, 1-hexilaminocarbonilo, 2-hexilaminocarbonilo, 3-hexilaminocarbonilo y similares.

Preferiblemente, pueden mencionarse, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, i-propilaminocarbonilo y n-butilaminocarbonilo.

- 5 Ejemplos de grupo dialquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub> son grupos tales como dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, di-n-propilaminocarbonilo, di-i-propilaminocarbonilo, di-c-propilaminocarbonilo, di-n-butilaminocarbonilo, di-i-butilaminocarbonilo, di-s-butilaminocarbonilo, di-t-butilaminocarbonilo, di-c-butilaminocarbonilo, di-1-pentilaminocarbonilo, di-2-pentilaminocarbonilo, di-3-pentilaminocarbonilo, di-i-pentilaminocarbonilo, di-neopentilaminocarbonilo, di-t-pentilaminocarbonilo, di-c-pentilaminocarbonilo, di-1-hexilaminocarbonilo, di-2-hexilaminocarbonilo, di-3-hexilaminocarbonilo y similares.

Preferiblemente, pueden mencionarse dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, di-n-propilaminocarbonilo, di-i-propilaminocarbonilo, di-c-propilaminocarbonilo y di-n-butilaminocarbonilo.

- 10 15 Ejemplos de grupo alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub> son grupos tales como metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, i-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo, i-butilcarbonilo, s-butilcarbonilo, t-butilcarbonilo, 1-pentilcarbonilo, 2-pentilcarbonilo, 3-pentilcarbonilo, i-pentilcarbonilo, neopentilcarbonilo, t-pentilcarbonilo, 1-hexilcarbonilo, 2-hexilcarbonilo, 3-hexilcarbonilo y similares.

- 20 Preferiblemente, pueden mencionarse metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, i-propilcarbonilo y n-butilcarbonilo.

- 25 Ejemplos de grupo alcoxcarbonilo C<sub>1-6</sub> son grupos tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, i-propoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, i-butoxicarbonilo, s-butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, 1-pentiloxicarbonilo, 2-pentiloxicarbonilo, 3-pentiloxicarbonilo, i-pentiloxicarbonilo, neopentiloxicarbonilo, t-pentiloxicarbonilo, 1-hexiloxicarbonilo, 2-hexiloxicarbonilo, 3-hexiloxicarbonilo y similares.

- 30 Preferiblemente, pueden mencionarse metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, i-propoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, i-butoxicarbonilo, s-butoxicarbonilo y t-butoxicarbonilo.

- 35 30 Ejemplos de grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> son grupos tales como metanosulfonilo, etanosulfonilo y similares.

- Ejemplos de grupo arilcarbonilo C<sub>6-14</sub> son grupos tales como benzoílo, p-metilbenzoílo, p-t-butilbenzoílo, p-metoxibenzoílo, p-clorobenzoílo, p-nitrobenzoílo, p-cianobenzoílo, o-bifenilcarbonilo, m-bifenilcarbonilo, p-bifenilcarbonilo, α-naftilcarbonilo, β-naftilcarbonilo, 1-antrilcarbonilo, 2-antrilcarbonilo, 9-antrilcarbonilo, 1-fenantrilcarbonilo, 2-fenantrilcarbonilo, 3-fenantrilcarbonilo, 4-fenantrilcarbonilo, 9-fenantrilcarbonilo y similares.

Preferiblemente, pueden mencionarse benzoílo, p-nitrobenzoílo y p-cianobenzoílo.

- 40 45 Ejemplos de grupo alquilureíleno C<sub>1-6</sub> son grupos tales como metilureíleno, etilureíleno, n-propilureíleno, i-propilureíleno, n-butilureíleno, i-butilureíleno, s-butilureíleno, t-butilureíleno, 1-pentilureíleno, 2-pentilureíleno, 3-pentilureíleno, i-pentilureíleno, neopentilureíleno, 1-hexilureíleno, 2-hexilureíleno, 3-hexilureíleno, 1,1,2-trimetil-n-pentilureíleno, 1,2,2-trimetil-n-pentilureíleno, 3,3-dimetil-n-butilureíleno y similares.

- 50 55 Ejemplos de grupo aril C<sub>6-14</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> son grupos tales como bencilo, 1-fenetilo, 2-fenetilo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, 6-fenilhexilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo y similares.

Preferiblemente, pueden mencionarse bencilo, 2-fenetilo y 3-fenilpropilo.

- 60 65 Ejemplos de grupo alcoxcarbonilamino C<sub>1-6</sub> son grupos tales como metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, n-propoxicarbonilamino, i-propoxicarbonilamino, n-butoxicarbonilamino, i-butoxicarbonilamino, s-butoxicarbonilamino, t-butoxicarbonilamino, 1-pentiloxicarbonilamino, 2-pentiloxicarbonilamino, 3-pentiloxicarbonilamino, i-pentiloxicarbonilamino, neopentiloxicarbonilamino, t-pentiloxicarbonilamino, 1-hexiloxicarbonilamino, 2-hexiloxicarbonilamino, 3-hexiloxicarbonilamino y similares.

- Ejemplos de grupo ariloxilo C<sub>6-14</sub> son grupos tales como fenoxilo, p-metilfenoxilo, p-t-butilfenoxilo, p-metoxifenoxilo, p-clorofenoxilo, p-nitrofenoxilo, p-cianofenoxilo, o-bifenilloxilo, m-bifenilloxilo, p-bifenilloxilo, α-naftoxilo, β-naftoxilo, 1-antoriloxilo, 2-antoriloxilo, 9-antoriloxilo, 1-fenantriloxilo, 2-fenantriloxilo, 3-fenantriloxilo, 4-fenantriloxilo, 9-fenantriloxilo y similares.

- Ejemplos de grupo arilcarbonilamino C<sub>6-14</sub> son grupos tales como benzoilamino, p-metilbenzoilamino, p-t-butilbenzoilamino, p-metoxibenzoilamino, p-clorobenzoilamino, p-nitrobenzoilamino, p-cianobenzoilamino, o-bifenilcarbonilamino, m-bifenilcarbonilamino, p-bifenilcarbonilamino, α-naftilcarbonilamino, β-naftilcarbonilamino, 1-antrilcarbonilamino, 2-antrilcarbonilamino, 9-antrilcarbonilamino, 1-fenantrilcarbonilamino, 2-fenantrilcarbonilamino, 3-fenantrilcarbonilamino, 4-fenantrilcarbonilamino, 9-fenantrilcarbonilamino y similares.

Ejemplos de grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> son grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

5 Preferiblemente, pueden mencionarse ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo.

Ejemplos de grupo cicloalquenilo C<sub>3-8</sub> son grupos tales como 1-c-pertenilo, 2-c-pertenilo, 3-c-pertenilo, 1-metil-2-c-pertenilo, 1-metil-3-c-pertenilo, 2-metil-1-c-pertenilo, 2-metil-2-c-pertenilo, 2-metil-3-c-pertenilo, 2-metil-4-c-pertenilo, 2-metil-5-c-pertenilo, 2-metilen-c-pentilo, 3-metil-1-c-pertenilo, 3-metil-2-c-pertenilo, 3-metil-3-c-pertenilo, 3-metil-4-c-pertenilo, 3-metil-5-c-pertenilo, 3-metilen-c-pentilo, 1-c-hexenilo, 2-c-hexenilo, 3-c-hexenilo, 1-c-heptenilo, 2-c-heptenilo, 3-c-heptenilo, 4-c-heptenilo, 1-c-octenilo, 2-c-octenilo, 3-c-octenilo, 4-c-octenilo y similares.

Preferiblemente, pueden mencionarse 1-c-pertenilo, 2-c-pertenilo, 3-c-pertenilo, 1-c-hexenilo, 2-c-hexenilo y 3-c-hexenilo.

15 Ejemplos concretos de sustituyentes en los compuestos usados en la presente invención son los siguientes.

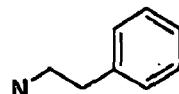
Ejemplos concretos de -X-Y-Z son preferiblemente -NHSO<sub>2</sub>Me, -NMeSO<sub>2</sub>Me, -NHSO<sub>2</sub>Et, -NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -NHTs, -NMe<sub>2</sub> y -NHMe, y más preferiblemente -NHSO<sub>2</sub>Me y -NMeSO<sub>2</sub>Me.

20 Ejemplos concretos de W son preferiblemente átomo de hidrógeno, metilo, etilo, i-propilo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, grupo hidroxilo, metoxilo y NHSO<sub>2</sub>Me. En el caso en el que W esté presente en la posición 5 del anillo de benzopirano, W es preferiblemente un átomo de hidrógeno. En el caso en el que W esté presente en la posición 6, W es preferiblemente un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, i-propilo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, grupo hidroxilo, metoxilo y NHSO<sub>2</sub>Me. Además, en el caso en el que W esté presente en la posición 8, W es preferiblemente un átomo de hidrógeno y metilo.

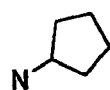
25 Más preferiblemente, ejemplos concretos de W son átomo de hidrógeno, átomo de bromo, grupo hidroxilo, metoxilo y NHSO<sub>2</sub>Me en la posición 6, y átomo de hidrógeno y metilo en la posición 8, y además preferiblemente átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo y metoxilo en la posición 6.

30 Ejemplos concretos de N-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-V-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup> son preferiblemente los siguientes.

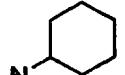
N-Me



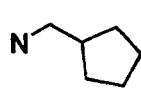
N-Et



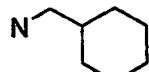
NCC



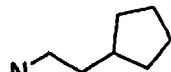
NCC(C)C



NCCCC

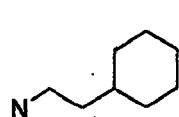


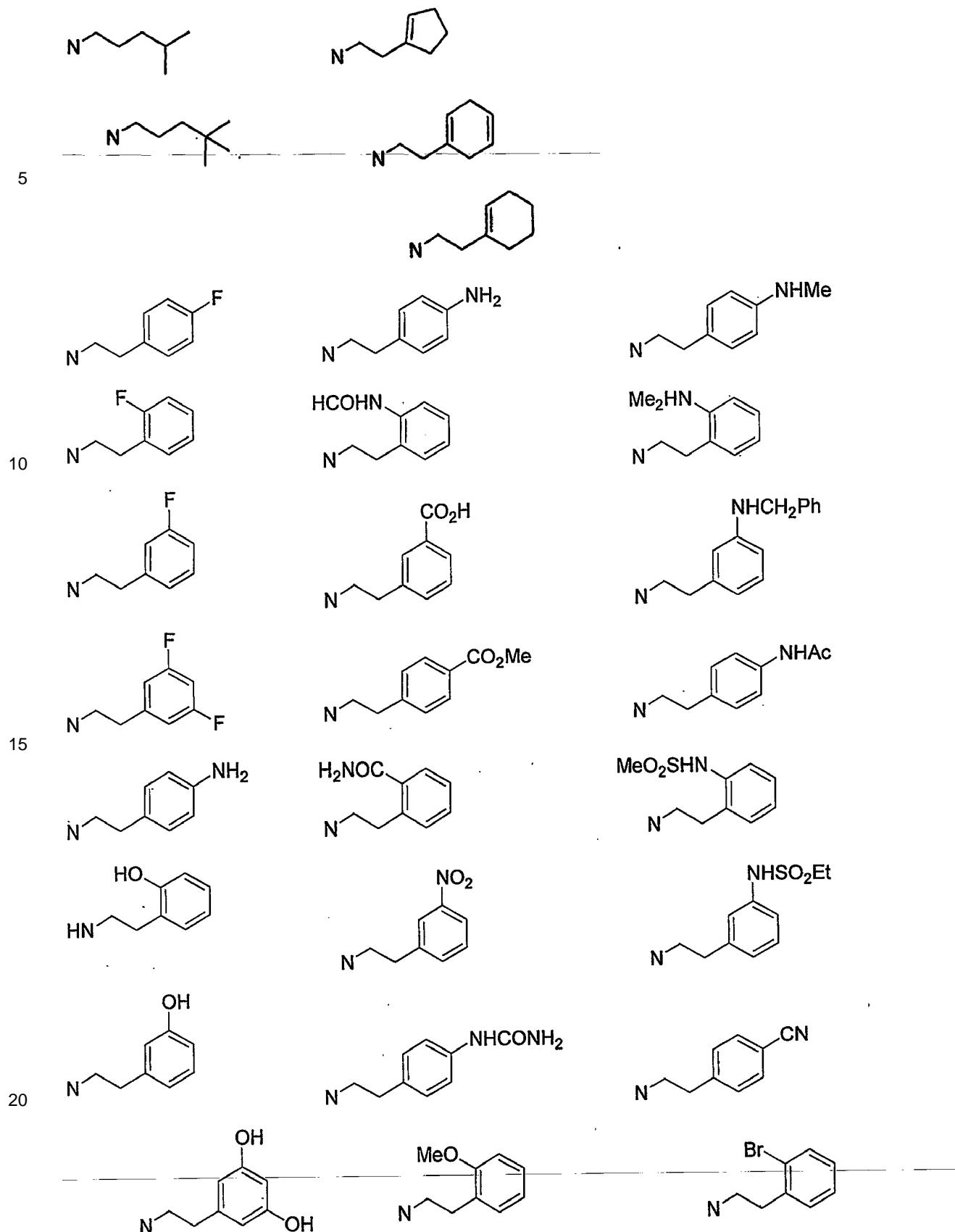
NCCC(C)C

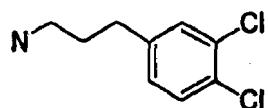
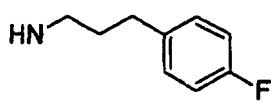
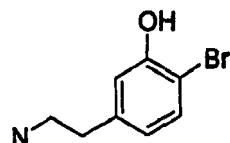
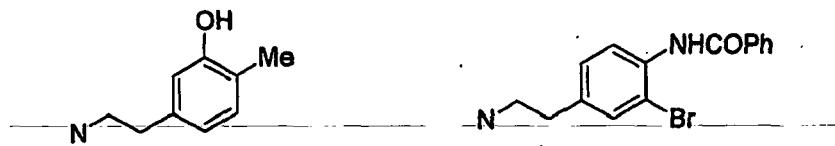
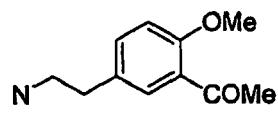
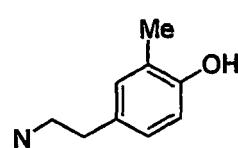
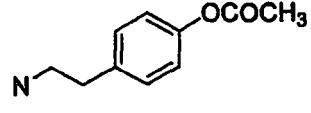
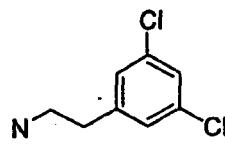
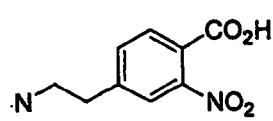
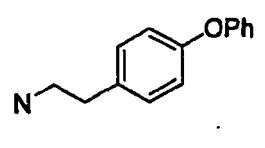
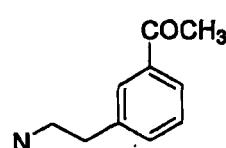
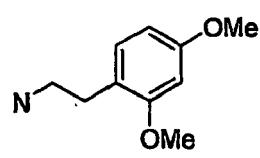
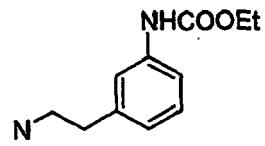
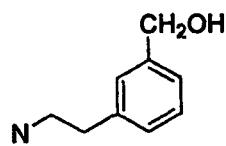
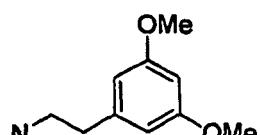
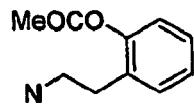
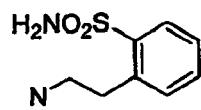
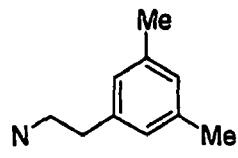
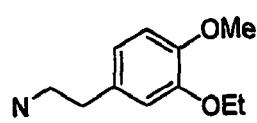
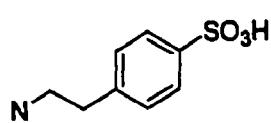
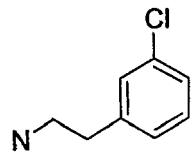
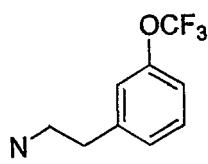
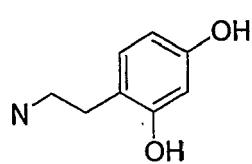


40

NCCCCCC



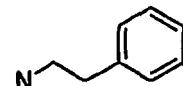
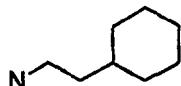
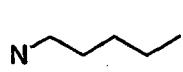




5

10

Ejemplos concretos de  $N-(CH_2)_m-V-(CH_2)_n-R^5$  son más preferiblemente los siguientes.



5

Se muestran ejemplos concretos de compuestos preferibles que pueden usarse en la presente invención en las tablas 1 a 59 a continuación.

Tabla 1

HN-R	
HN-Me	
HN-Et	

Tabla 2

HN-R	
------	--

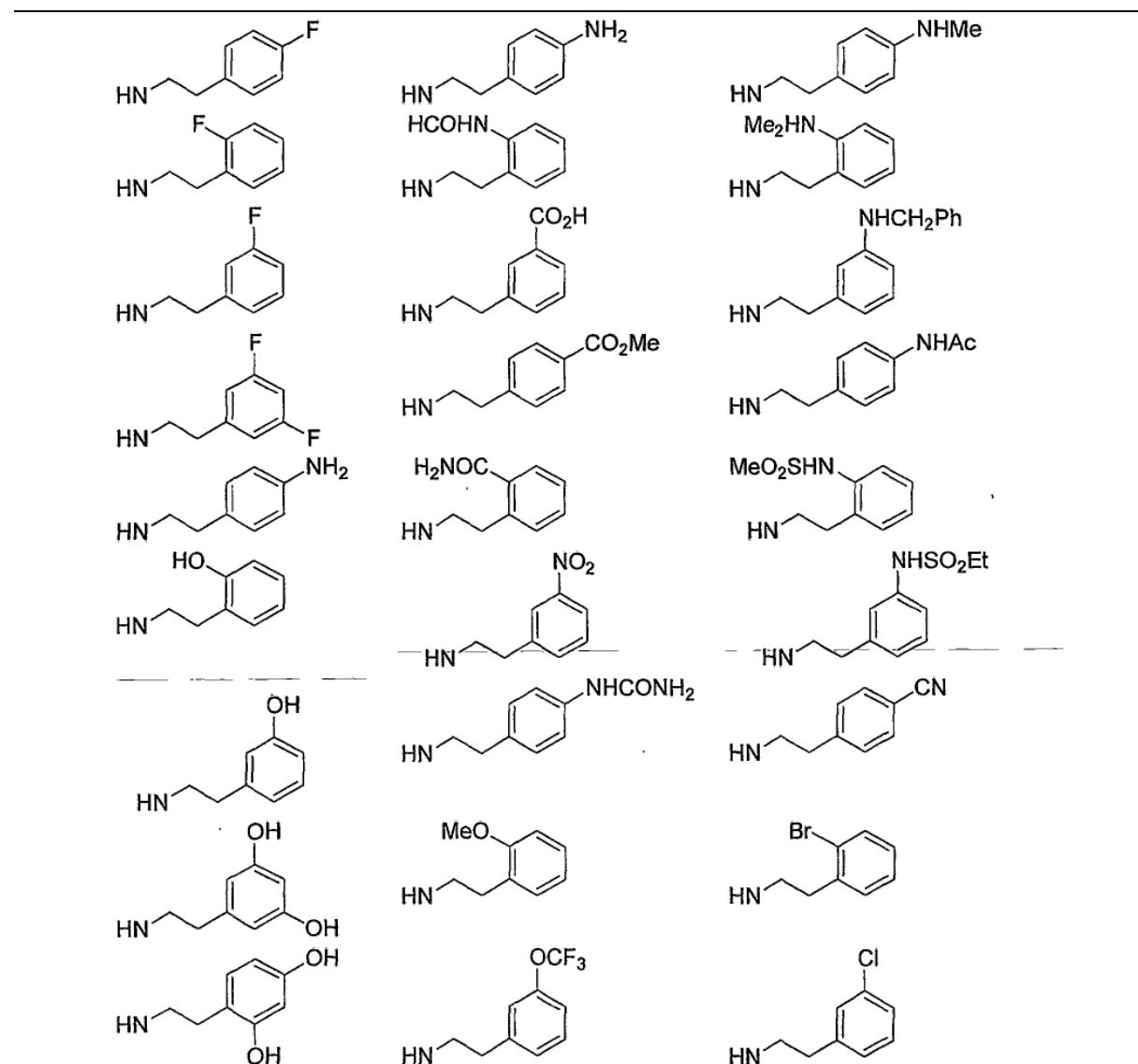
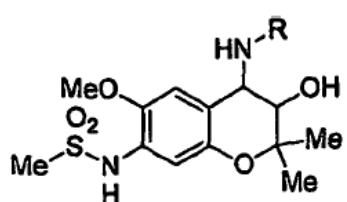


Tabla 3



HN-R

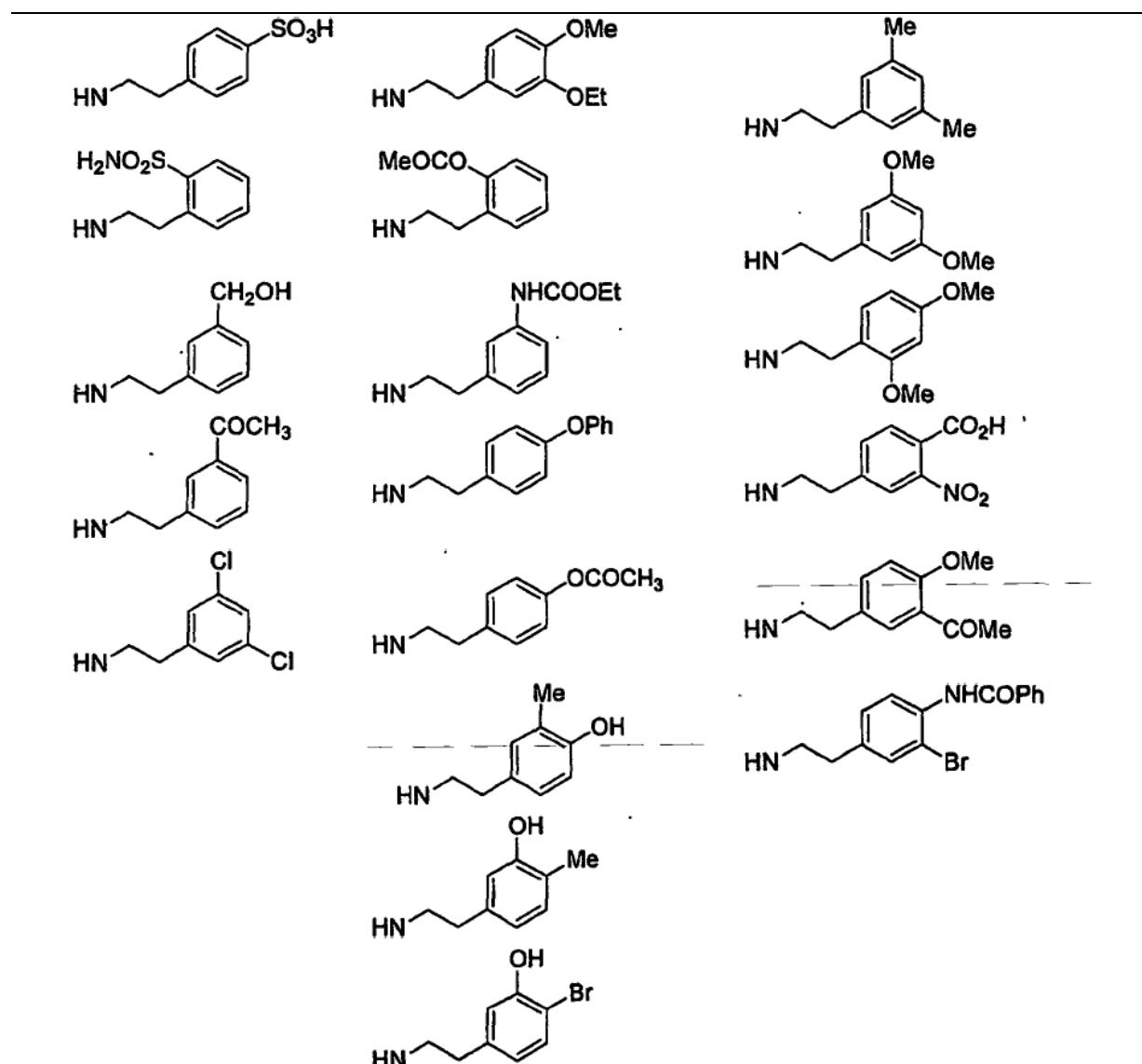


Tabla 4

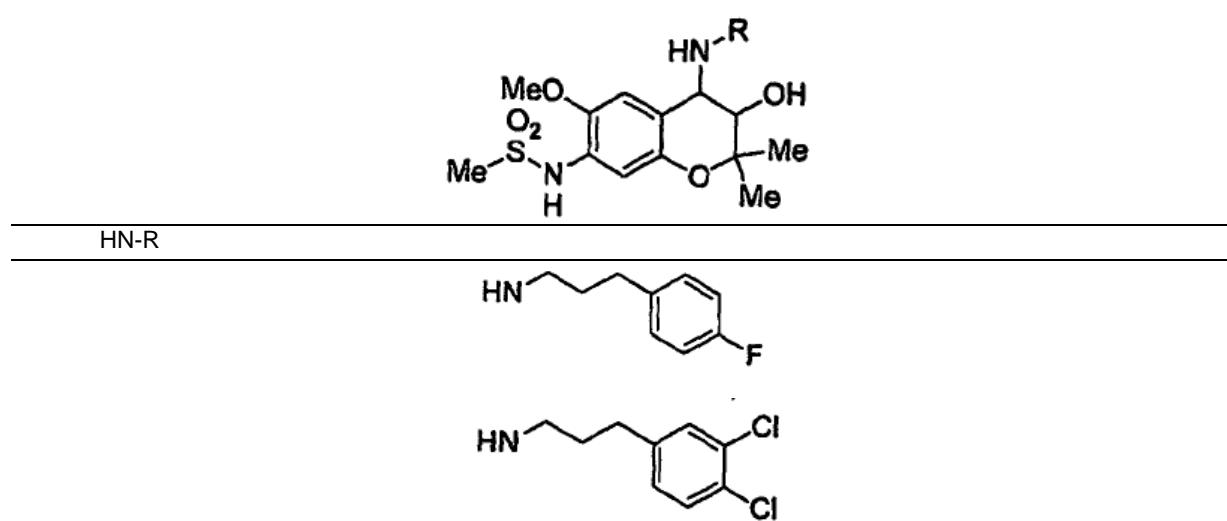


Tabla 5

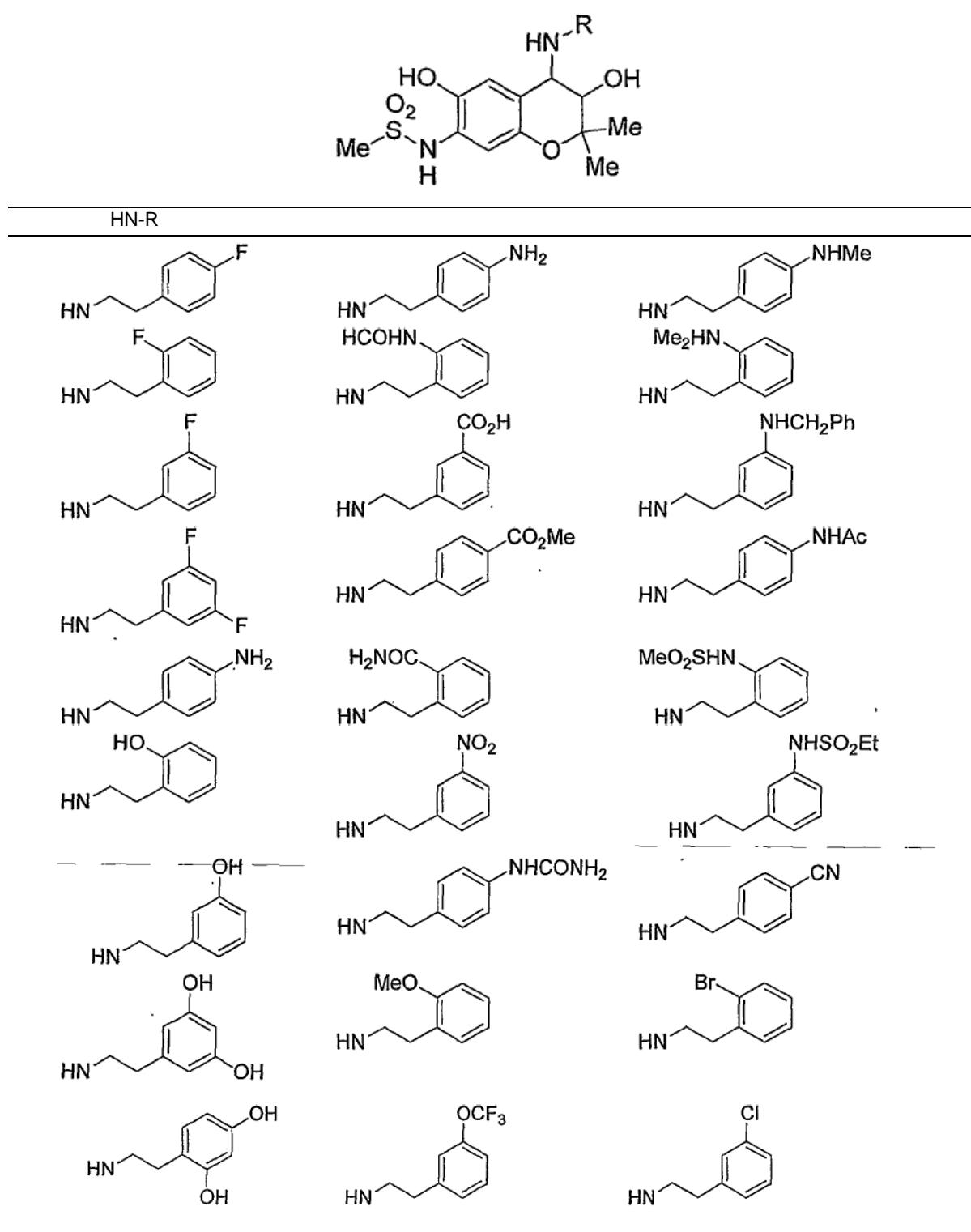
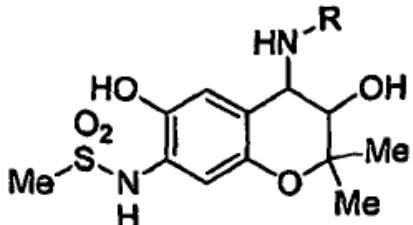
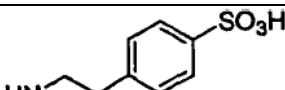
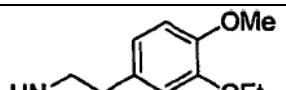
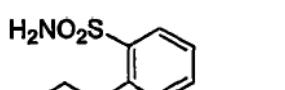
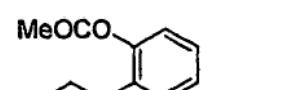
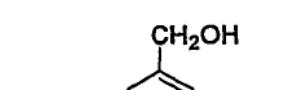
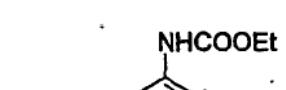
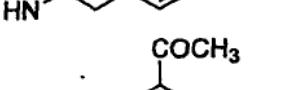
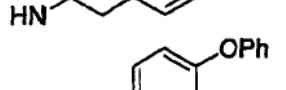


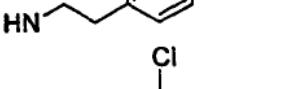
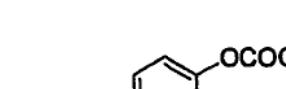
Tabla 6

 $\text{HN-R}$



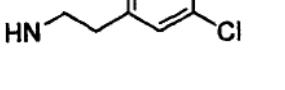
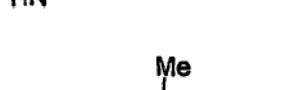
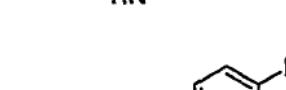
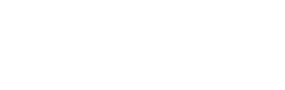
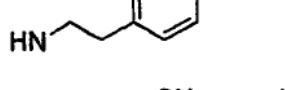
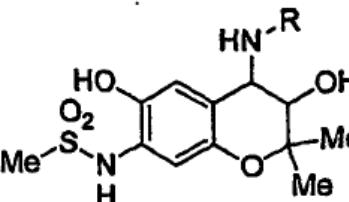






Tabla 7

 $\text{HN-R}$
--

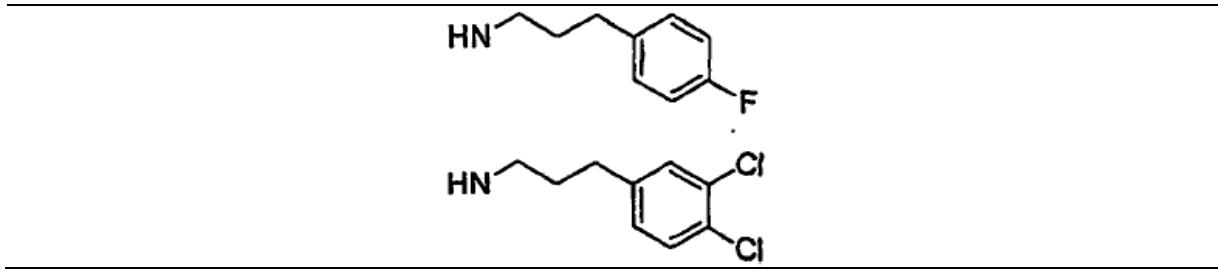


Tabla 8

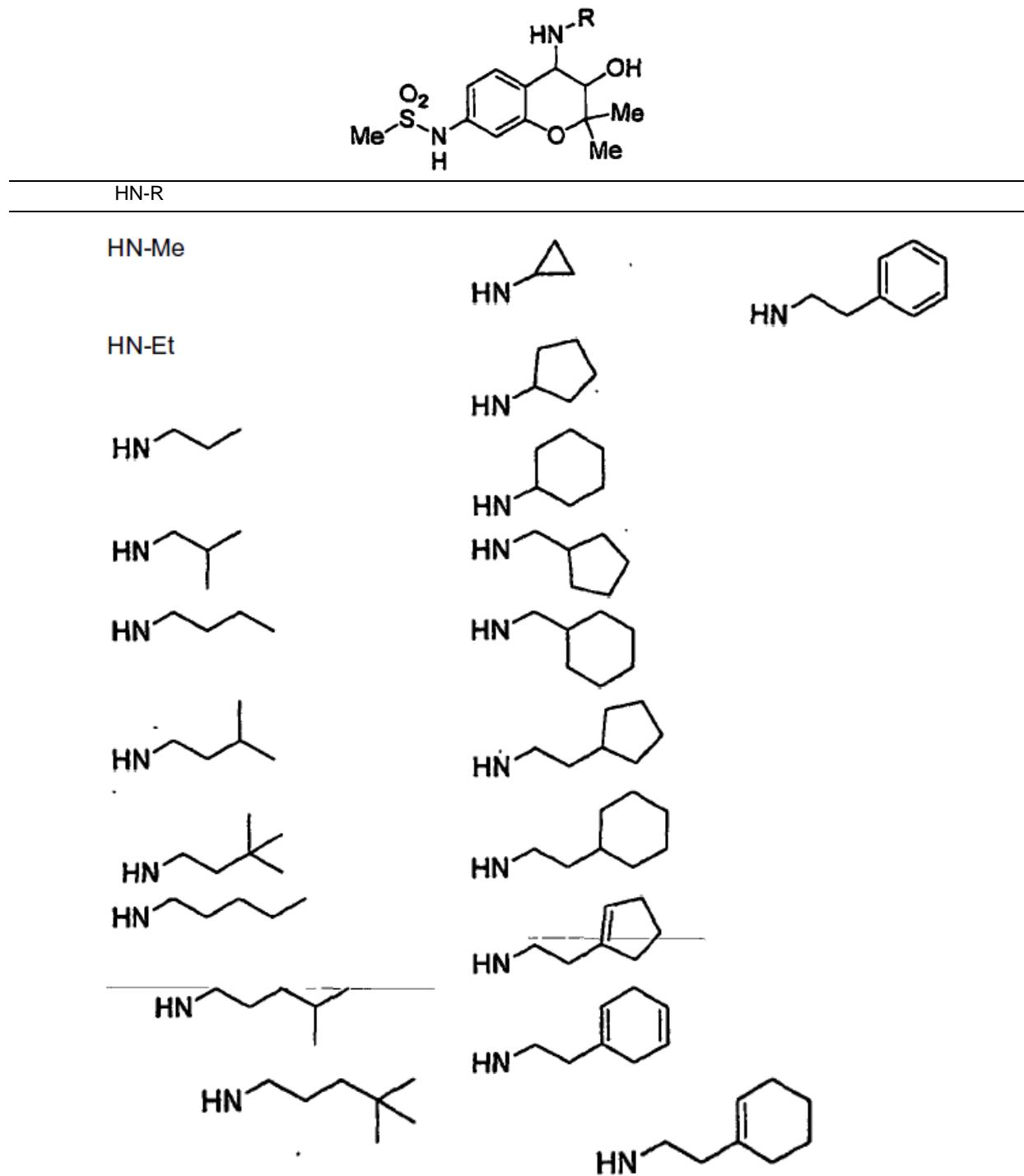


Tabla 9

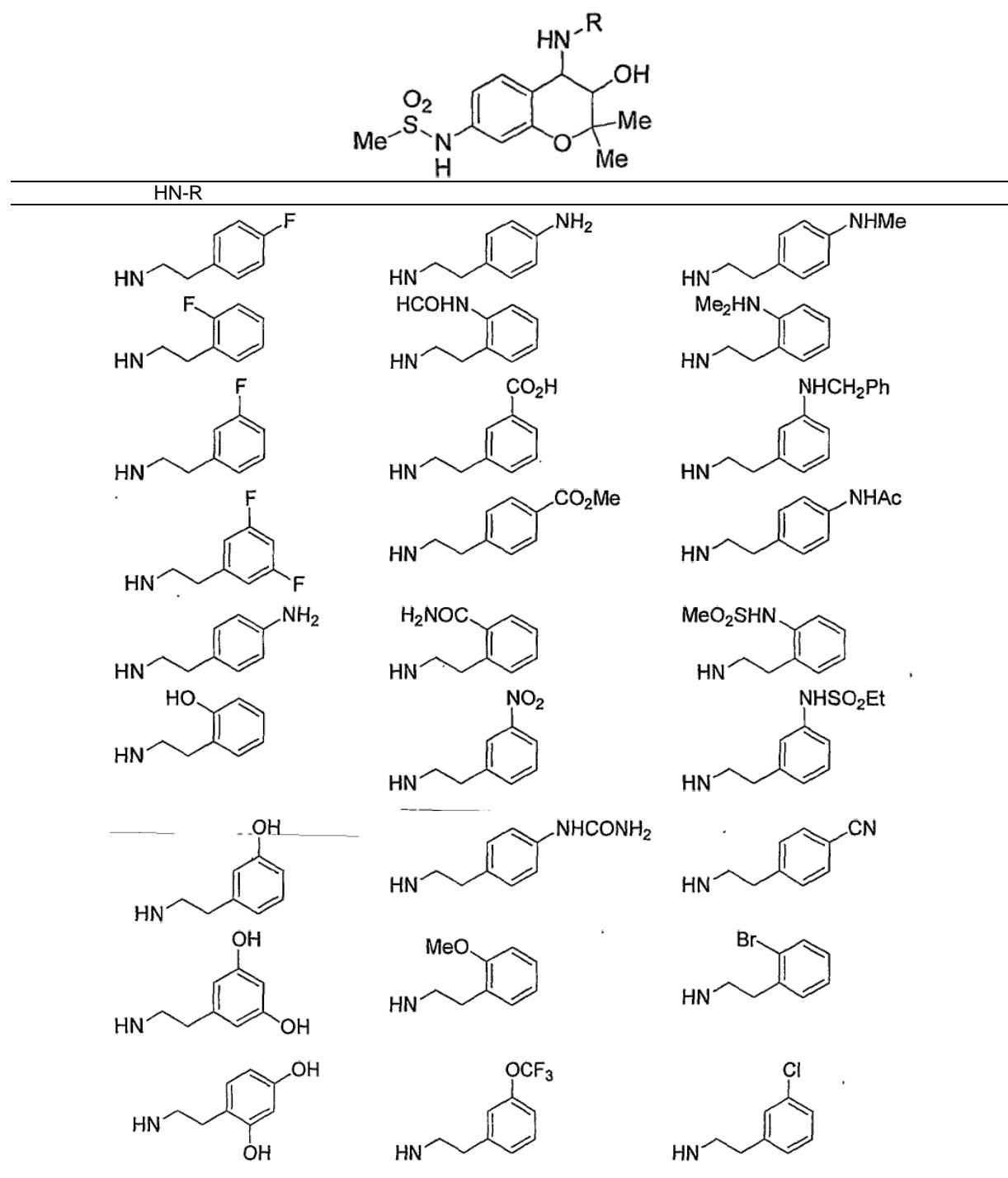
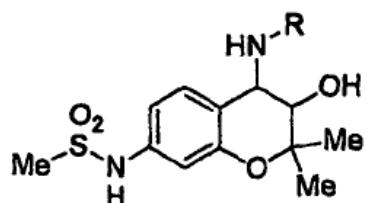


Tabla 10



HN-R

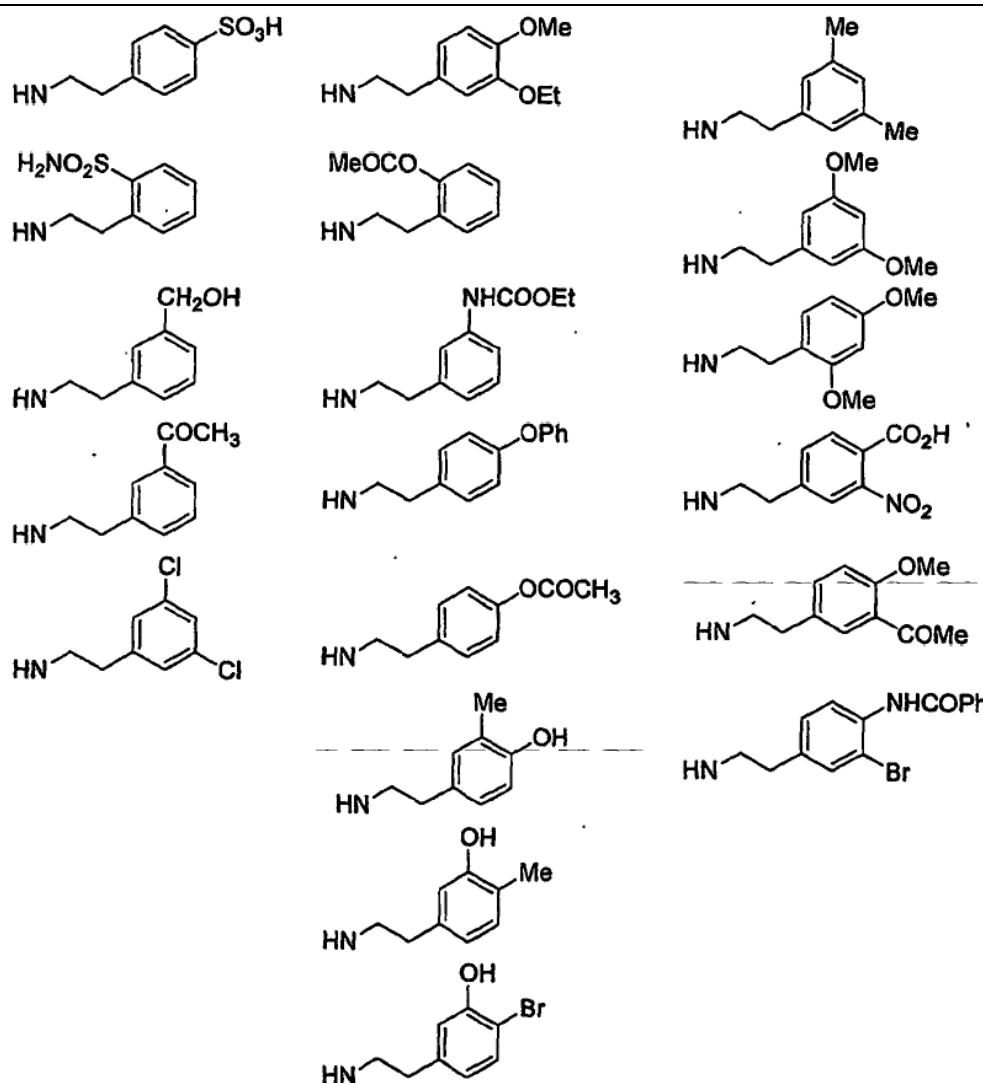


Tabla 11

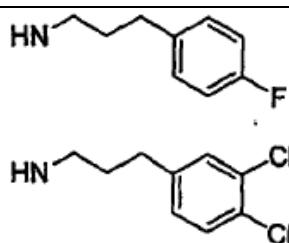
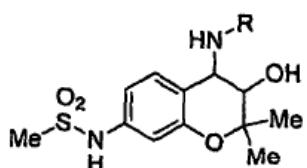


Tabla 12

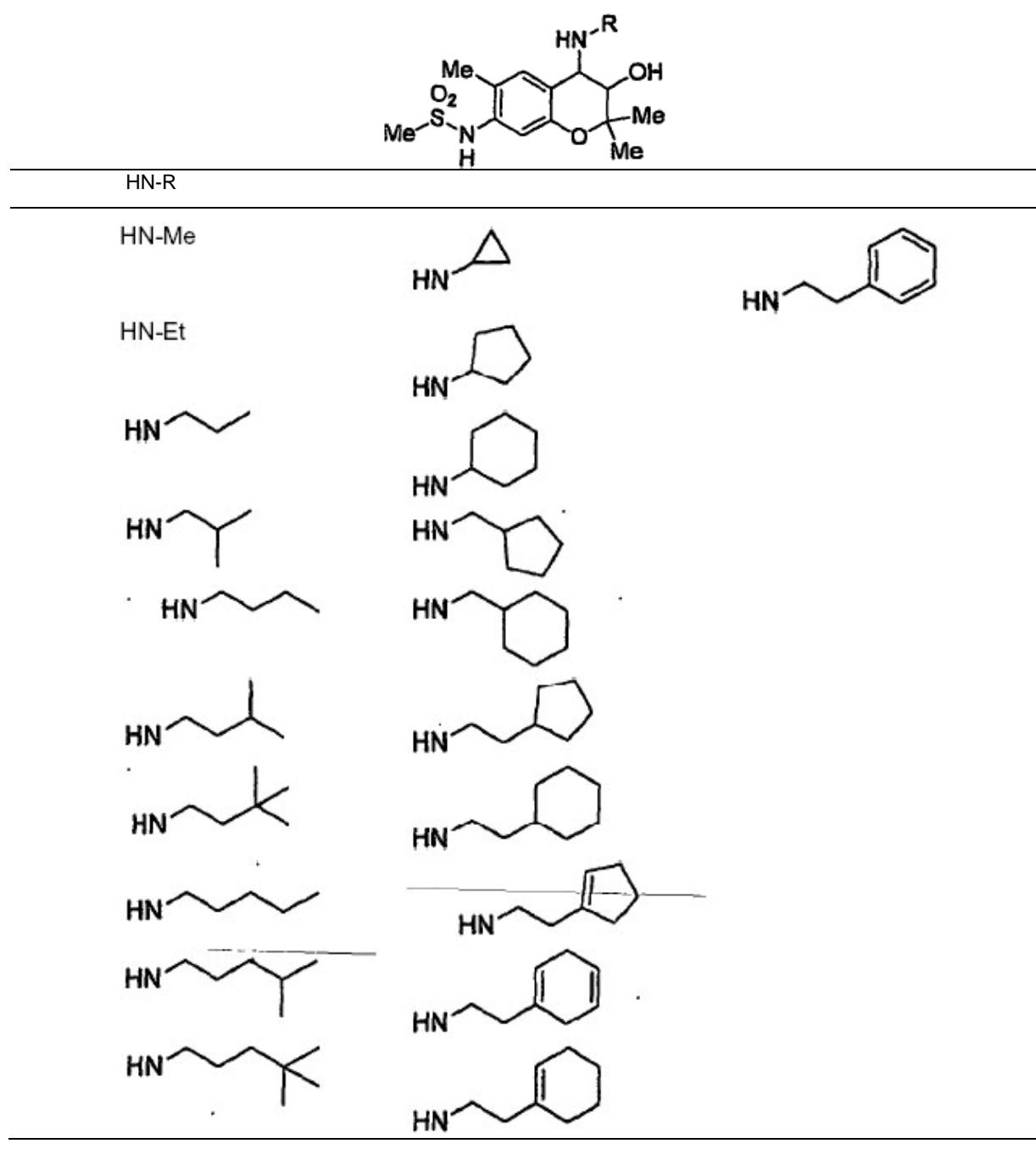
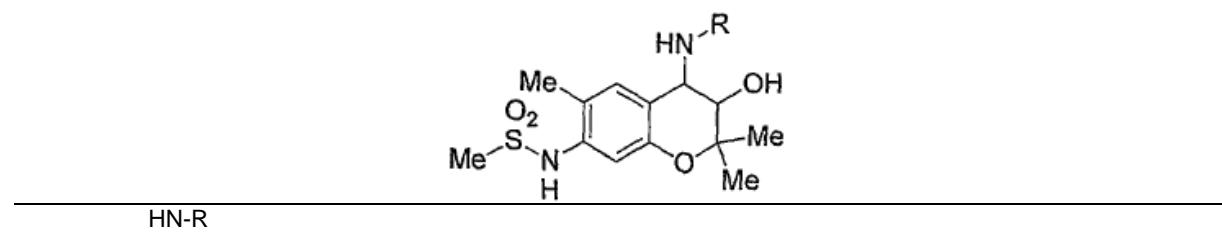


Tabla 13



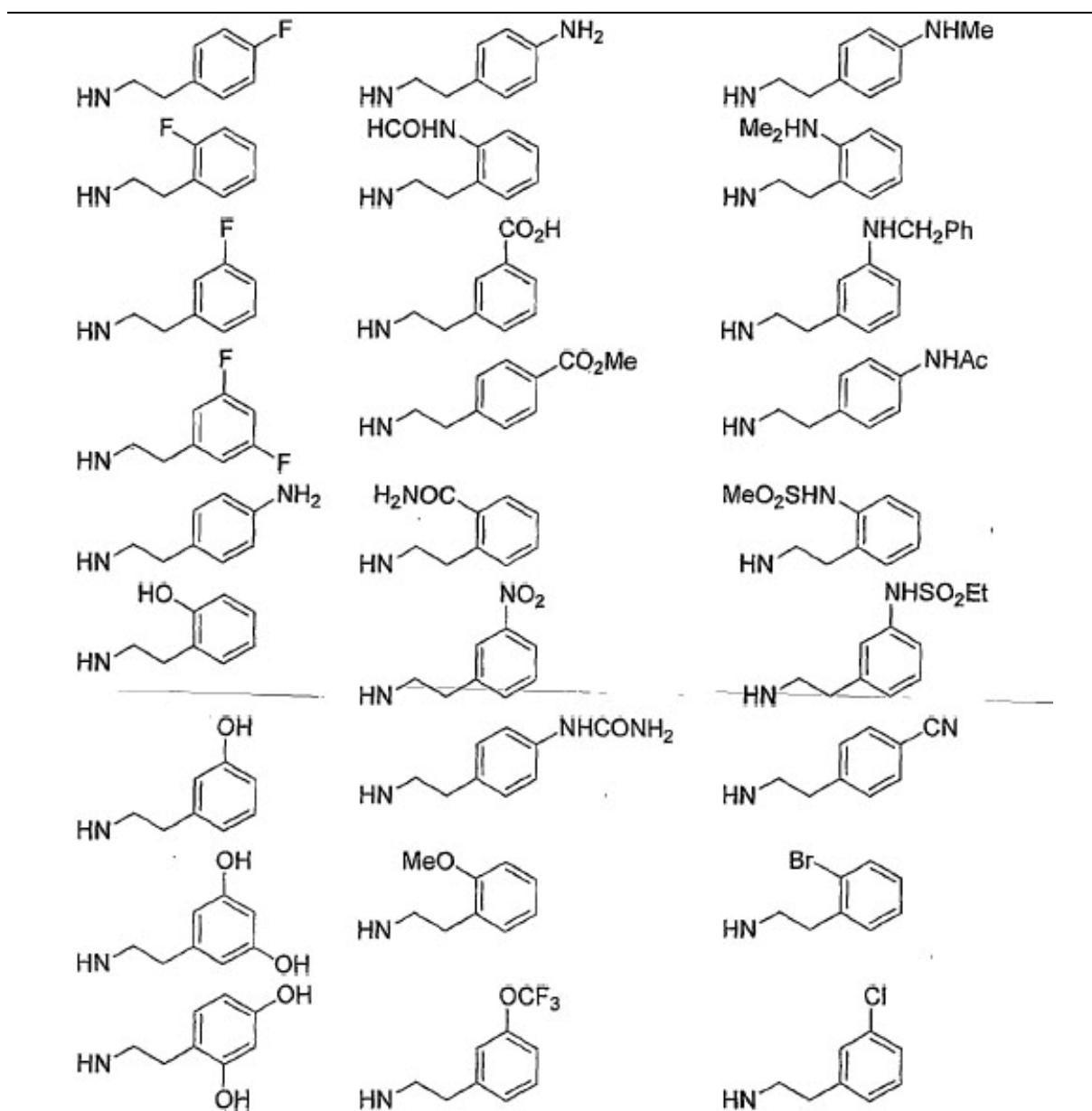
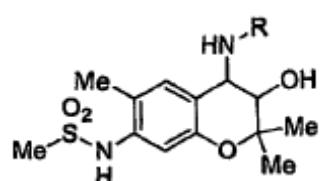


Tabla 14



HN-R

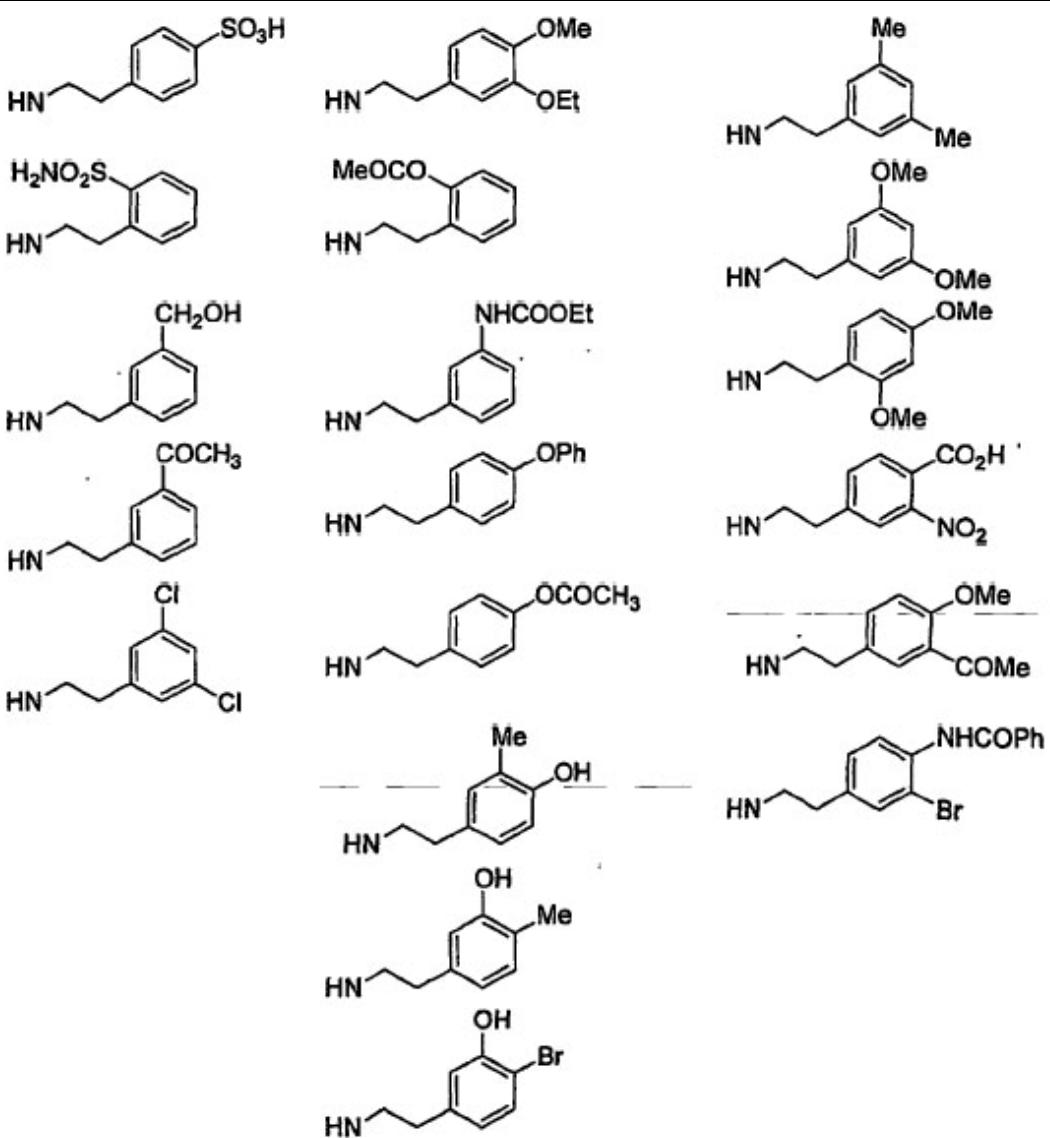


Tabla 15

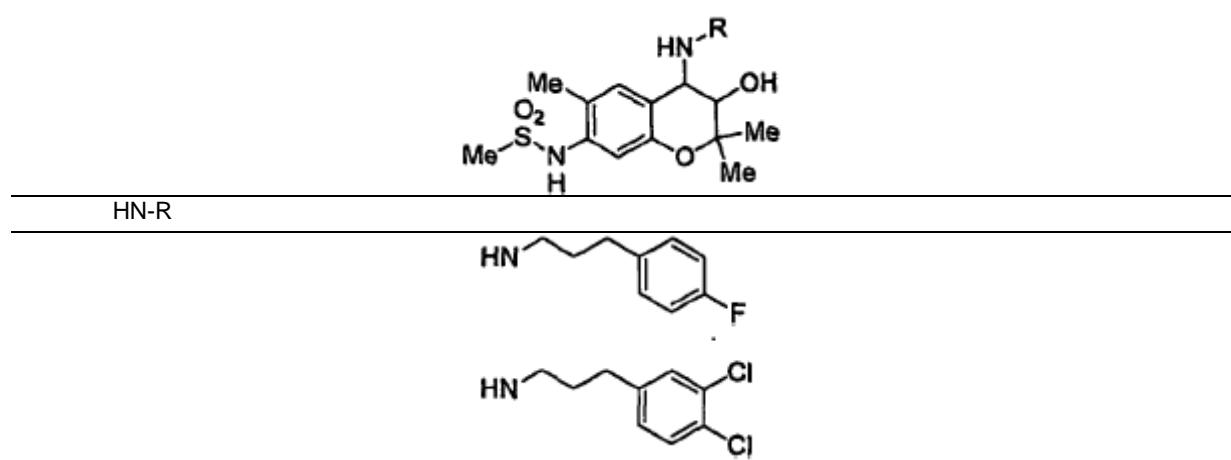


Tabla 16

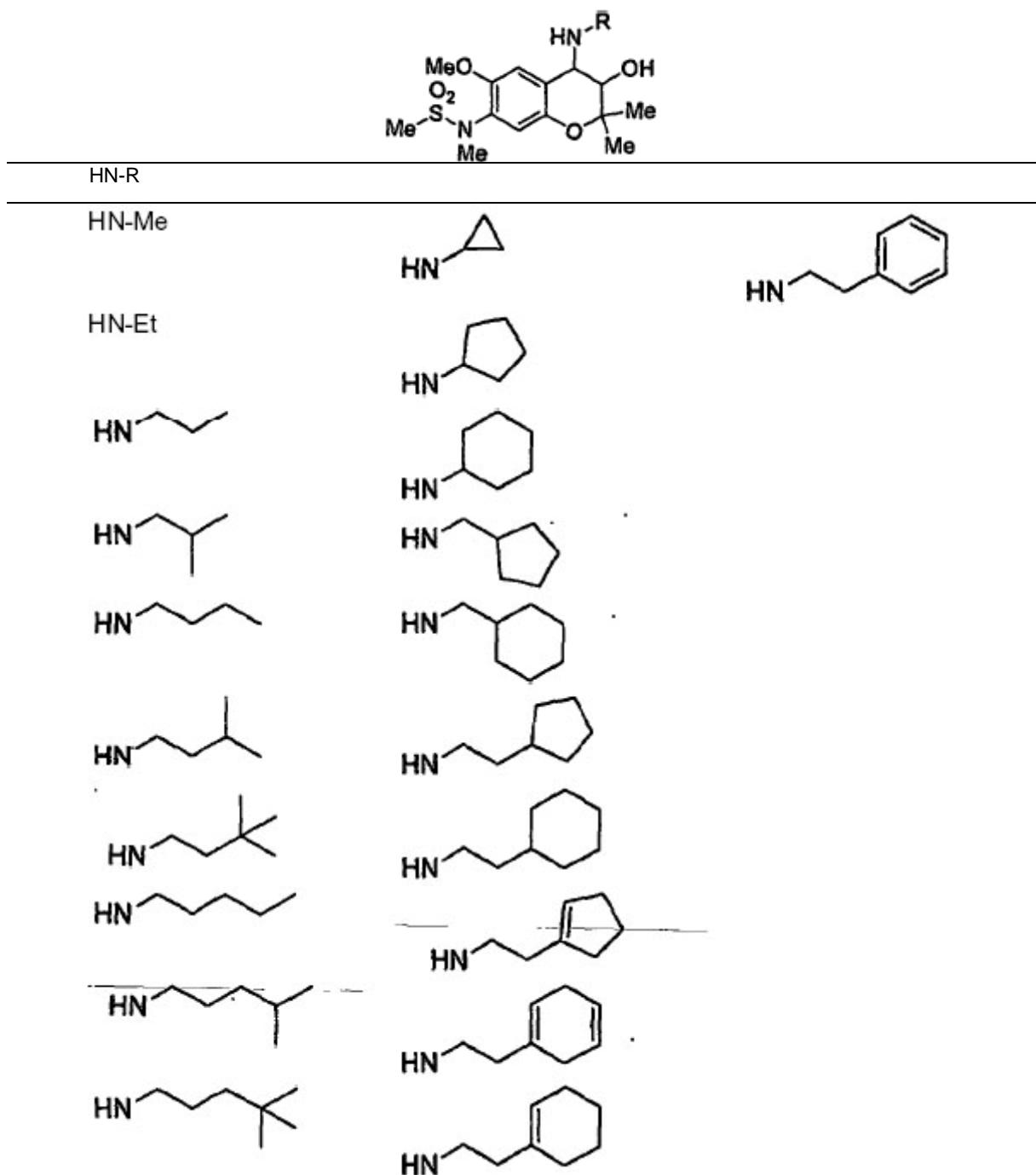
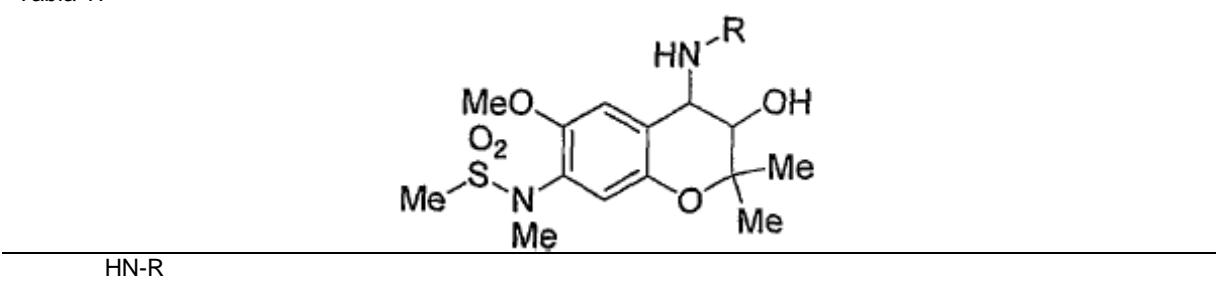


Tabla 17



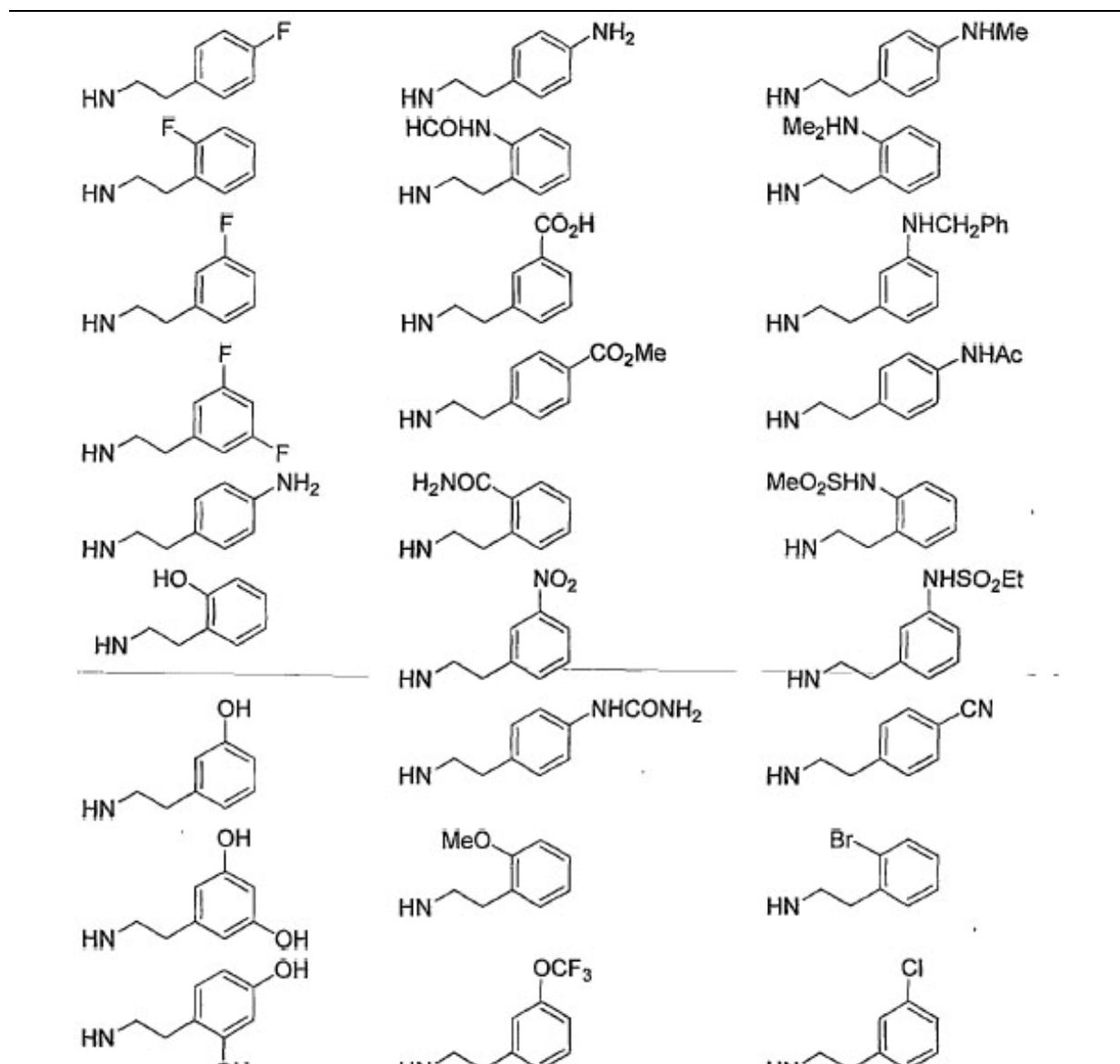
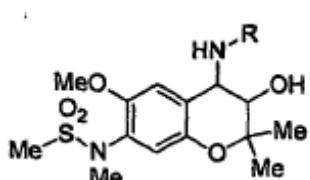


Tabla 18



HN-R

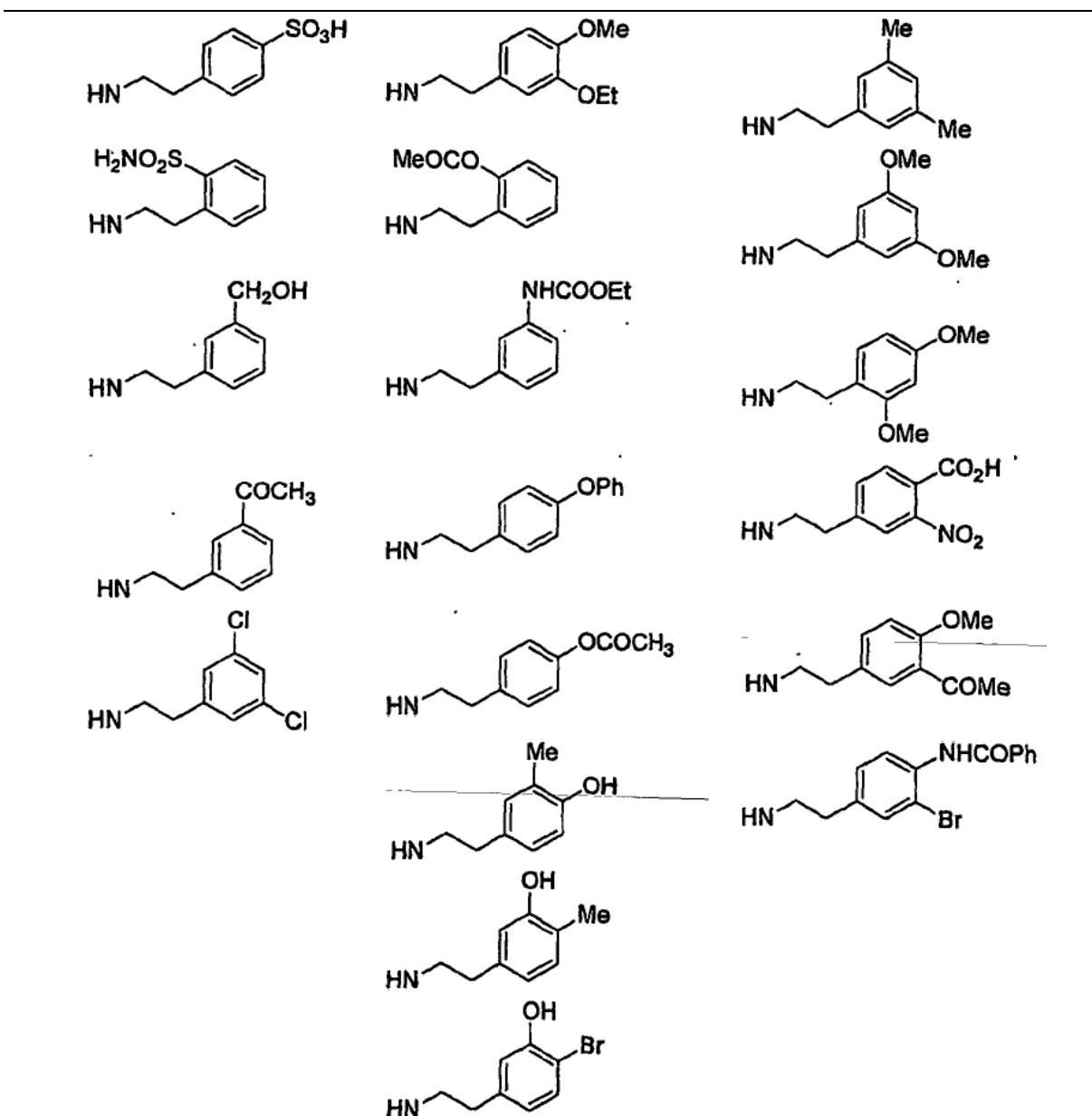


Tabla 19

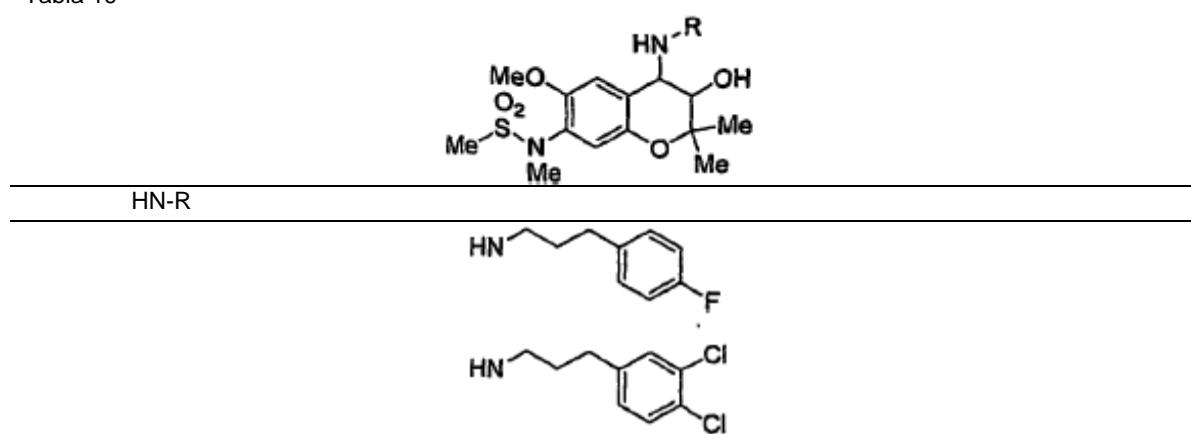


Tabla 20

HN-R	
HN-Me	
HN-Et	
HN	

Tabla 21

HN-R	
------	--

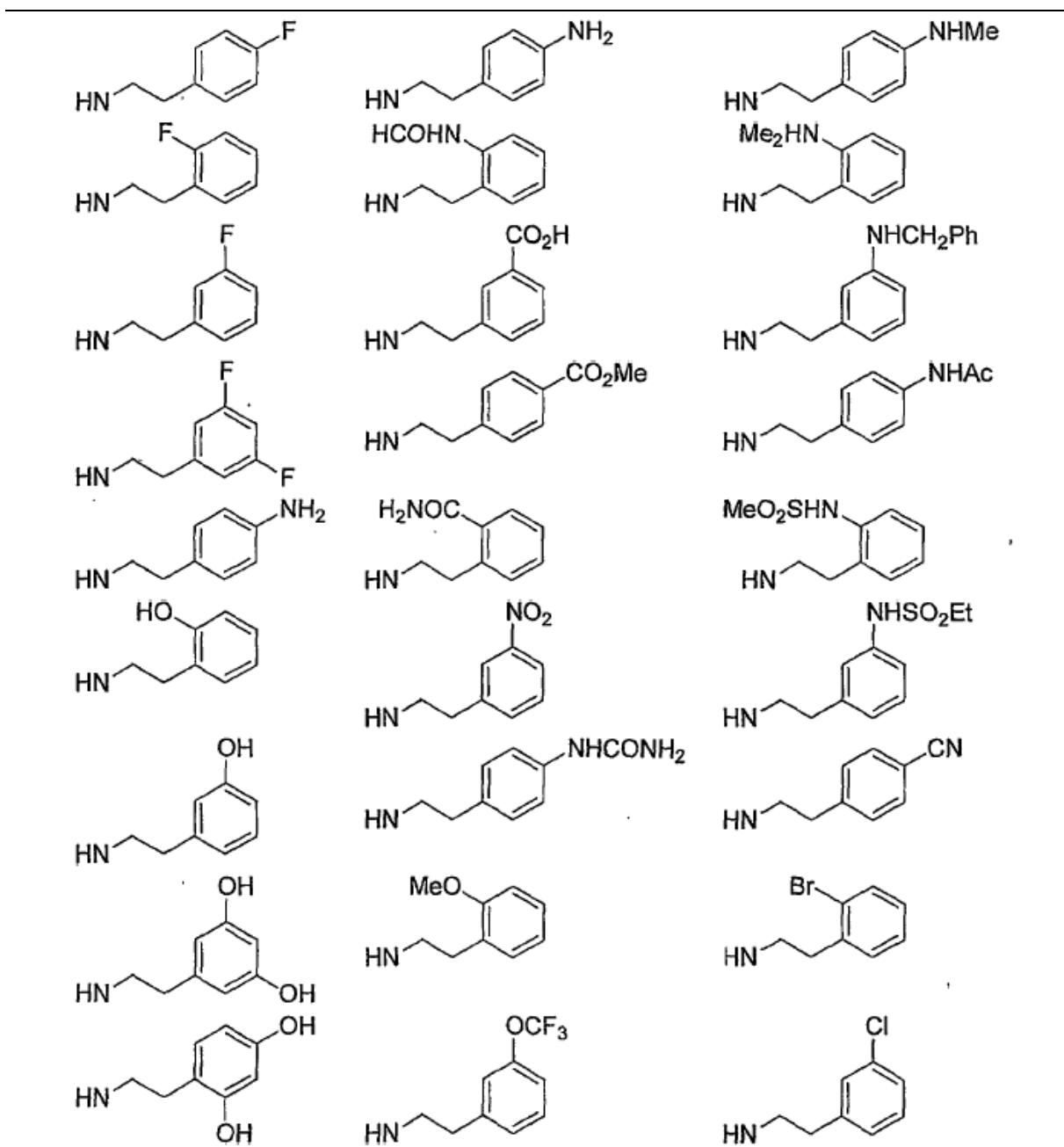
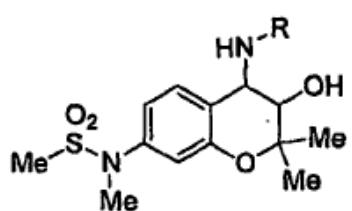


Tabla 22



HN-R

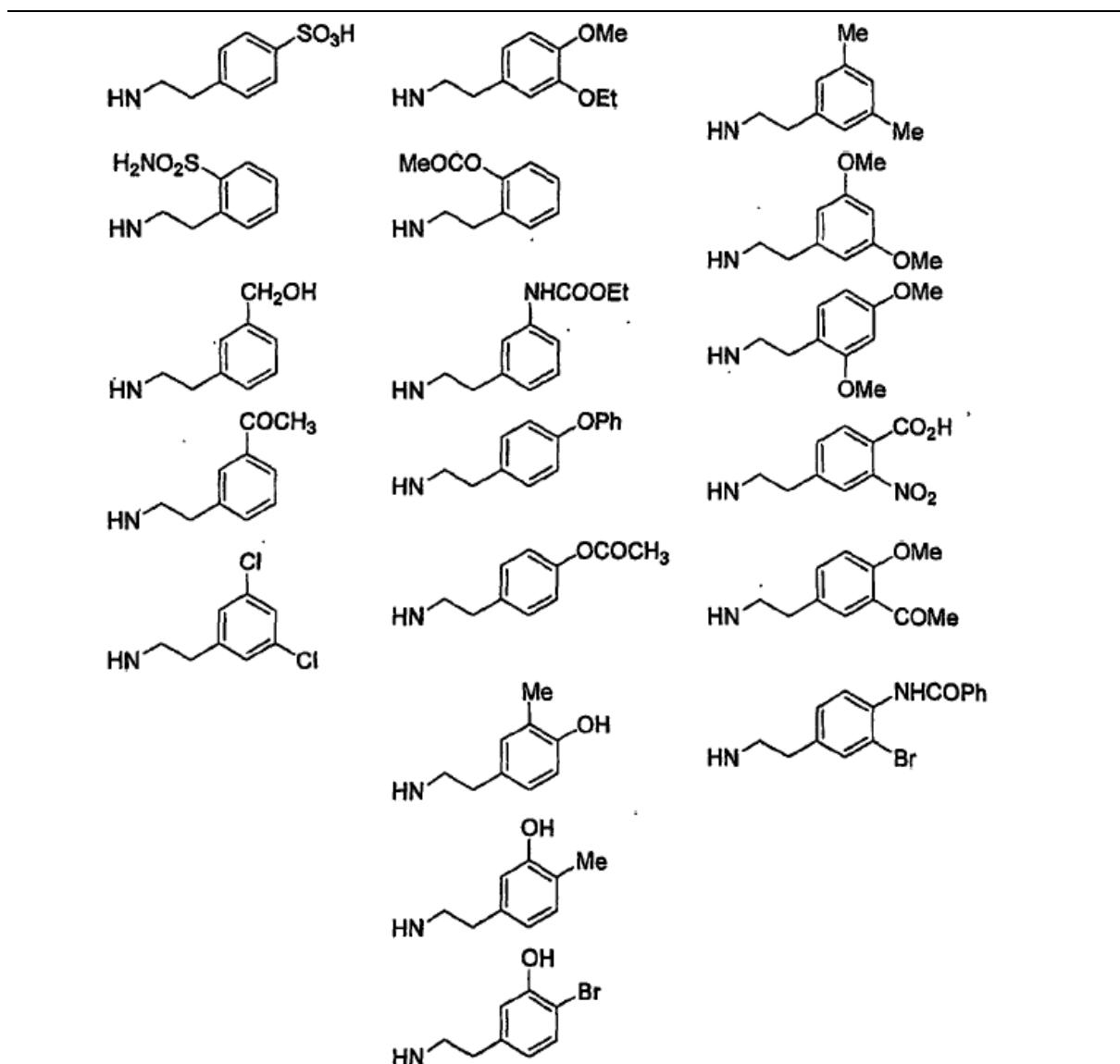


Tabla 23

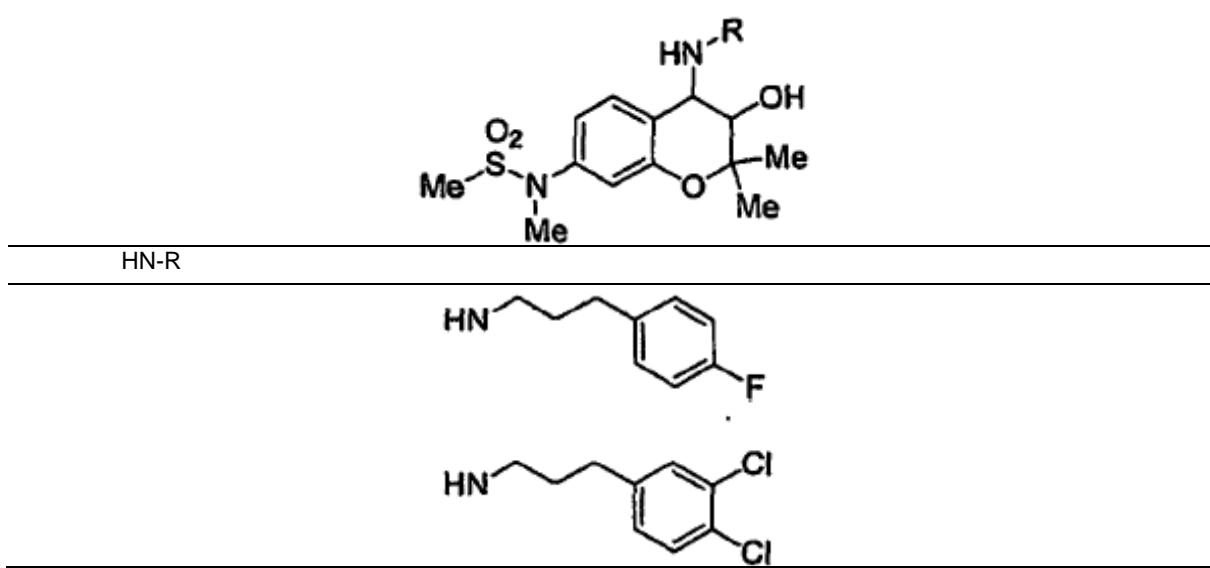


Tabla 24

HN-R	
HN-Me	 
HN-Et	 
HN-Propyl	 
HN-Isopropyl	
HN-Butyl	
HN-Pentyl	
HN-Hexyl	
HN-Heptyl	
HN-Octyl	
HN-Nonyl	
HN-Decyl	

Tabla 25

HN-R	
------	--

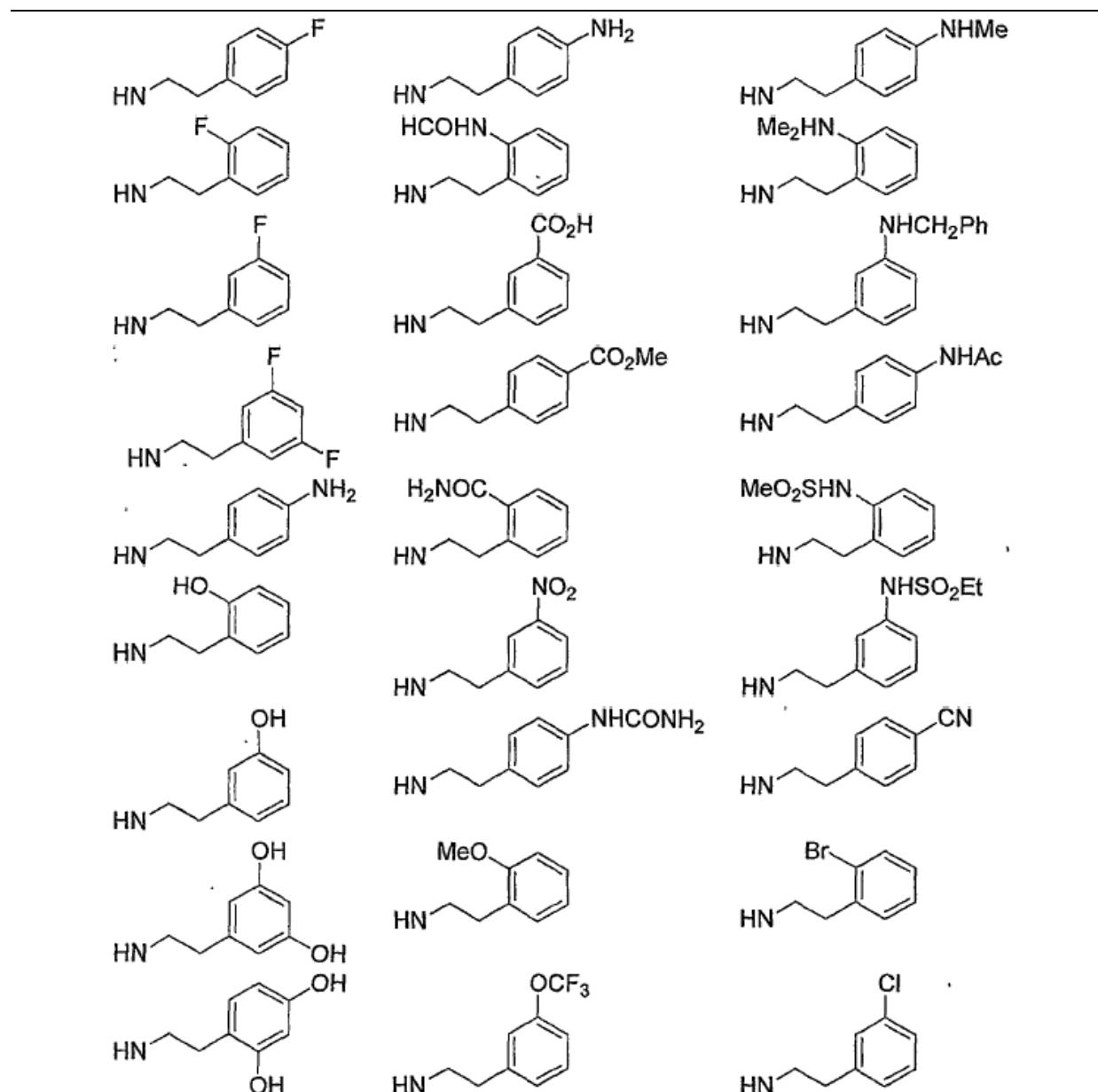
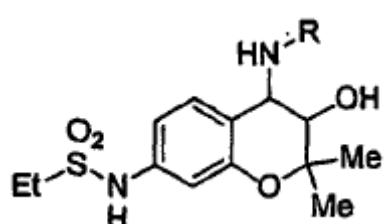


Tabla 26



HN-R

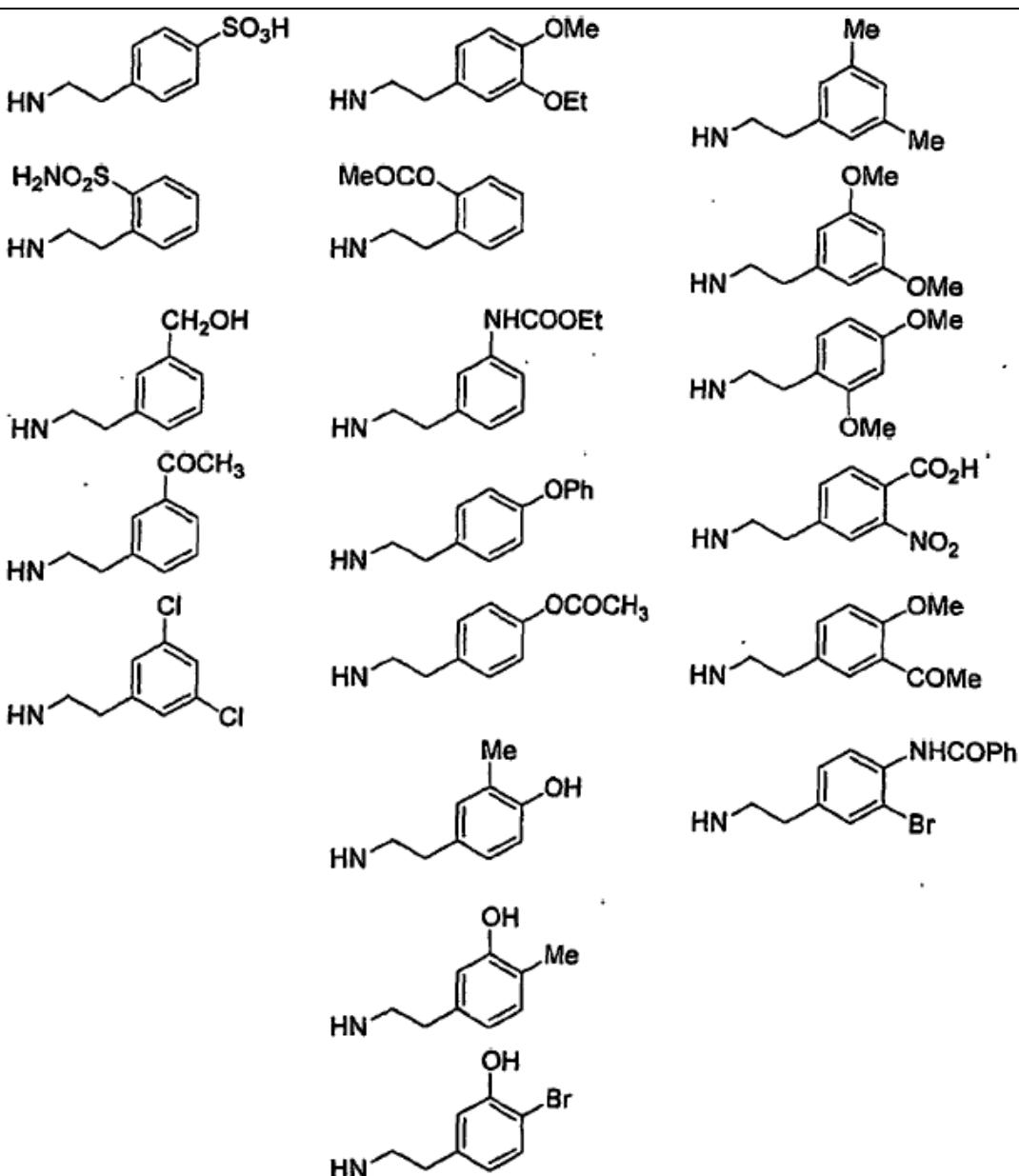
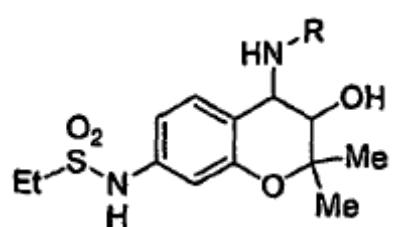


Tabla 27



HN-R

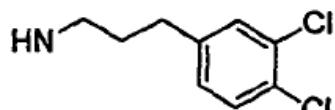
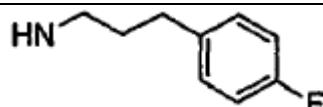


Tabla 28

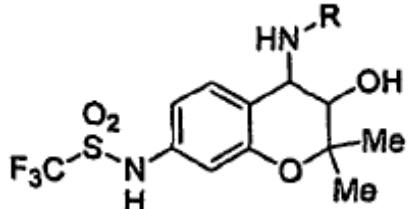
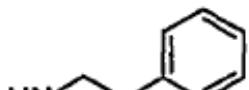
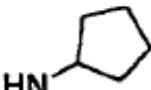
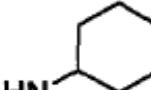
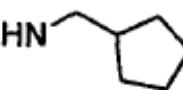
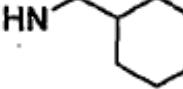
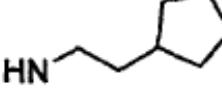
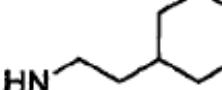
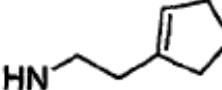
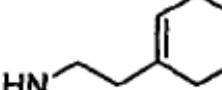
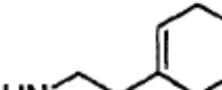
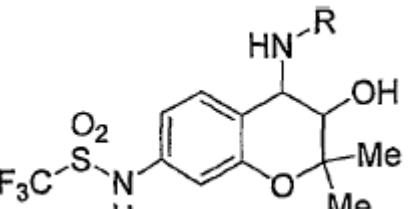
HN-R		
HN-Me		
HN-Et		
HN-Propyl		
HN-Isopropyl		
HN-Butyl		
HN-Pentyl		
HN-Hexyl		
HN-Heptyl		
HN-Octyl		
HN-Nonyl		
HN-Decyl		

Tabla 29

HN-R		

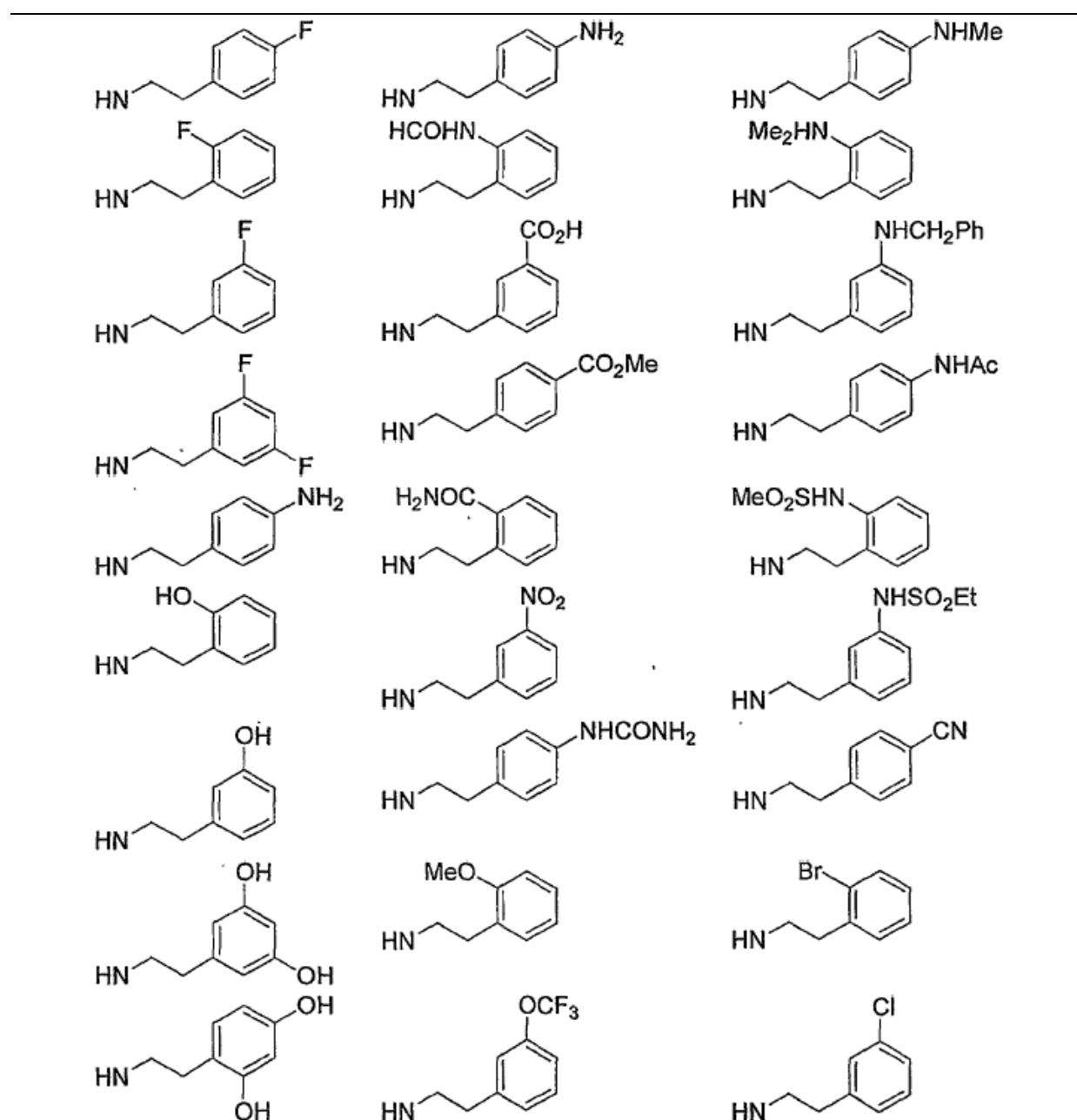
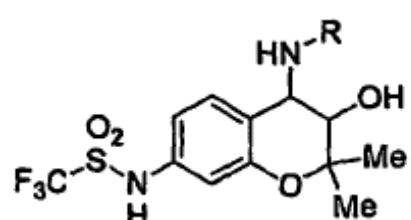


Tabla 30



HN-R

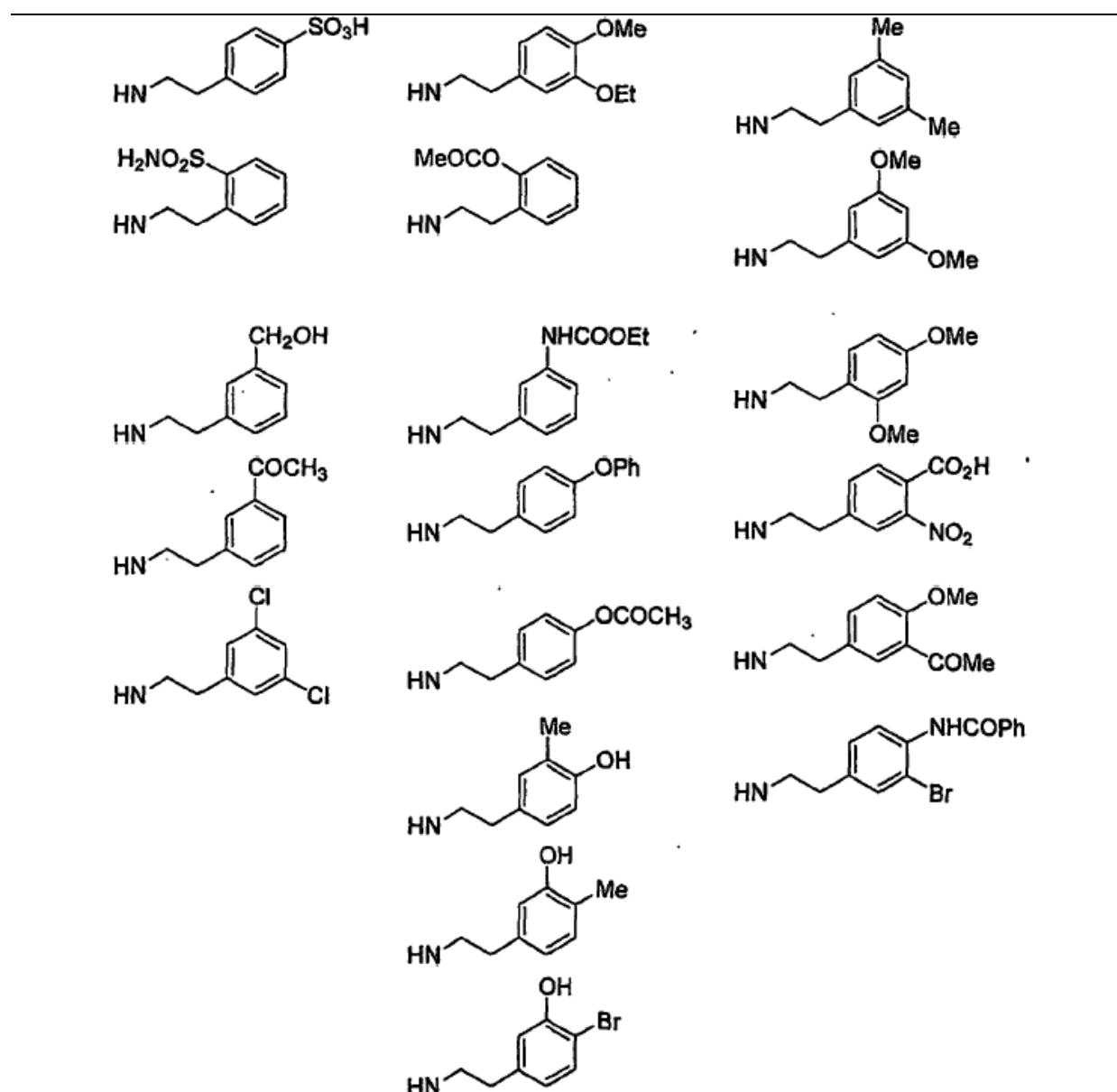


Tabla 31

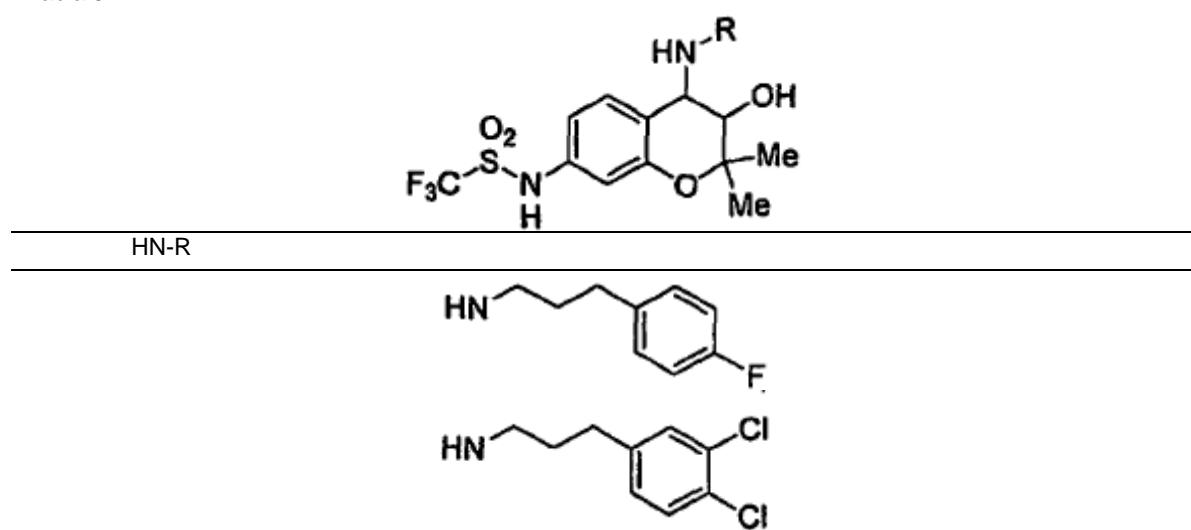


Tabla 32

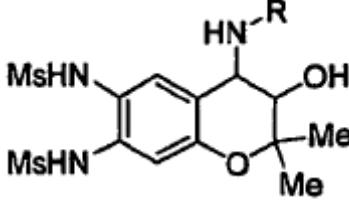
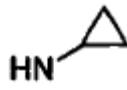
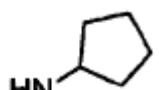
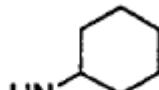
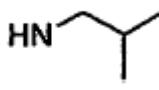
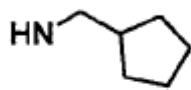
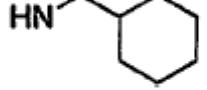
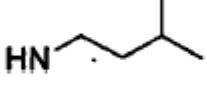
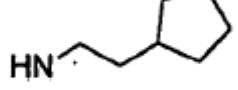
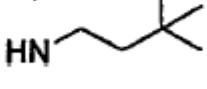
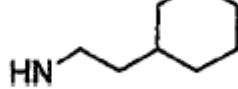
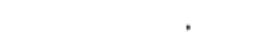
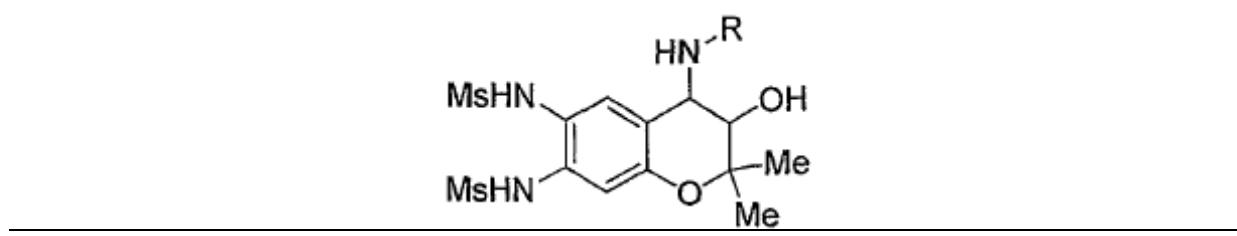
HN-R	
HN-Me	
HN-Et	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

Tabla 33



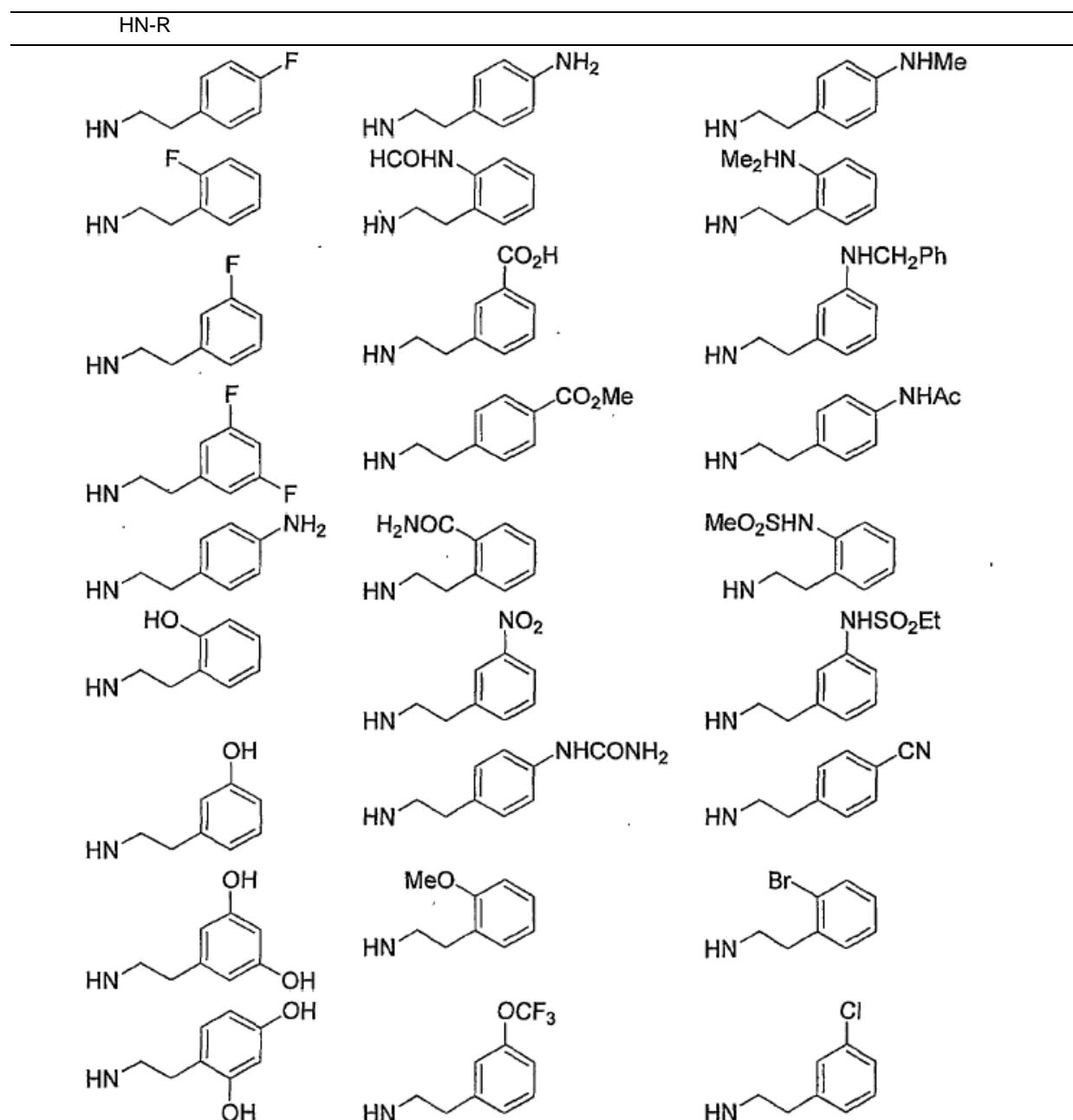
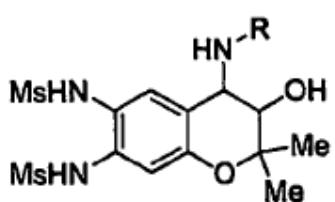


Tabla 34



HN-R

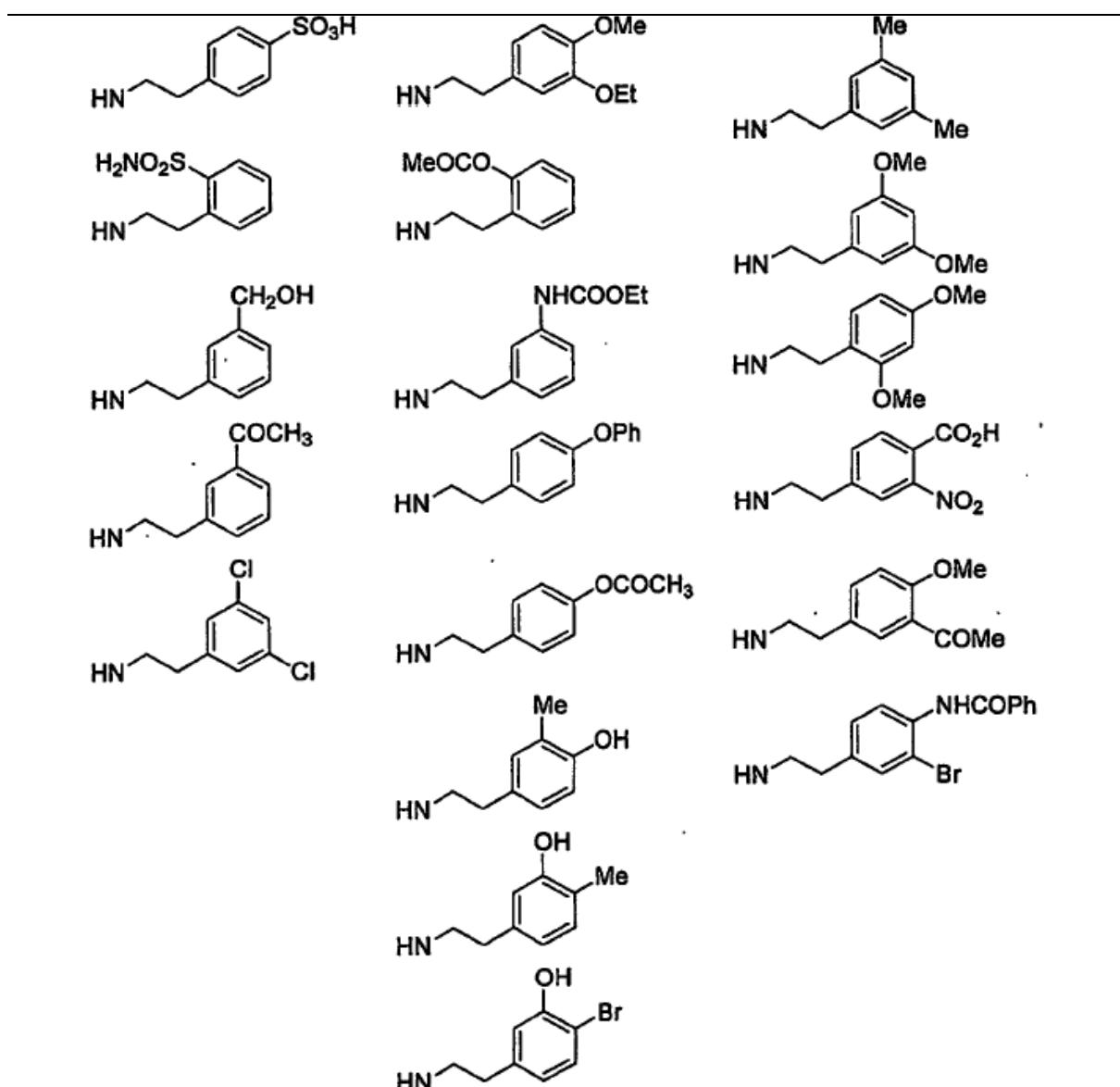


Tabla 35

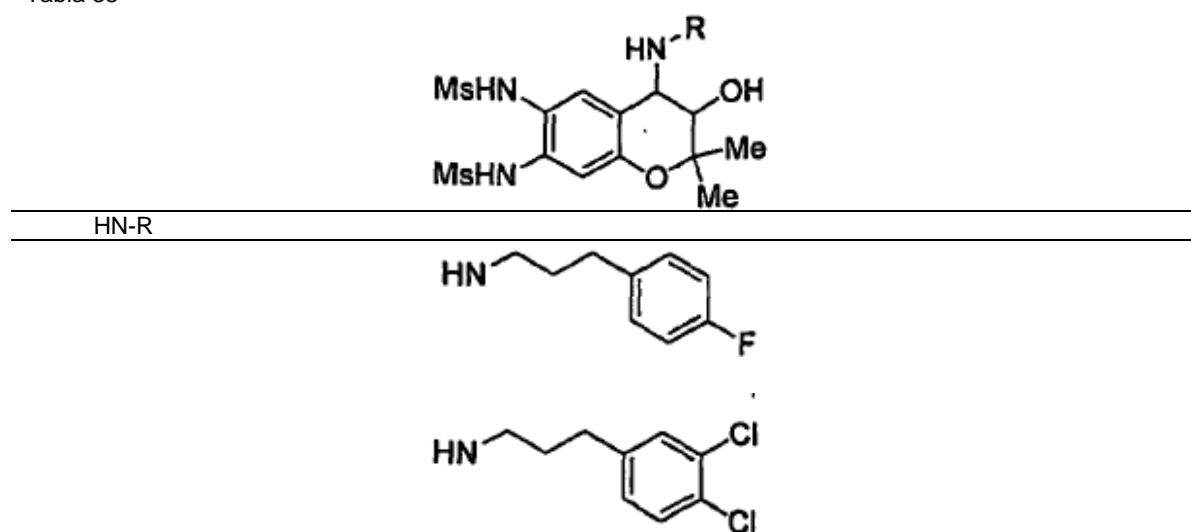


Tabla 36

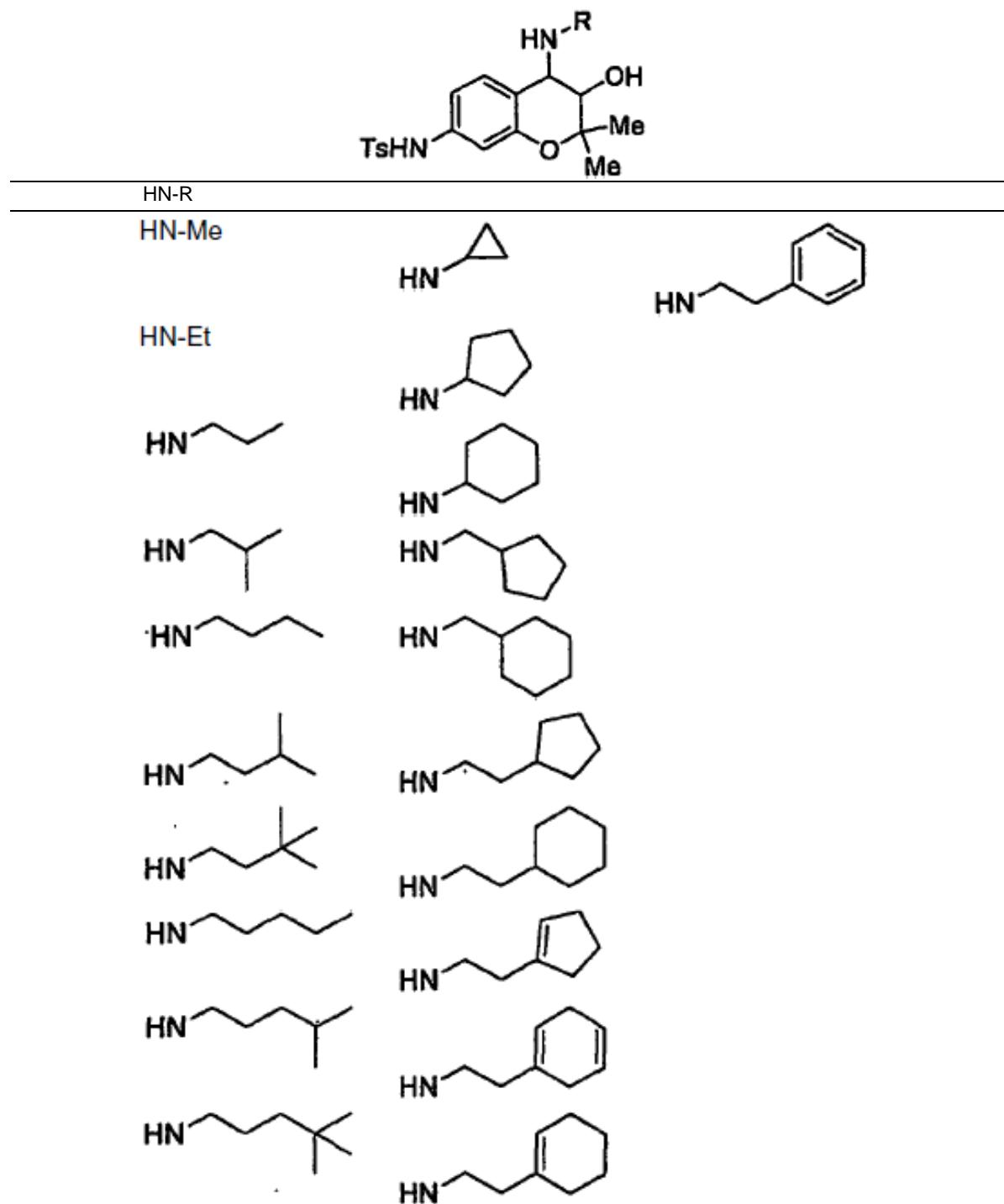
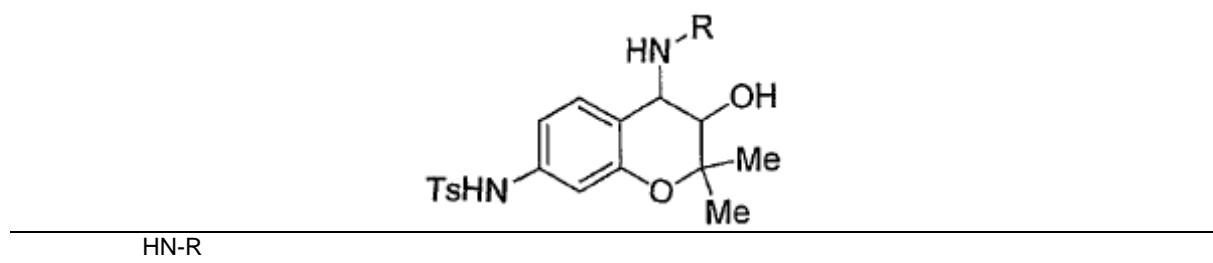


Tabla 37



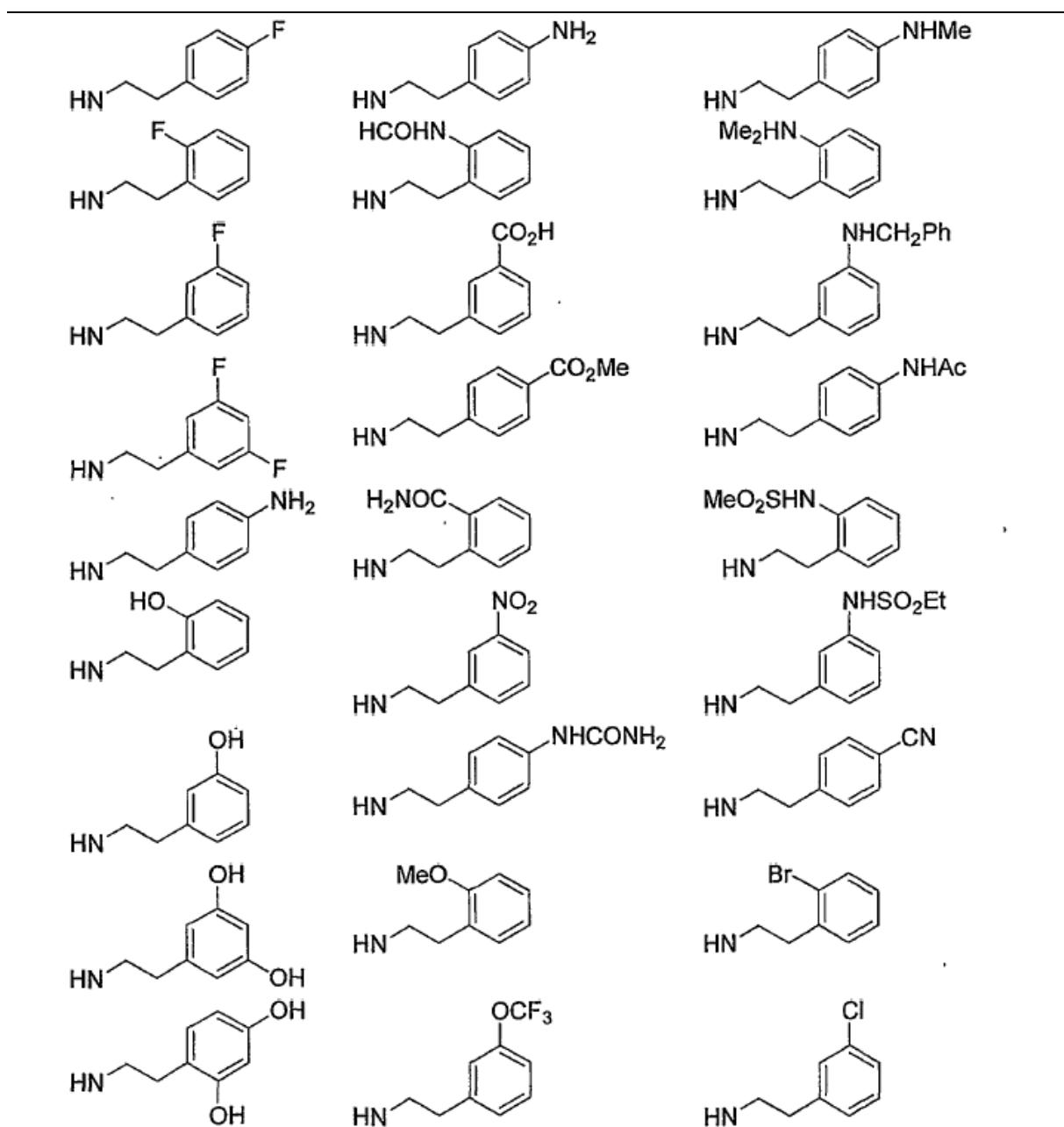
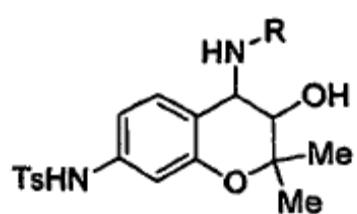


Tabla 38



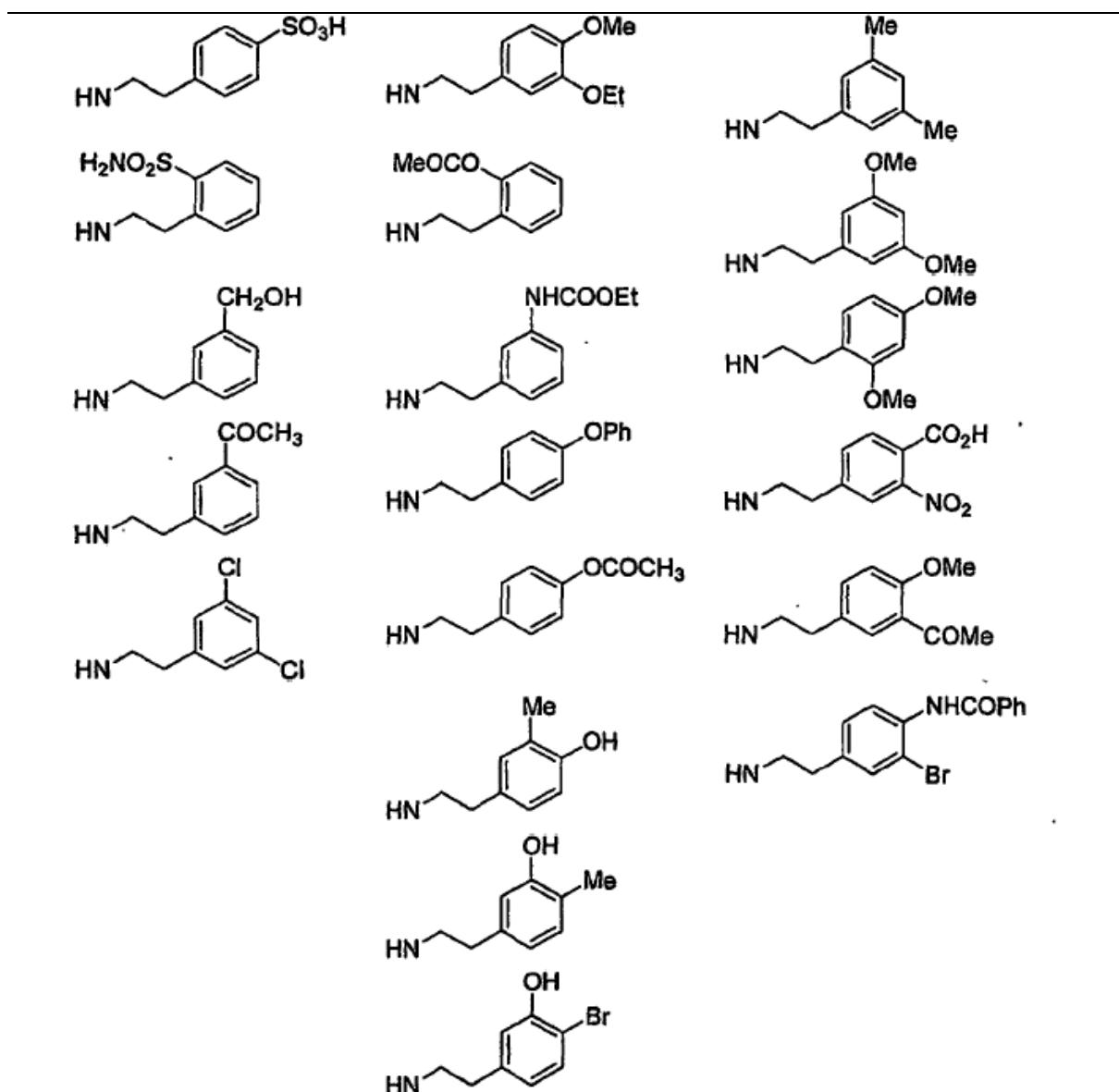
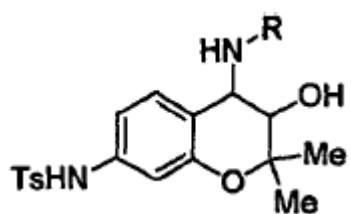


Tabla 39



HN-R

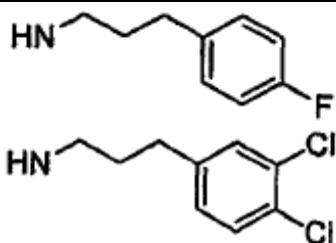


Tabla 40

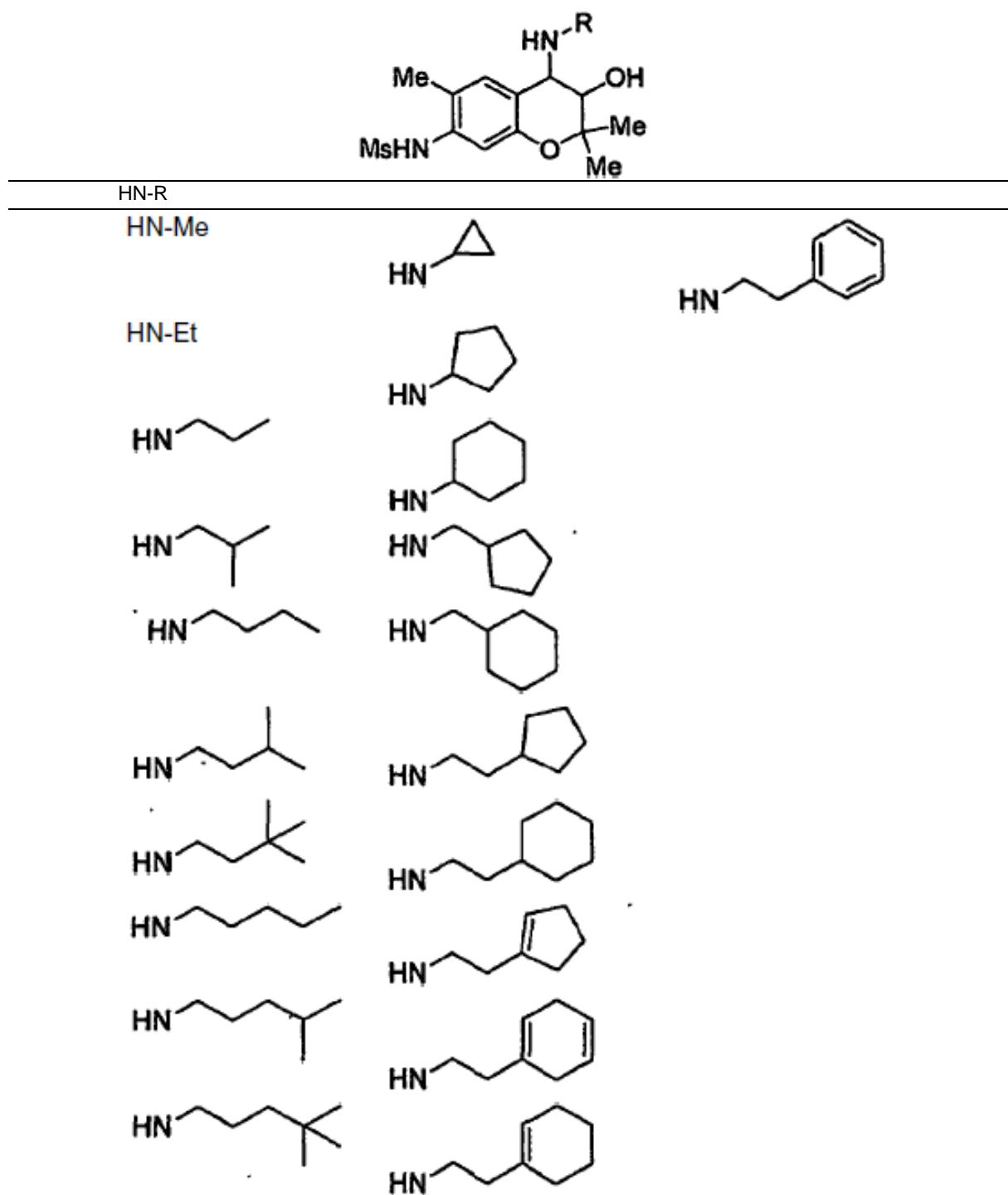
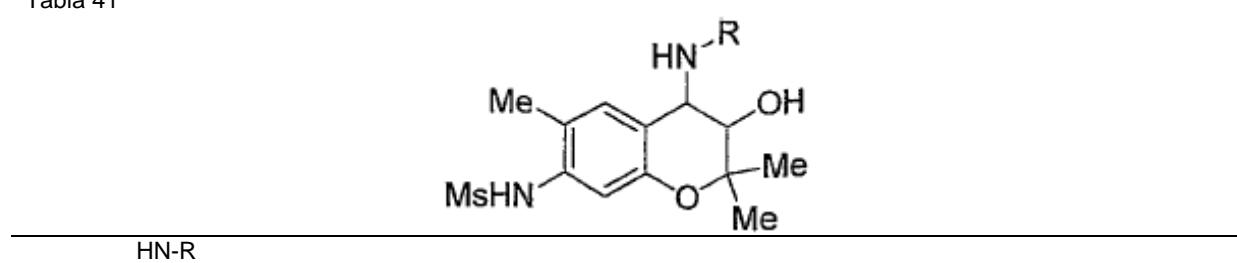


Tabla 41



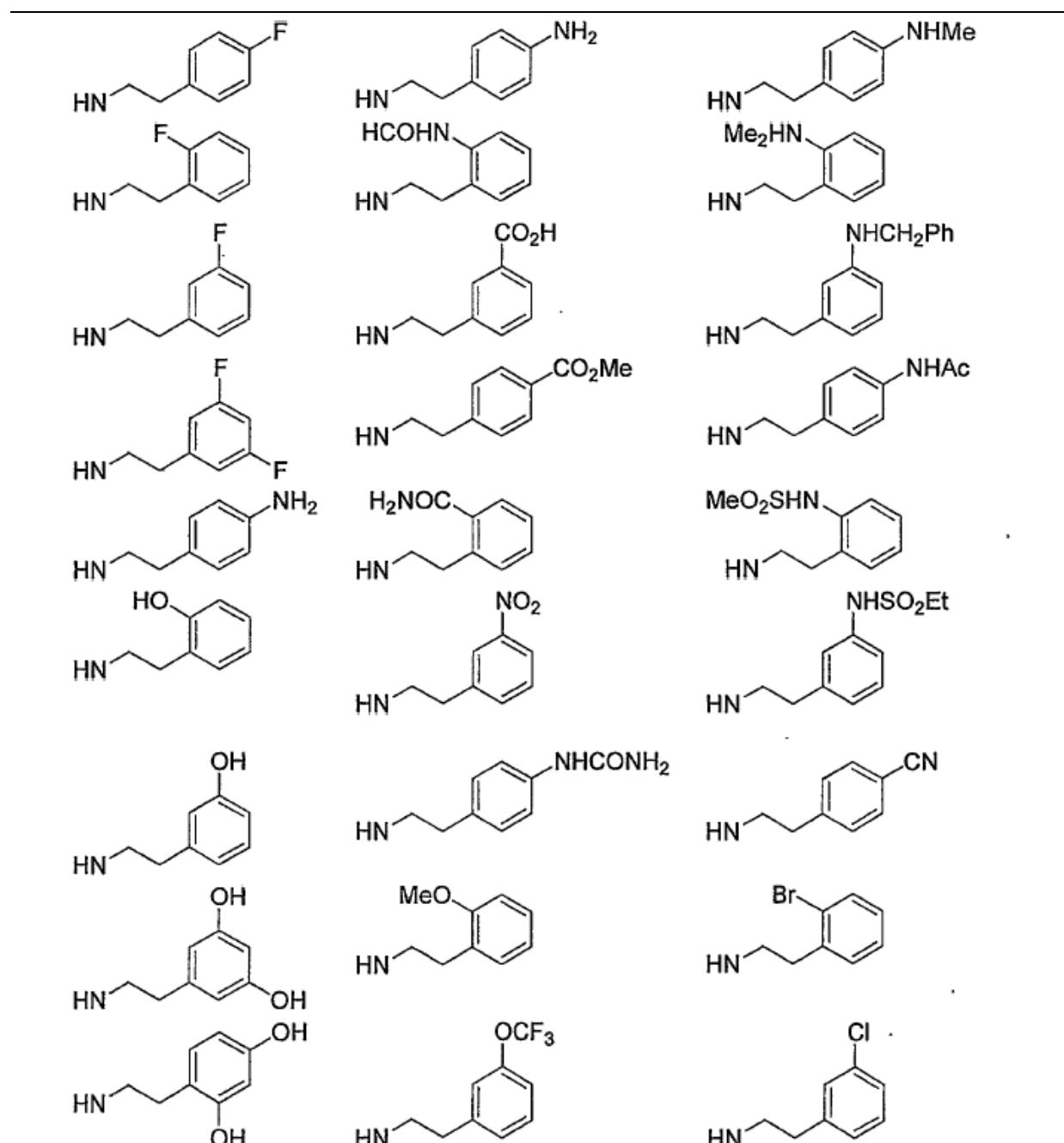
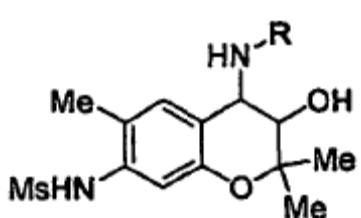


Tabla 42



HN-R

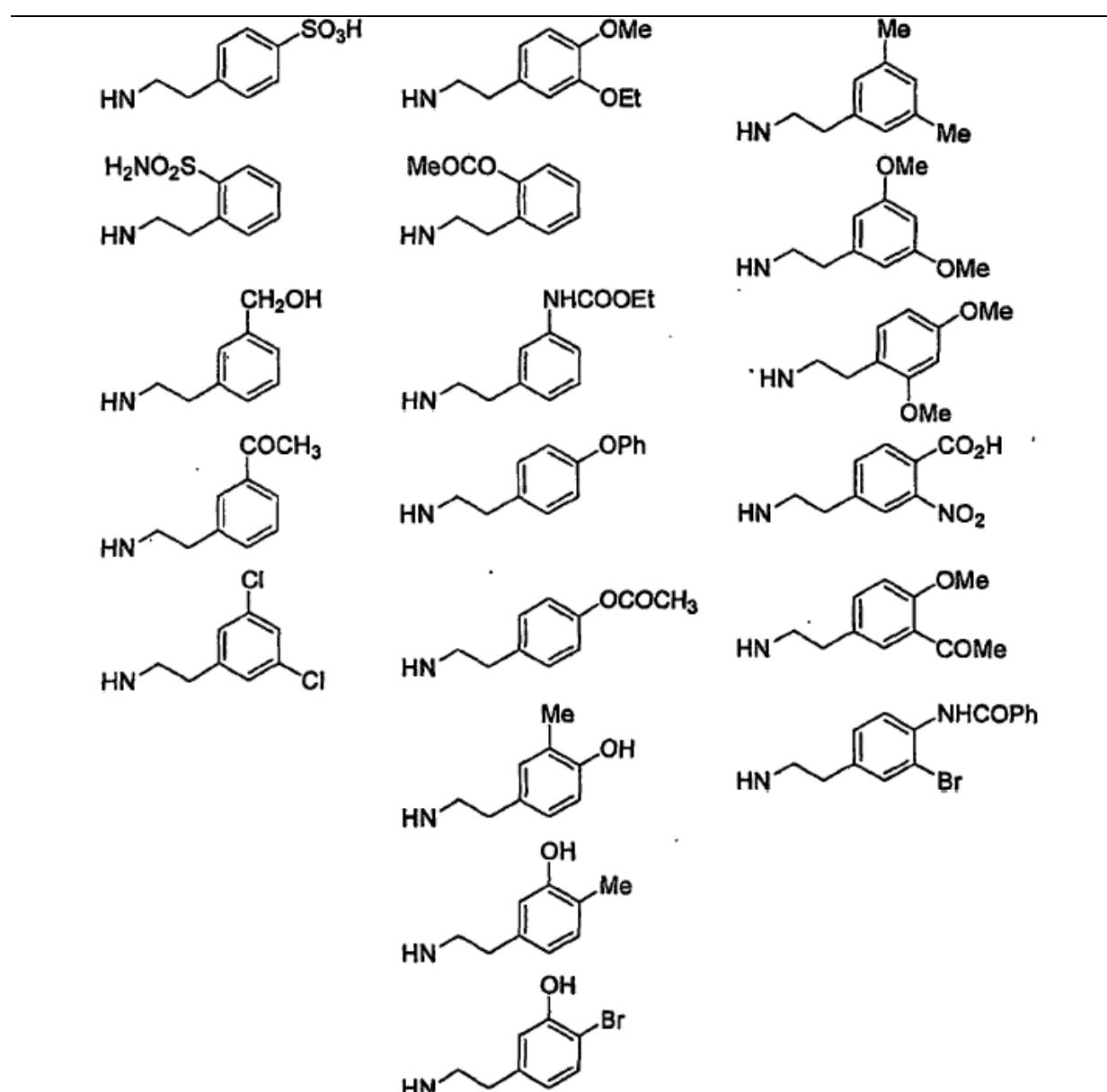
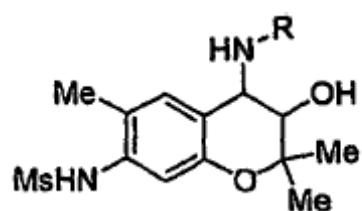
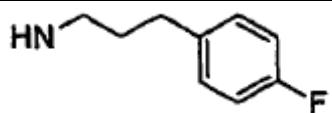


Tabla 43



HN-R



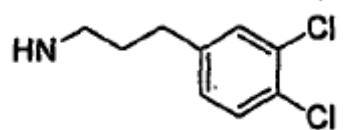


Tabla 44

	$\text{HN-R}$	$\text{MsHN}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Me})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Me})-\text{O}-\text{C}(\text{Me})-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}(\text{Me})-\text{NH}-\text{R}'$
$\text{HN-Me}$	$\text{HN}-\text{CH}_3$	
$\text{HN-Et}$	$\text{HN}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	
$\text{HN-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{HN}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
$\text{HN-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{HN}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
$\text{HN-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{HN}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
$\text{HN-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{HN}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
$\text{HN-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{HN}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
$\text{HN-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{HN}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
$\text{HN-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{HN}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
$\text{HN-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{HN}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	

Tabla 45

HN-R	

Tabla 46

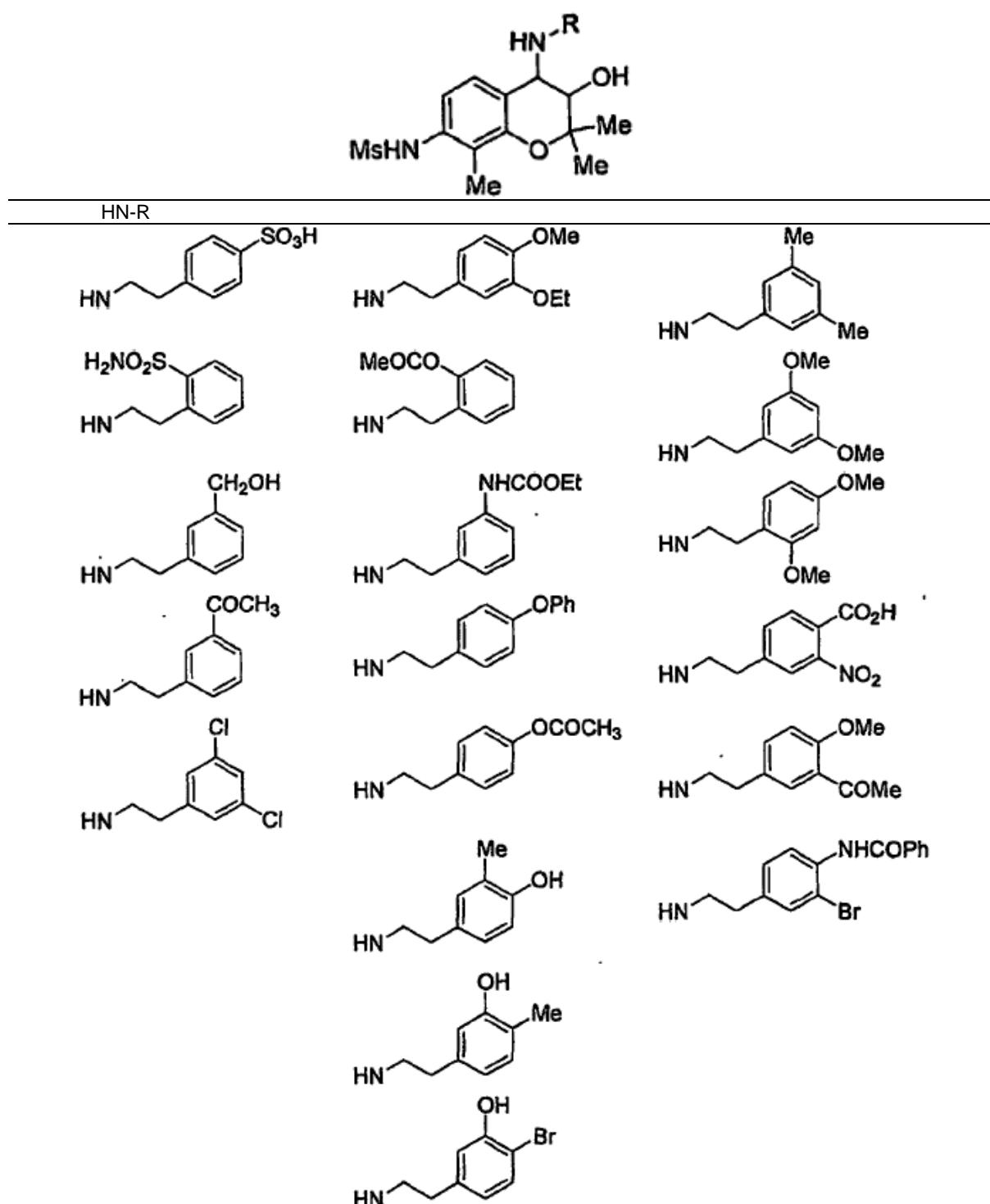
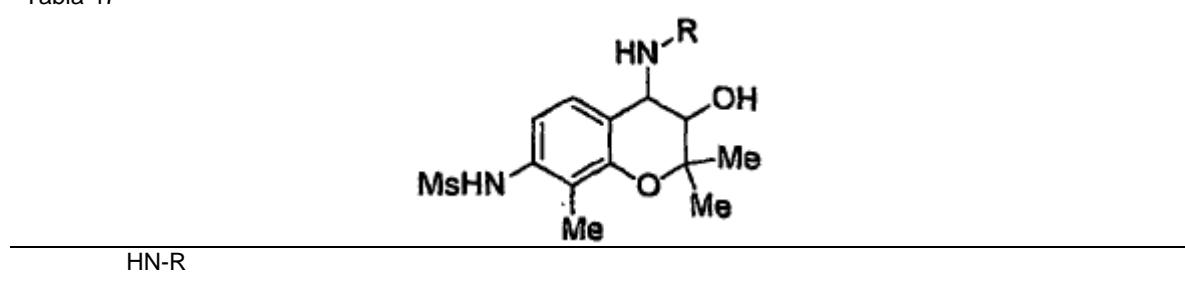


Tabla 47



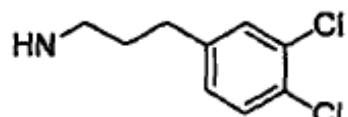
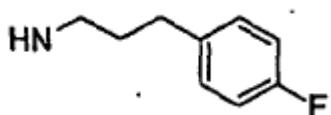
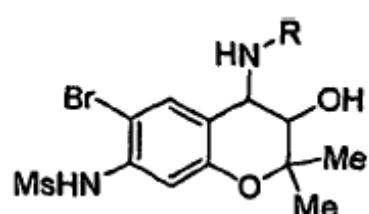
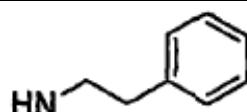
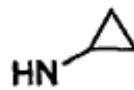


Tabla 48

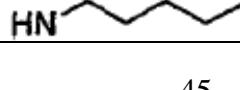
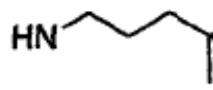
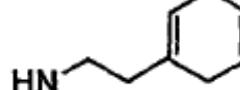
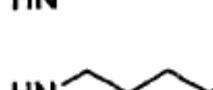
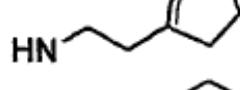
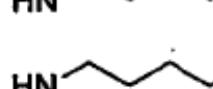
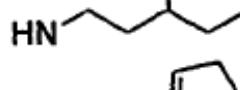
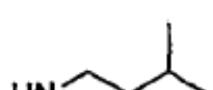
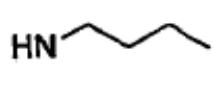
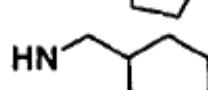
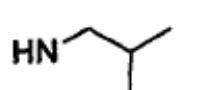
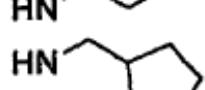
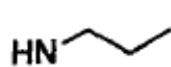
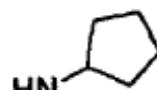


HN-R

HN-Me



HN-Et



---

Tabla 49

HN-R		

Tabla 50

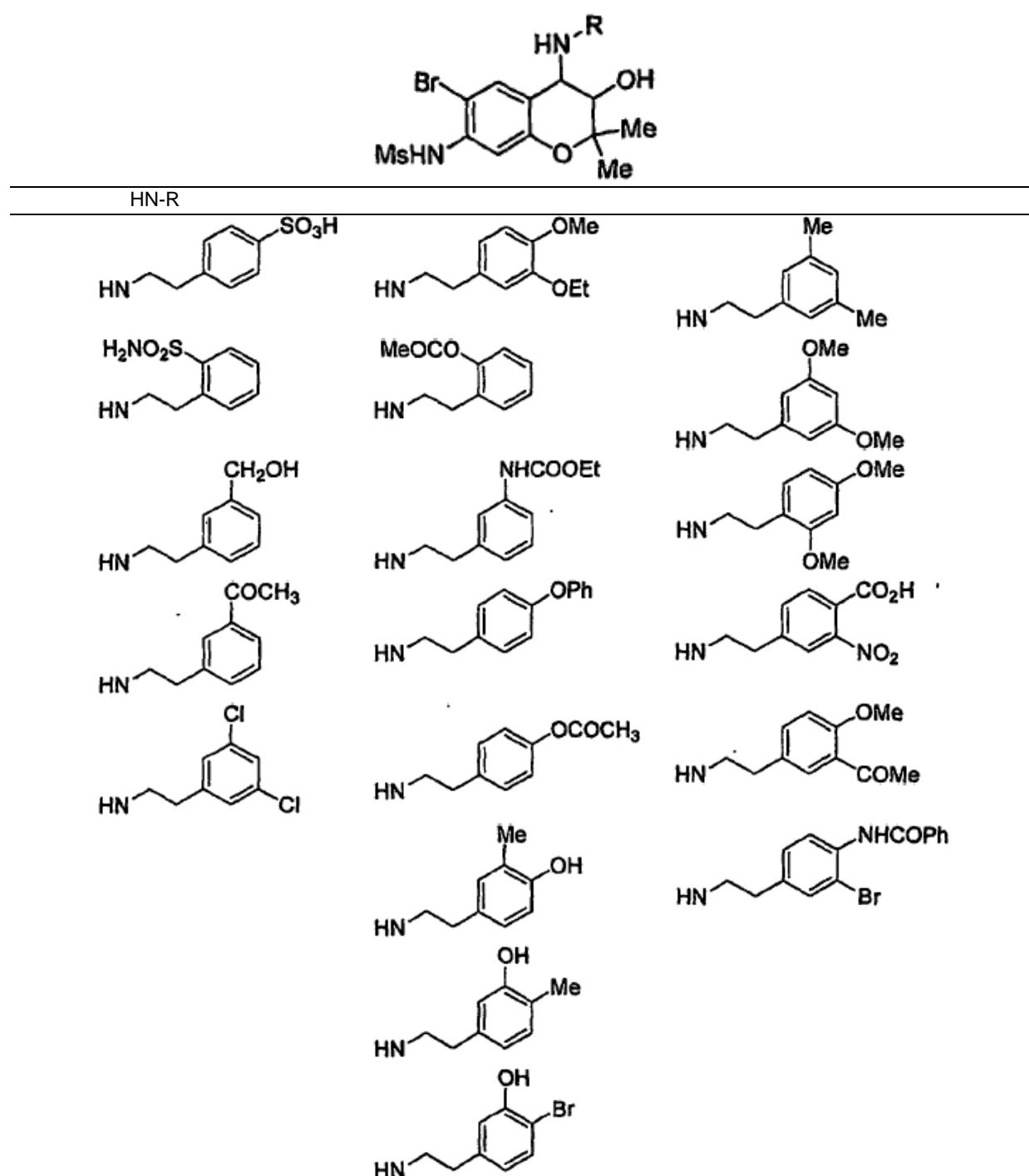
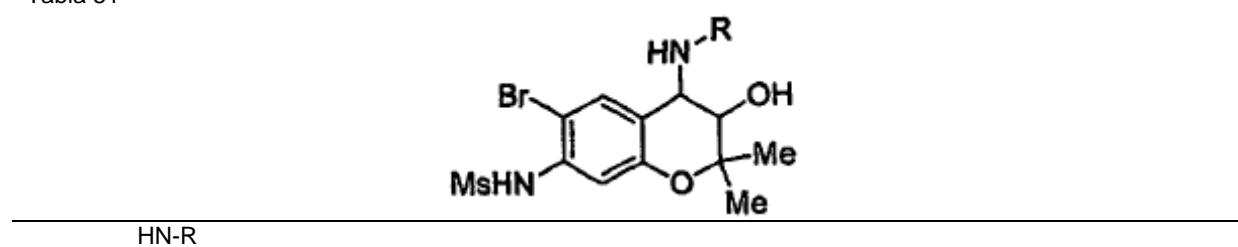


Tabla 51



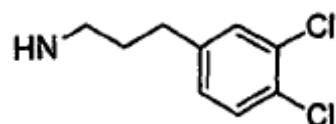
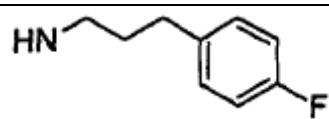
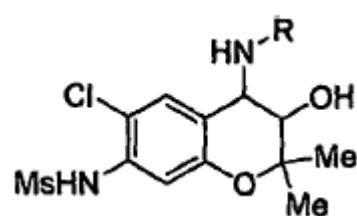
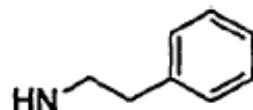
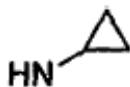


Tabla 52



HN-R

HN-Me



HN-Et

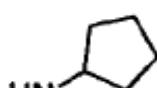
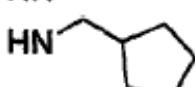
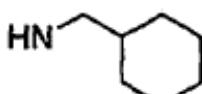
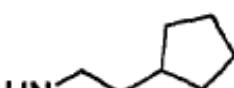
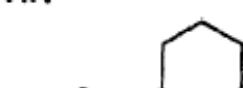
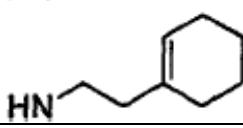
NCCCNC(C)CCNCCCCNCCCC(C)NC(CC(C)(C)C)CCNCCCCCCCNCCCCC(C)NCCCCCCC(C)NCCCCCCC(C(C)(C)C)

Tabla 53

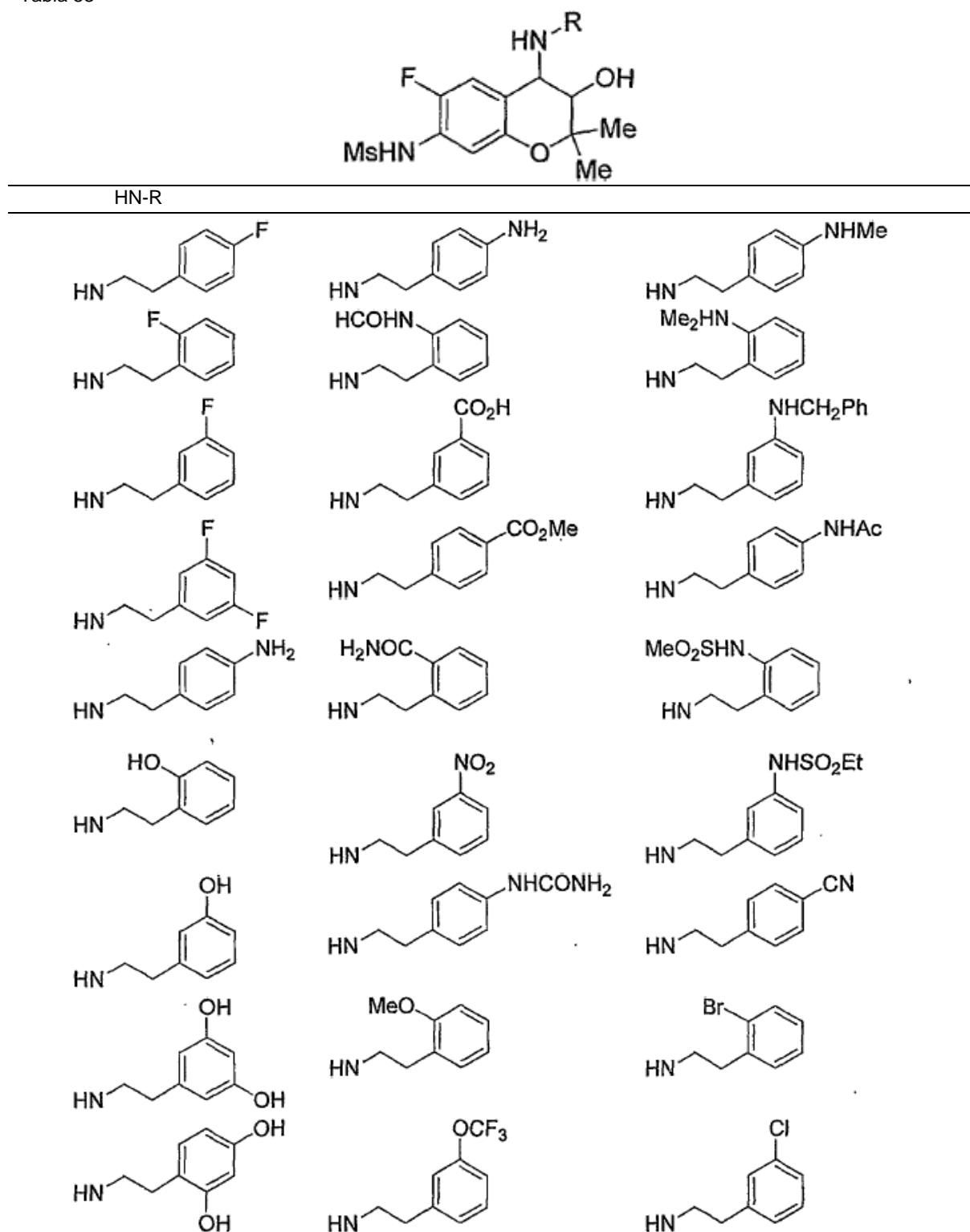


Tabla 54

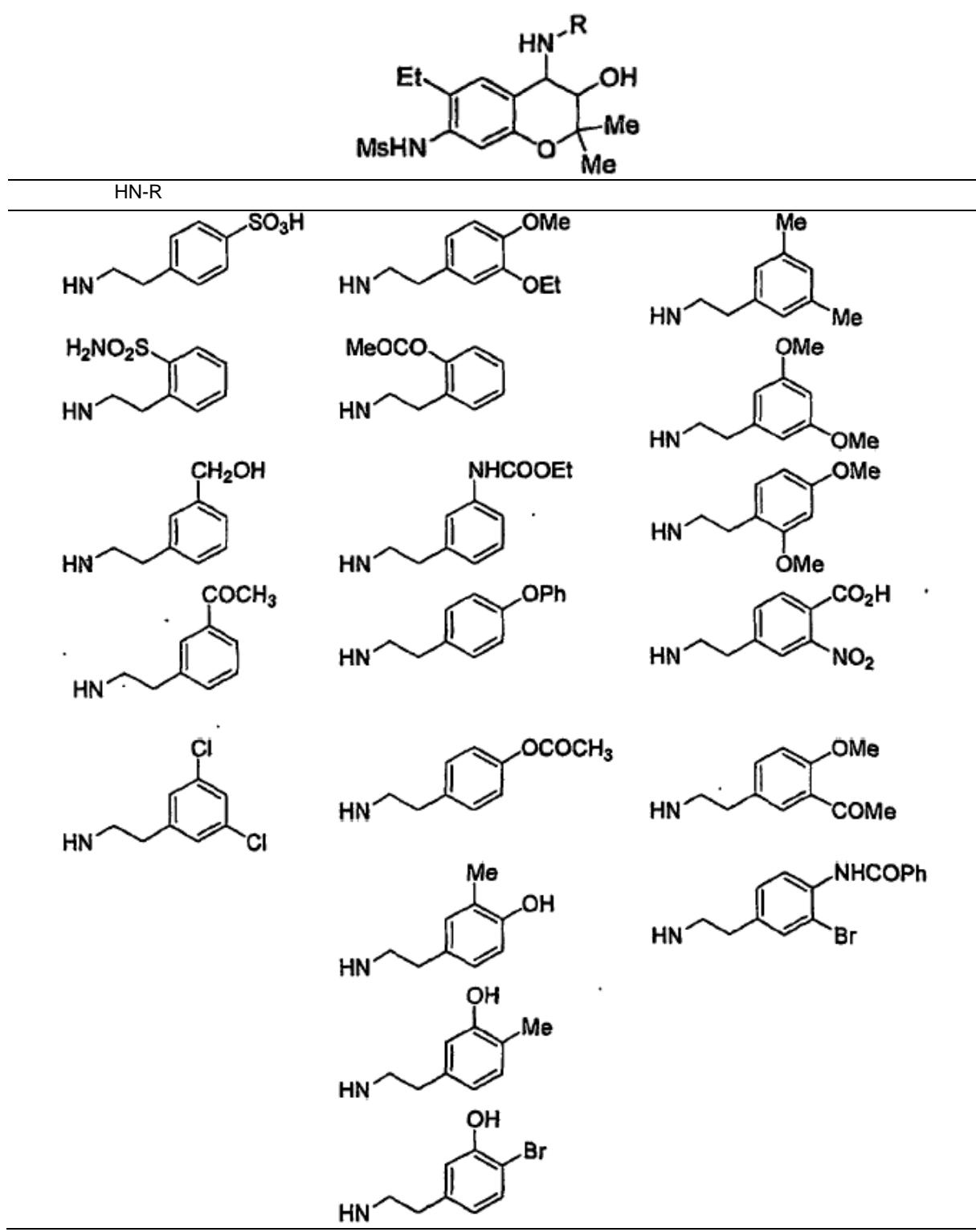


Tabla 55

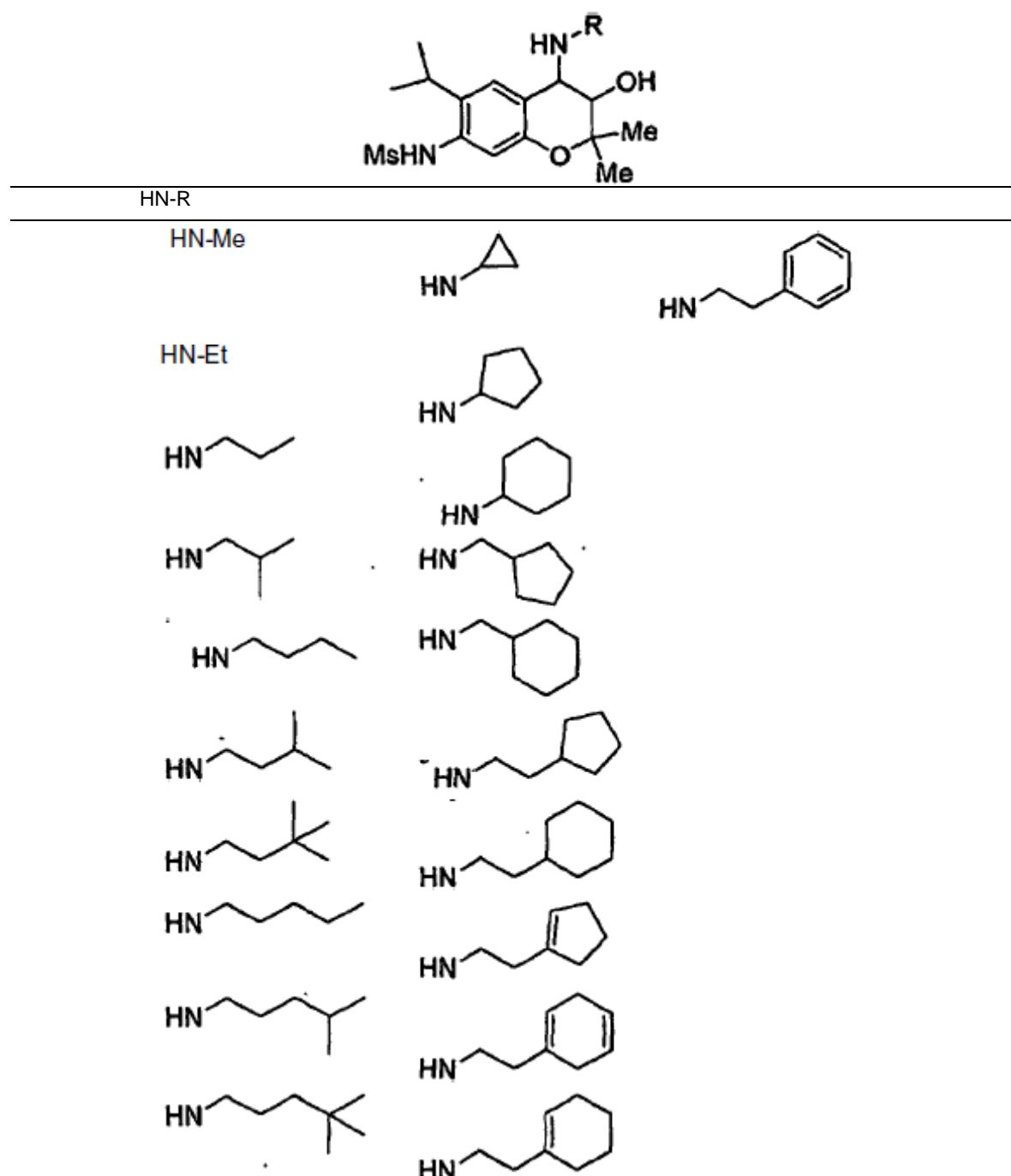
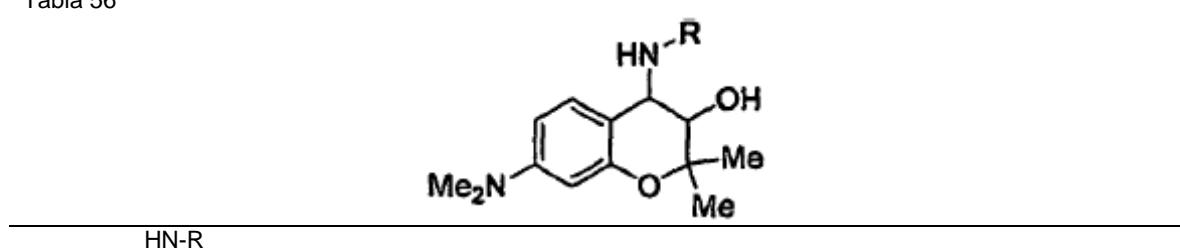


Tabla 56



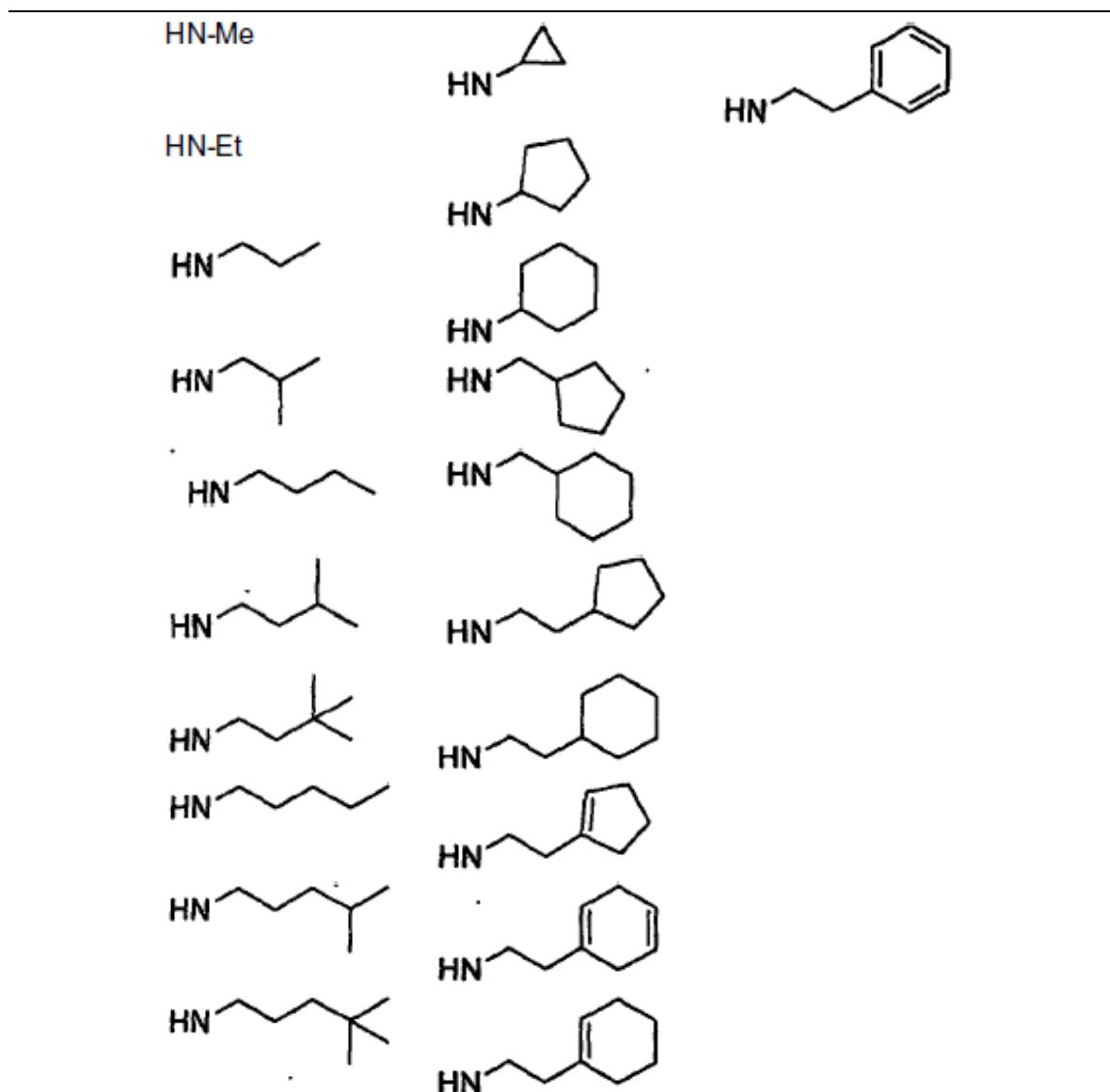
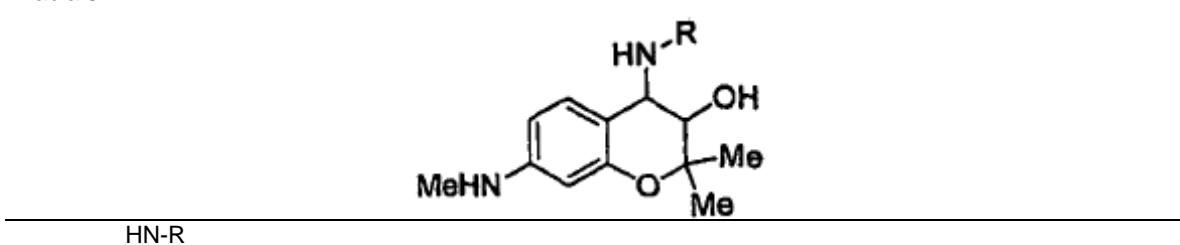


Tabla 57



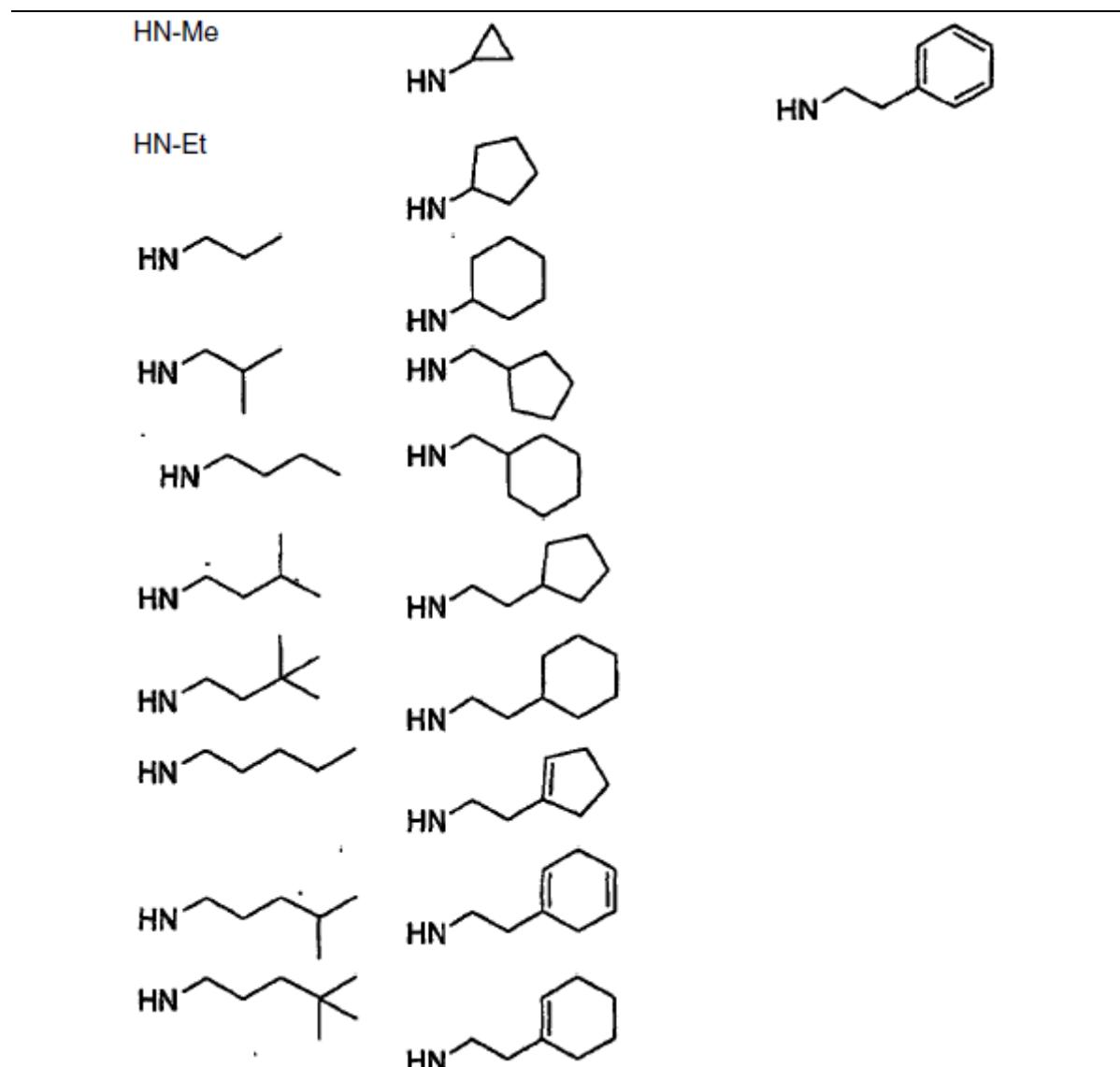
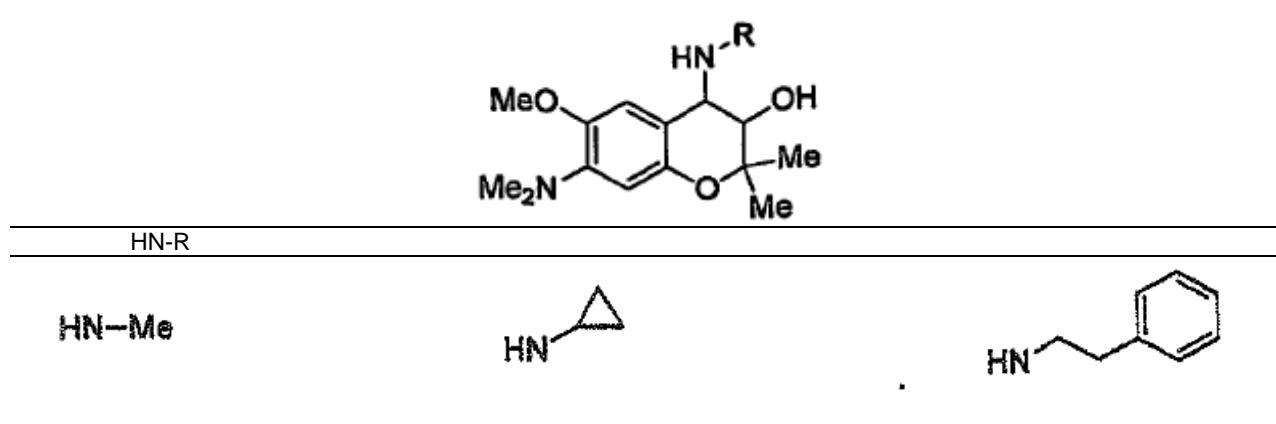


Tabla 58



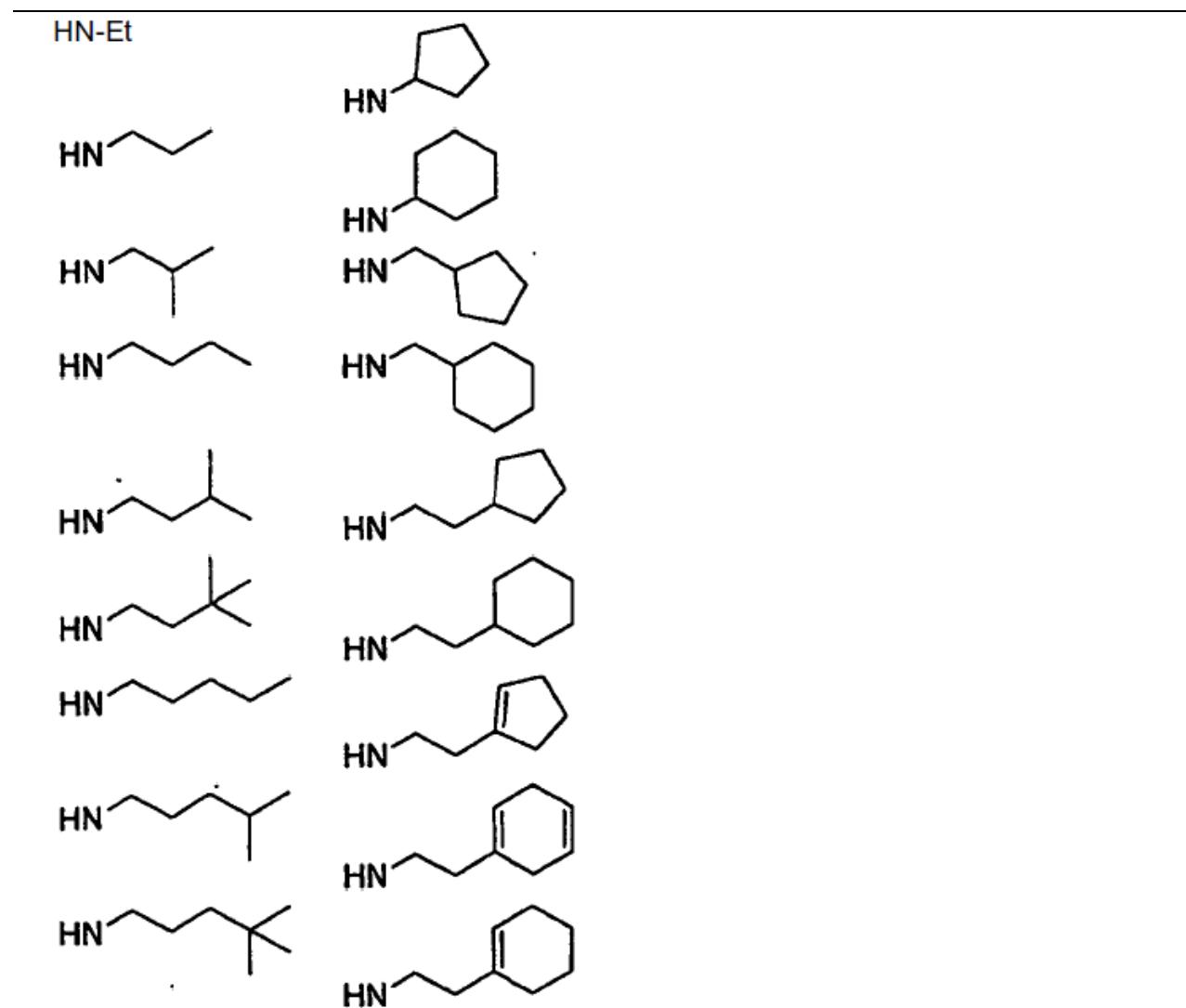
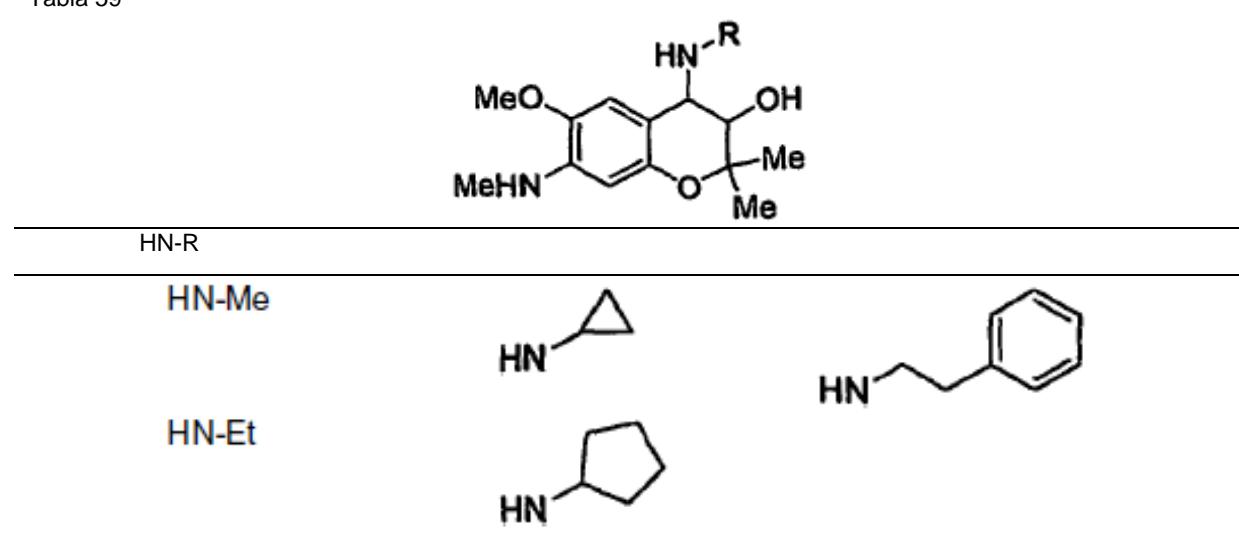
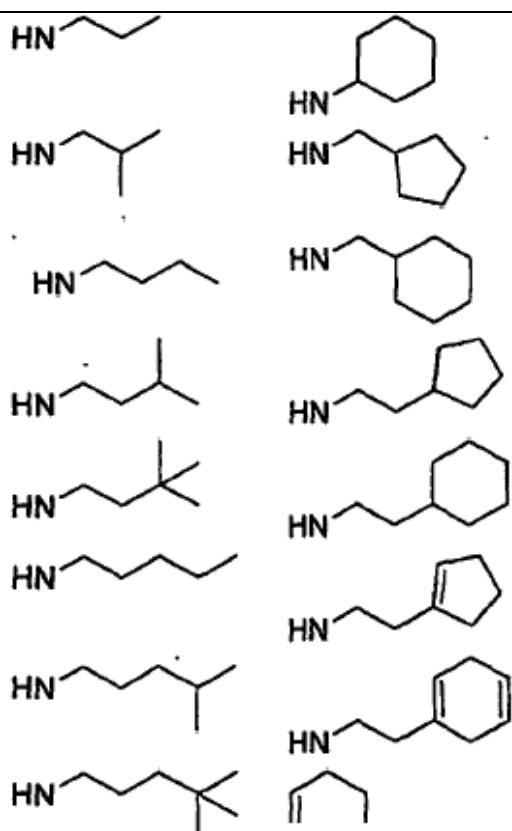


Tabla 59





El compuesto según la presente invención tiene átomos de carbono asimétricos en la posición 3 y posición 4, por tanto, están presentes isómeros ópticos de los mismos basados en los átomos de carbono asimétricos, y en la aplicación de la presente invención también pueden usarse sustancias activas ópticas, como modificaciones racémicas. Además, puede incluirse un isómero cis y trans basado en la configuración en la posición 3 y posición 4, pero se prefiere el isómero trans.

Además, cuando los compuestos pueden formar sus sales, también pueden usarse las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como principios activos.

Ejemplos de sal farmacéuticamente aceptable son sales tales como clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, acetatos, benzoatos, tartratos, fosfatos, lactatos, maleatos, fumaratos, malatos, gluconatos, salicilatos y similares.

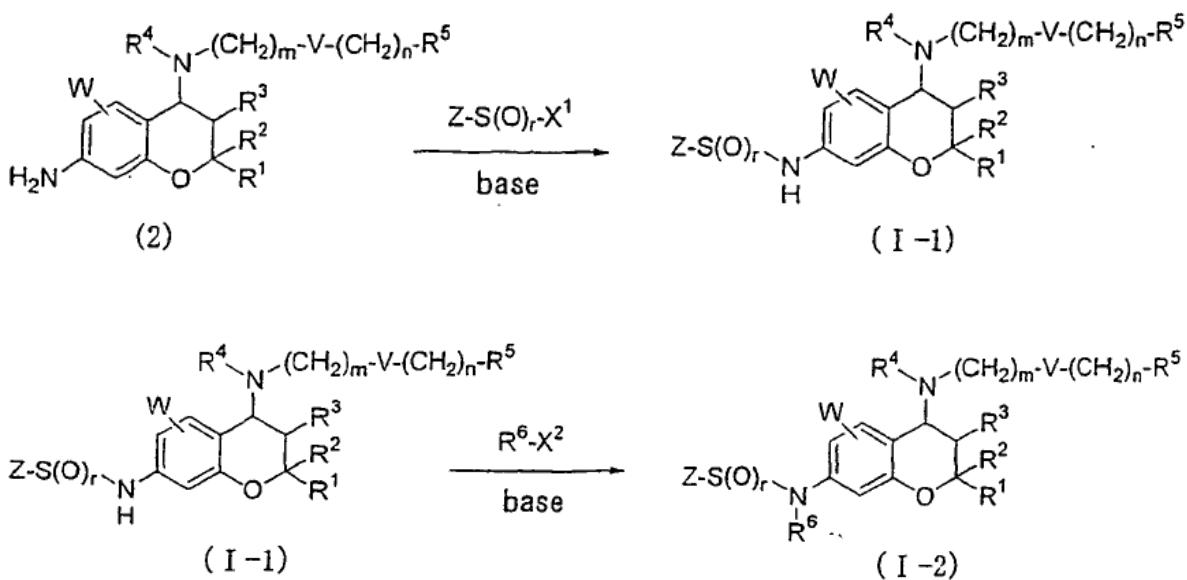
Preferiblemente, pueden mencionarse clorhidratos, metanosulfonatos y maleatos.

Se ilustra el método para producir el compuesto según la presente invención.

El compuesto de fórmula (I) puede obtenerse usando el compuesto de fórmula (2) como material de partida tal como se muestra en el esquema de reacción descrito a continuación.

El compuesto de fórmula (2) puede sintetizarse según métodos conocidos (métodos descritos en J. M. Evans *et al.*, J. Med. Chem. 1984, 27, 1127; J. Med. Chem. 1986, 29, 2194; J. T. North *et al.*, J. Org. Chem. 1995, 60, 3397; así como las publicaciones de patente japonesa abiertas a consulta por el público n.º Sho 56-57785, Sho 56-57786, Sho 58-188880, Hei 2-141, Hei 10-87650 y Hei 11-209366 y similares.).

Los compuestos de fórmula (I) en la que Y es SO o SO<sub>2</sub> pueden obtenerse según el método que se muestra a continuación.



- 5 En los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, m, n, V, W y Z tienen los significados mencionados anteriormente, r es 1 ó 2, X<sup>1</sup> es un grupo saliente, tal como un átomo de cloro, átomo de bromo, metanosulfoniloxilo, p-toluenosulfoniloxilo o trifluorometanosulfoniloxilo, etc., y X<sup>2</sup> es un grupo saliente, tal como un átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, metanosulfoniloxilo, p-toluenosulfoniloxilo o trifluorometanosulfoniloxilo, etc.

10 Es decir, puede obtenerse un compuesto (I-1) en el que R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (2) con Z-S(O)<sub>r</sub>-X<sup>1</sup> en presencia de una base.

- Además, puede obtenerse un compuesto (I-2) en el que  $R^6$  es un grupo alquilo  $C_{1-4}$  haciendo reaccionar el compuesto (I-1) con  $R^6-X^2$  en presencia de una base.

Entretanto, en el caso en el que  $R^4$  sea un átomo de hidrógeno, antes de la reacción del compuesto de fórmula (2) con  $Z-S(O)_r-X^1$ , se introduce un grupo protector tal como grupo t-butoxicarbonilo o similar en la posición de  $R^4$ , y se elimina el grupo protector tras la introducción de  $Z-S(O)_r-X^1$  o  $R^6-X^2$  para dar el compuesto (I-1) o (I-2).

La introducción y eliminación del grupo protector, tal como t-butoxicarbonilo, etc. puede realizarse según cualquier procedimiento conocido.

Como disolventes usados en la reacción del compuesto de fórmula (2) con Z-S(O)-X<sup>1</sup>, pueden mencionarse los siguientes.

- 25 Pueden mencionarse disolventes de tipo sulfóxido mostrados a modo de ejemplo por dimetilsulfóxido; disolventes de tipo amida mostrados a modo de ejemplo por dimetilformamida o dimetilacetamida; disolventes de tipo éter mostrados a modo de ejemplo por dietil éter, dimetoxietano, tetrahidrofurano o ciclopentil metil éter, disolventes de tipo halógeno mostrados a modo de ejemplo por diclorometano, cloroformo o dicloroetano; disolventes de tipo nitrilo mostrados a modo de ejemplo por acetonitrilo o propionitrilo; disolventes de tipo cetona mostrados a modo de ejemplo por acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona; disolventes de tipo hidrocarburo aromático mostrados a modo de ejemplo por benceno y tolueno; disolventes de tipo hidrocarburo mostrados a modo de ejemplo por hexano o heptano; y disolventes de tipo éster mostrados a modo de ejemplo por acetato de etilo. Además, la reacción puede llevarse a cabo en ausencia de cualquier disolvente. Preferiblemente, pueden mencionarse disolventes de tipo éter.

30

La temperatura de reacción es generalmente de desde -80°C hasta la temperatura de refluxo del disolvente de reacción, preferiblemente de desde -10°C hasta 80°C.

- 40 La razón molar de los materiales de reacción está dentro del intervalo de 0,5-20,0, preferiblemente 1,0-10,0, para Z-S(O)<sub>r</sub>-X<sup>1</sup>/compuesto (2).

La base incluye trialquilaminas mostradas a modo de ejemplo por trietilamina y etildiisopropilamina; piridinaminas mostradas a modo de ejemplo por piridina, 2,6-lutidina, 2,6-di-t-butilpiridina, 2,6-di-t-butil-4-metilpiridina y esponja de protones; y bases inorgánicas mostradas a modo de ejemplo por hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y carbonato de potasio. Preferiblemente; pueden mencionarse trietilamina, etildiisopropilamina y piridina.

Como disolventes usados en la reacción del compuesto de fórmula (I-1) con  $R^6-X^2$ , pueden mencionarse los siguientes.

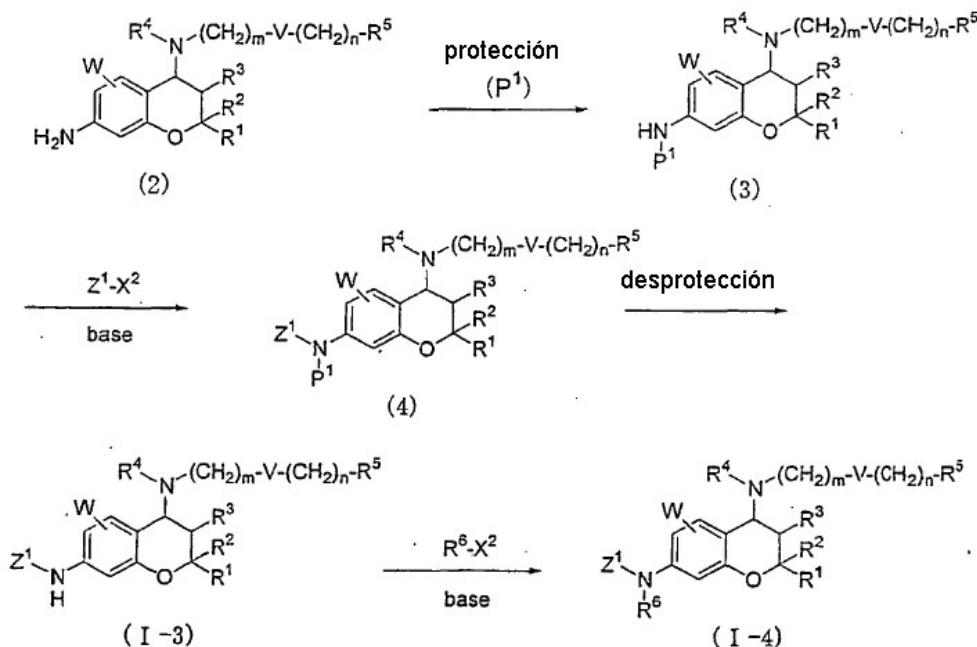
Pueden mencionarse disolventes de tipo sulfóxido mostrados a modo de ejemplo por dimetilsulfóxido; disolventes de tipo amida mostrados a modo de ejemplo por dimetilformamida y dimetilacetamida; disolventes de tipo éter mostrados a modo de ejemplo por dietil éter, dimetoxietano, tetrahidrofurano y ciclopentil metil éter, disolventes de tipo halógeno mostrados a modo de ejemplo por diclorometano, cloroformo y dicloroetano; disolventes de tipo nitrilo mostrados a modo de ejemplo por acetonitrilo y propionitrilo; disolventes de tipo cetona mostrados a modo de ejemplo por acetona, metil etil cetona y metil isobutil cetona; disolventes de tipo hidrocarburo aromático mostrados a modo de ejemplo por benceno y tolueno; disolventes de tipo hidrocarburo mostrados a modo de ejemplo por hexano y heptano; y disolventes de tipo éster mostrados a modo de ejemplo por acetato de etilo. Además, la reacción puede llevarse a cabo en ausencia de cualquier disolvente. Preferiblemente, pueden mencionarse disolventes de tipo cetona y disolventes de tipo éter.

La temperatura de reacción es generalmente de desde -80°C hasta la temperatura de refluxo del disolvente de reacción, preferiblemente de desde 20°C hasta la temperatura de refluxo del disolvente de reacción.

La razón molar de los materiales de reacción está dentro del intervalo de 0,5-20,0, preferiblemente 1,0-10,0, para  $R^6-X^2$ /compuesto (I-1).

La base incluye trialquilaminas mostradas a modo de ejemplo por trietilamina y etildisopropilamina; piridinaminas mostradas a modo de ejemplo por piridina, 2,6-lutidina, 2,6-di-t-butilpiridina, 2,6-di-t-butil-4-metilpiridina y esponja de protones; y bases inorgánicas mostradas a modo de ejemplo por hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y carbonato de potasio. Preferiblemente, pueden mencionarse bases inorgánicas mostradas a modo de ejemplo por carbonato de potasio.

El procedimiento mencionado a continuación puede proporcionar compuestos de fórmula (I) en la que Y es un enlace sencillo y Z es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> (pudiendo estar el grupo alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido arbitrariamente con de 1 a 5 átomos de halógeno o un grupo fenilo (pudiendo estar el grupo fenilo sustituido arbitrariamente con un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>)).



En los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, m, n, V, W y X<sup>2</sup> tienen los significados mencionados anteriormente, Z<sup>1</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> (pudiendo estar el grupo alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido arbitrariamente con de 1 a 5 átomos de halógeno o un grupo fenilo (pudiendo estar el grupo fenilo sustituido arbitrariamente con un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>)), y P<sup>1</sup> es un grupo protector, tal como formilo, t-butoxicarbonilo y benciloxicarbonilo, etc.

Es decir, puede obtenerse un compuesto (I-3) en el que R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno introduciendo un grupo protector (P<sup>1</sup>) en el compuesto de fórmula (2) para obtener el compuesto (3), haciendo reaccionar el compuesto (3) con Z<sup>1</sup>-X<sup>2</sup> en presencia de una base para obtener el compuesto (4), y entonces eliminando el grupo protector.

Además, puede obtenerse un compuesto (I-4) en el que R<sup>6</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> haciendo reaccionar el compuesto (I-3) con R<sup>6</sup>-X<sup>2</sup> en presencia de una base.

5 Entretanto, en el caso en el que R<sup>4</sup> sea un átomo de hidrógeno, se usa un agente para introducir un grupo protector (P<sup>1</sup>) en el compuesto de fórmula (2) en una cantidad de dos equivalentes o más para introducir grupos protectores (P<sup>1</sup>) en dos átomos de nitrógeno en las posiciones 4 y 7, o antes de la introducción de un grupo protector (P<sup>1</sup>), se introduce un grupo protector tal como grupo t-butoxicarbonilo o similar en la posición de R<sup>4</sup>, y se elimina el grupo protector simultánea o sucesivamente tras la reacción con Z<sup>1</sup>-X<sup>2</sup> para obtener el compuesto (I-3).

10 Puede obtenerse un compuesto (I-4) en el que R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno introduciendo un grupo protector tal como grupo t-butoxicarbonilo o similar en la posición de R<sup>4</sup> antes de la reacción del compuesto (I-3) con R<sup>6</sup>-X<sup>2</sup>, y entonces eliminando el grupo protector tras la reacción con R<sup>6</sup>-X<sup>2</sup>.

15 La introducción y eliminación del grupo protector, tal como t-butoxicarbonilo, etc. puede realizarse según cualquier procedimiento conocido.

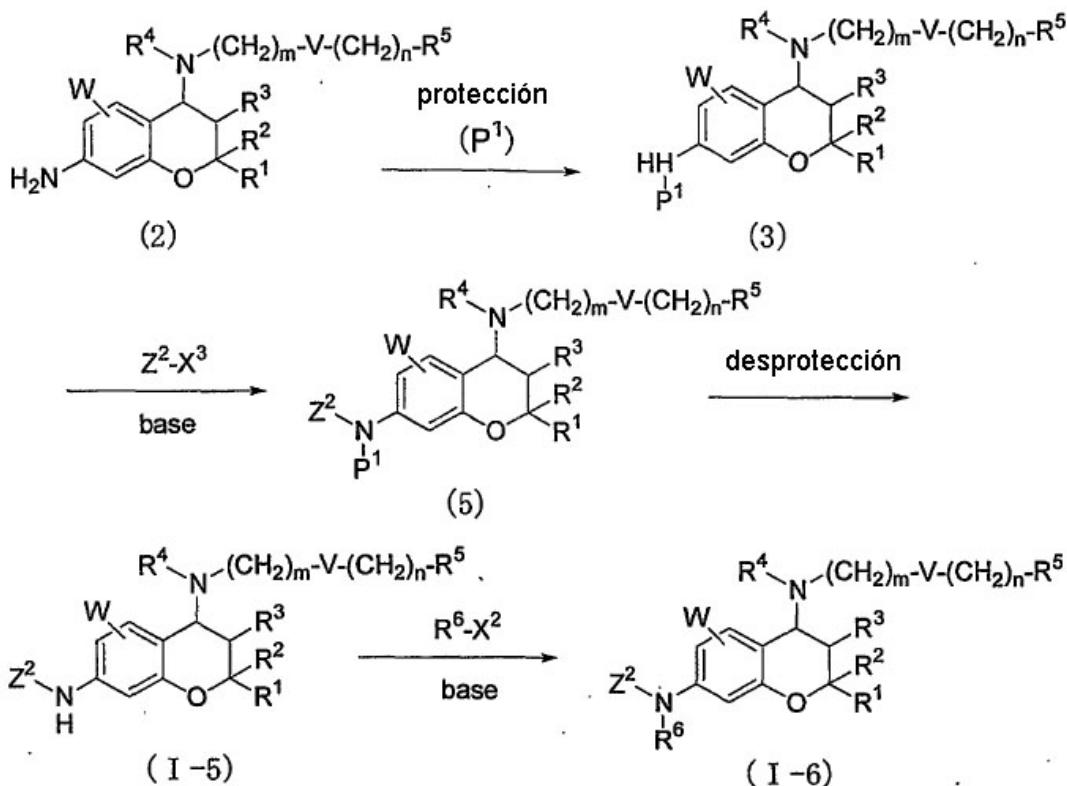
La introducción de un grupo protector (P<sup>1</sup>) se logra tratando con ácido fórmico-ácido acético, un anhídrido de ácido o formiato de fenilo por ejemplo en el caso de formilo, con dicarbonato de di-t-butilo en el caso de t-butoxicarbonilo, y con cloroformiato de bencílico en el caso de benciloxicarbonilo, según cualquier procedimiento conocido.

20 La condición de reacción para producir el compuesto (4) a partir del compuesto (3) y Z<sup>1</sup>-X<sup>2</sup> en presencia de una base es similar a la usada en la reacción del compuesto de fórmula (I-1) con R<sup>6</sup>-X<sup>2</sup>.

25 La desprotección se logra tratando según cualquier procedimiento conocido, tal como mediante tratamiento con un ácido o una base, o mediante hidrólisis, o similares.

30 La condición de reacción para producir el compuesto (I-4) a partir del compuesto (I-3) y R<sup>6</sup>-X<sup>2</sup> en presencia de una base es similar a la usada en la reacción del compuesto de fórmula (I-1) con R<sup>6</sup>-X<sup>2</sup>.

35 El procedimiento mencionado a continuación puede proporcionar compuestos de fórmula (I) en la que Y es un enlace sencillo y Z es un grupo fenilo (pudiendo estar el grupo fenilo sustituido arbitrariamente con un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>).



En los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, m, n, V, P<sup>1</sup>, W y X<sup>2</sup> tienen los significados mencionados anteriormente, Z<sup>2</sup> es un grupo fenilo (pudiendo estar el grupo fenilo sustituido arbitrariamente con un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>) y X<sup>3</sup> es un grupo saliente, tal como átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, etc.

- 5 Es decir, puede obtenerse un compuesto (I-5) en el que R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno introduciendo un grupo protector (P<sup>1</sup>) en el compuesto de fórmula (2) para obtener el compuesto (3), haciendo reaccionar el compuesto (3) con Z<sup>2</sup>-X<sup>3</sup> en presencia de una base para obtener el compuesto (5), y entonces eliminando el grupo protector.
- 10 Además, puede obtenerse un compuesto (I-6) en el que R<sup>6</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> haciendo reaccionar el compuesto (I-5) con R<sup>6</sup>-X<sup>2</sup> en presencia de una base.
- 15 Entretanto, en el caso en el que R<sup>4</sup> sea un átomo de hidrógeno, se usa un agente para introducir un grupo protector (P<sup>1</sup>) en el compuesto de fórmula (2) en una cantidad de dos equivalentes o más para introducir grupos protectores (P<sup>1</sup>) en dos átomos de nitrógeno en las posiciones 4 y 7, o antes de la introducción de un grupo protector (P<sup>1</sup>), se introduce un grupo protector tal como grupo t-butoxicarbonilo o similar en la posición de R<sup>4</sup>, y se elimina el grupo protector simultánea o sucesivamente tras la reacción con Z<sup>2</sup>-X<sup>3</sup> para obtener el compuesto (I-5).
- 20 Puede obtenerse un compuesto (I-6) en el que R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno introduciendo un grupo protector tal como grupo t-butoxicarbonilo o similar en la posición de R<sup>4</sup> antes de la reacción del compuesto (I-5) con R<sup>6</sup>-X<sup>2</sup>, y entonces eliminando el grupo protector tras la reacción con R<sup>6</sup>-X<sup>2</sup>.
- 25 La introducción y eliminación del grupo protector, tal como t-butoxicarbonilo, etc. puede realizarse según cualquier procedimiento conocido.
- 30 La introducción de un grupo protector (P<sup>1</sup>) se logra tratando con ácido fórmico-ácido acético, un anhídrido de ácido o formiato de fenilo por ejemplo en el caso de formilo, con dicarbonato de di-t-butilo en el caso de t-butoxicarbonilo, y con cloroformiato de bencílico en el caso de benciloxicarbonilo, según cualquier procedimiento conocido.
- 35 Como disolventes usados en la reacción del compuesto de fórmula (3) con Z<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>, pueden mencionarse los siguientes.
- 40 Pueden mencionarse disolventes de tipo sulfóxido mostrados a modo de ejemplo por dimetilsulfóxido; disolventes de tipo amida mostrados a modo de ejemplo por dimetilformamida o dimetilacetamida; disolventes de tipo éter mostrados a modo de ejemplo por dietil éter, dimetoxietano, tetrahidrofurano o ciclopentil metil éter; disolventes de tipo halógeno mostrados a modo de ejemplo por diclorometano, cloroformo y dicloroetano; disolventes de tipo nitrilo mostrados a modo de ejemplo por acetonitrilo y propionitrilo; disolventes de tipo cetona mostrados a modo de ejemplo por acetona, metil etil cetona y metil isobutil cetona; disolventes de tipo hidrocarburo aromático mostrados a modo de ejemplo por benceno y tolueno; disolventes de tipo hidrocarburo mostrados a modo de ejemplo por hexano y heptano; y disolventes de tipo éster mostrados a modo de ejemplo por acetato de etilo. Además, la reacción puede llevarse a cabo en ausencia de cualquier disolvente. Preferiblemente, pueden mencionarse disolventes de tipo hidrocarburo, disolventes de tipo sulfóxido y disolventes de tipo amida.
- 45 La temperatura de reacción es generalmente de desde -80°C hasta la temperatura de refluxo del disolvente de reacción, preferiblemente de desde 50°C hasta 120°C.
- 50 La razón molar de los materiales de reacción está dentro del intervalo de 0,5-20,0, preferiblemente 1,0-10,0, para Z<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>/compuesto (3).
- 55 La base incluye trialquilaminas mostradas a modo de ejemplo por trietilamina y etildiisopropilamina; piridinaminas mostradas a modo de ejemplo por piridina, 2,6-lutidina, 2,6-di-t-butilpiridina, 2,6-di-t-butil-4-metilpiridina y esponja de protones; alcóxidos de metales mostrados a modo de ejemplo por t-butóxido de potasio, t-butóxido de sodio, etóxido de sodio y etóxido de potasio y bases inorgánicas mostradas a modo de ejemplo por hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio e hidrogenocarbonato de sodio. Preferiblemente, pueden mencionarse alcóxidos de metales y bases inorgánicas.
- 60 Pueden añadirse catalizadores metálicos en el sistema de reacción. Los catalizadores metálicos incluyen catalizadores de cobre tales como yoduro de cobre, cloruro de cobre y óxido de cobre; y catalizadores de paladio mostrados a modo de ejemplo por cloruro de paladio, bromuro de paladio, yoduro de paladio, diclorobis(acetonitrilo)-paladio, diclorobis(benzonitrilo)-paladio, diclorobis(trifenilfosfina)-paladio, diclorobis(difenilfosfinoetano)-paladio, diclorobis(difenilfosfinopropano)-paladio, diclorobis(difenilfosfinobutano)-paladio, acetato de paladio, tetrakistrifenilfosfina-paladio, paladio-bencilidenacetona, y similares.
- 65 Cuando se usa el catalizador metálico, puede añadirse cualquier ligando. Los ligandos incluyen ligando de fosfina mostrado a modo de ejemplo por trifenilfosfina, tributilfosfina, difenilfosfinoetano, difenilfosfinopropano y

difenilfosfinobutano.

La desprotección se logra mediante tratamiento según cualquier procedimiento conocido, tal como mediante tratamiento con un ácido o una base, o mediante hidrogenólisis.

5 La condición de reacción para producir el compuesto (I-6) a partir del compuesto (I-5) y R<sup>6</sup>-X<sup>2</sup> en presencia de una base es similar a la usada en la reacción del compuesto de fórmula (I-1) con R<sup>6</sup>-X<sup>2</sup>.

10 Puede conseguirse la síntesis de compuestos ópticamente activos entre los compuestos de fórmula (I) utilizando métodos de resolución óptica (publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público n.º Hei 3-141286, patente estadounidense n.º 5097037 y patente europea n.º 409165).

15 Además, pueden conseguirse síntesis de compuestos ópticamente activos de fórmula (2) utilizando métodos sintéticos asimétricos (publicación de patente de traducción japonesa PCT n.º Hei 5-507645, publicaciones de patente japonesa abiertas a consulta por el público n.º Hei 5-301878 y Hei 7-285983, patente europea abierta a consulta por el público n.º 535377 y patente estadounidense n.º 5420314).

20 Tal como se describió anteriormente, los inventores de la presente invención descubrieron que el compuesto de fórmula (I) tiene un fuerte efecto de prolongación sobre el periodo refractario. El efecto de prolongación sobre el periodo refractario es uno de los mecanismos de acción antiarrítmica y es un indicador importante que puede tenerse en cuenta al evaluarse la eficacia en la arritmia clínica. Agentes antiarrítmicos convencionales que tienen el efecto de prolongación sobre el periodo refractario como mecanismo principal (tal como d-sotalol que pertenece a la clase III de la clasificación de agentes antiarrítmicos según Vaughan Williams) tienen los problemas terapéuticos de inducción de arritmia altamente peligrosa que conduce a la muerte súbita por taquicardia ventricular en entorchado entre otros debido a la prolongación del potencial de acción en músculo ventricular correlacionado con el efecto de prolongación sobre el periodo refractario, y convirtiéndose así en un problema terapéutico en arritmia principalmente del músculo auricular (tal como taquicardia supraventricular, aleteo auricular, fibrilación auricular y similares).

30 Con el fin de solucionar los problemas, los inventores de la presente invención llevaron a cabo una investigación de compuestos que tienen el efecto de prolongación sobre el periodo refractario selectivo para músculo auricular en vez de para músculo ventricular, y descubrieron que el compuesto de fórmula (I) tiene un efecto de prolongación sobre el periodo refractario selectivo para músculo auricular sin ninguna influencia sobre el periodo refractario y potencial de acción en músculo ventricular. La diferencia entre los hallazgos de los inventores y la técnica anterior está en la provisión del efecto de prolongación sobre el periodo refractario selectivo para músculo auricular con este grupo de compuestos, que puede mostrarse por el hecho de que no existe ninguna influencia sobre el periodo de duración del potencial de acción de músculo ventricular aislado y no existe ninguna influencia sobre QT en el electrocardiograma de un animal anestesiado. A partir de lo anterior, los compuestos de la presente invención no muestran acción de inducción de arritmia en músculo ventricular, por tanto pueden contribuir a un uso mucho más seguro en arritmia principalmente de músculo auricular en comparación con la técnica anterior. El presente conocimiento técnico es beneficioso para usos terapéuticos o preventivos como agentes antifibrilación auricular, agentes antialeteo auricular y agentes antitaquicardia auricular en relación con arritmia auricular paroxismal, crónica, preoperatoria, intraoperatoria o posoperatoria, prevención de la progresión que conduce a émbolo debido a arritmia de naturaleza auricular, prevención de la progresión que conduce a taquicardia o arritmia ventricular a partir de taquicardia o arritmia auricular, y evitando el pronóstico potencialmente mortal debido a la acción preventiva sobre taquicardia o arritmia auricular que conduce a taquicardia o arritmia ventricular.

45 La presente invención proporciona una composición farmacéutica o una composición farmacéutica veterinaria que contiene un compuesto de fórmula (I) en una cantidad eficaz para estos tratamientos.

50 Como formas de administración para el compuesto según la presente invención, pueden mencionarse formas de administración parenteral tales como inyecciones (inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares e intraperitoneales), pomadas, supositorios, aerosoles y similares, y formas de administración oral tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, píldoras, jarabes, disoluciones, emulsiones, suspensiones y similares.

55 La composición farmacéutica o farmacéutica veterinaria descrita anteriormente contiene el compuesto según la presente invención en una cantidad de aproximadamente el 0,01-99,5%, preferiblemente de aproximadamente el 0,1-30%, basándose en el peso total de la composición.

60 Además del compuesto según la presente invención o la composición que contiene el compuesto, pueden estar contenidos otros compuestos farmacéuticos o veterinarios farmacéuticamente activos.

Además, estas composiciones pueden contener la pluralidad de compuestos según la presente invención.

65 Una cantidad del compuesto según la presente invención que va a usarse en administración clínica puede variar dependiendo de la edad, el peso y la sensibilidad del paciente, el estado sintomático y similares, aunque una

cantidad eficaz en administración clínica es generalmente de aproximadamente 0,003-1,5 g, preferiblemente de 0,01-0,6 g, al día para un adulto. Sin embargo, si es necesario puede usarse una cantidad fuera del intervalo mencionado anteriormente.

- 5 El compuesto según la presente invención se formula para su administración por medios farmacéuticos convencionales.

Es decir, para administración oral se preparan comprimidos, cápsulas, gránulos y píldoras oral usando excipientes tales como sacarosa, lactosa, glucosa, almidón y manitol; aglutinantes tales como hidroxipropilcelulosa, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, goma tragacanto, metilcelulosa y polivinilpirrolidona; disgregantes tales como almidón, carboximetilcelulosa o su sal de calcio, celulosa microcristalina y polietenglcol; lubricantes tales como talco, estearato de magnesio o calcio, y sílice; agentes lubricantes tales como laurato de sodio y glicerol, y similares.

15 Se preparan inyecciones, disoluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y aerosoles usando disolventes para los componentes activos tales como agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, propilenglicol, 1,3-butilenglicol y polietilenglicol; tensioactivos tales como éster de ácidos grasos de sorbitano, éster de ácidos grasos de polioxietilenosorbitano, éster de ácidos grasos de polioxietileno, éter de polioxietileno de aceite de ricino hidrogenado y lecitina; agentes de suspensión tales como sal de sodio de carboximetilcelulosa, derivados de celulosa tales como metilcelulosa o similares, y cauchos naturales tales como goma arábiga, goma tragacanto o similares; y conservantes tales como ésteres del ácido p-hidroxibenzoico, cloruro de benzalconio, sales de ácido sórbico y similares.

20

Para pomadas que son productos farmacéuticos de adsorción transdérmica, se usan por ejemplo, vaselina blanca, parafina líquida, alcoholes superiores, pomadas de macrogol, pomadas hidrófilas, bases de tipo gel acuoso, y similares.

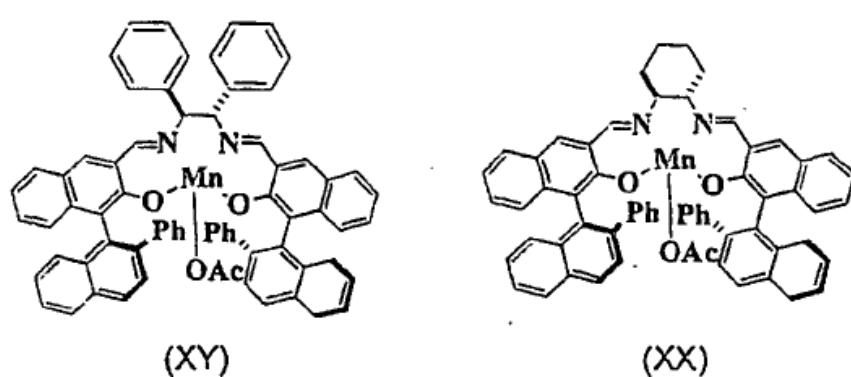
Se preparan supositorios usando, por ejemplo, grasas de cacao, polietilenglicol, lanolina, triglicérido de ácidos grasos, aceite de coco, polisorbato, y similares.

30 Ejemplos

La presente invención se ilustra en detalle mediante los ejemplos que siguen, aunque la presente invención no se limita a estos ejemplos.

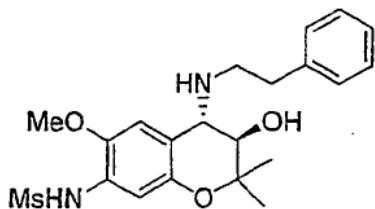
## 35 [Ejemplos de síntesis]

Además, complejo de Ph,Ph-salen-manganeso (XY) y complejo de Cyc,Ph-salen-manganeso (XX) significan compuestos ópticamente activos de fórmulas a continuación que se sintetizaron según el método similar al descrito en la publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público n.º Hei 7-285983.

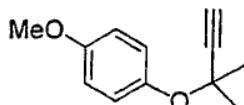


## Ejemplo de síntesis 1

- 45 N-((3R\*,4S\*)-3-Hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-metanosulfonamida



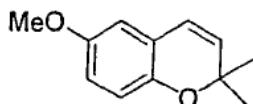
4-(1,1-Dimetil-2-propiniloxi)anisol



5

A una disolución de 4-metoxifenol (15,0 g, 121 mmol) en acetonitrilo (75 ml), se le añadió 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undeceno (23,9 g, 157 mmol) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 minutos (disolución 1). A una disolución de 2-metil-3-butin-2-ol (11,7 g, 139 mmol) en acetonitrilo (75 ml), 10 se le añadió 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undeceno (23,9 g, 157 mmol) con enfriamiento con hielo, se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 minutos, entonces se añadió anhídrido trifluoroacético (25,4 g, 121 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 minutos (disolución 2). Se añadió cloruro de cobre (I) (36 mg, 0,36 mmol) a la disolución 1, y entonces se añadió gota a gota a la misma la disolución 2 a lo largo de 15 minutos. Tras la conclusión 15 de la adición gota a gota, se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio a la disolución de reacción, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadió una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 mol/l al residuo, se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica una vez con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 mol/l, dos veces con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturado y una vez con disolución de cloruro de sodio saturada. Entonces, se secó la fase orgánica sobre 20 sulfato de magnesio anhidro. Tras eliminar por destilación el disolvente, se usó directamente el residuo para la reacción posterior.

6-Metoxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano



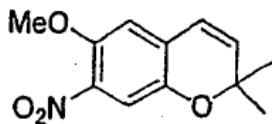
25

Se agitó una disolución de 4-(1,1-dimetil-2-propiniloxi)anisol en 1,2-diclorobenceno (50 ml) a 190°C durante 2 horas. Tras la finalización de la reacción, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (hexano/cloroformo = 3/1) y se obtuvo el producto pretendido como una sustancia oleosa de color rojo (etapa 2, rendimiento: 61%).

<sup>1</sup>H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) δ: 1,41 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 5,64 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H), 6,28 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H), 6,55 (d,  $J=2,7$  Hz, 1H), 6,64-6,73 (m, 2H)

35 CL/EM (ESI<sup>+</sup>): 191[M<sup>+</sup>+1]

6-Metoxi-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1-benzopirano



40

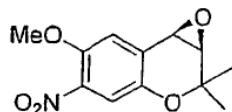
Se enfrió con hielo una disolución mezclada de ácido acético (6,2 ml) y anhídrido acético (6,2 ml) que contenía 6-metoxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (3,1 g, 16,4 mmol), se añadió gota a gota ácido nítrico (1,37 ml, 18,0 mmol) y entonces se agitó la mezcla a 0°C durante 1 hora. Tras la finalización de la reacción, se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l a la disolución de reacción, se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (150 ml). Se lavó la fase orgánica dos veces con disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l y una vez con 45 agua.

disolución de cloruro de sodio saturada. Entonces, se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhídrico. Tras eliminar por destilación el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 6/1) y se obtuvo el producto pretendido como un cristal de color amarillo (rendimiento: 79%).

5  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,44 (s, 6H), 3,91 (s, 3H), 5,85 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H), 6,33 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,34 (s, 1H)

CL/EM (ESI $^+$ ): 236 [M $^+$ +1]

10 (3R\*,4R\*)-3,4-Epoxi-6-metoxi-2,2-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano



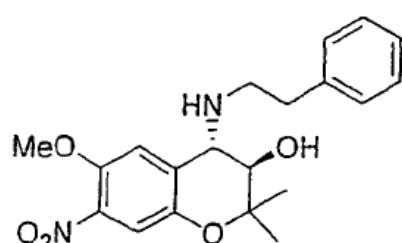
15 A una disolución (300 ml) de acetonitrilo que contenía 6-metoxi-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1-benzopirano (10,0 g, 42,5 mmol), N-metilimidazol (0,678 ml, 8,50 mmol), se le añadieron complejo de (R,R,S,S)-Ph,Ph-salen-manganeso (XY) (880 mg, 0,850 mmol) y yodoisobenceno (18,7 mg, 85,0 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 2 horas. Tras la finalización de la reacción, se añadió una disolución acuosa de tiosulfato de sodio a la disolución de reacción, se filtró la disolución resultante a través de Celite. Se extrajo el filtrado resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y disolución de cloruro de sodio, y entonces se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico. Tras eliminar por destilación el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 4/1) y se obtuvo el producto pretendido como cristales de color amarillo (rendimiento: 75%, pureza óptica: ee del 99,7%).

20 25  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,26 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 3,53 (d,  $J=4,3$  Hz, 1H), 3,90 (d,  $J=4,3$  Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,33 (s, 1H)

EM (EI): 251 [M $^+$ ]

30 HPLC: 18,6 min. (enantiómero a 24,1 min.)

35 Condición de HPLC: Chiralcel OJ-RH, MeCN/MeOH/NaCl ac. 0,01 M = 1/3/5, 1,0 ml/min., 40°C, 256 nm  
(3R\*,4S\*)-6-Metoxi-2,2-dimetil-7-nitro-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-ol

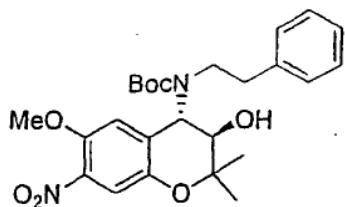


35 40 A una disolución de (3R\*,4R\*)-3,4-epoxi-6-metoxi-2,2-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano (2,50 g, 9,95 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml), se le añadieron perclorato de litio (1,06 g, 9,95 mmol) y 2-(feniletil)amina (1,50 ml, 11,9 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a 80°C durante 1 hora. Tras la finalización de la reacción, se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio saturado a la disolución de reacción, y se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con disolución de cloruro de sodio saturada, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar por destilación el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 6/4) y se obtuvo el producto pretendido como una sustancia amorfá de color naranja (rendimiento cuantitativo).

45 50  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,15 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,73-2,95 (m, 4H), 3,60 (d,  $J=10,0$  Hz, 1H), 3,68 (d,  $J=10,0$  Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 6,78 (s, 1H), 7,21-7,35 (m, 6H)

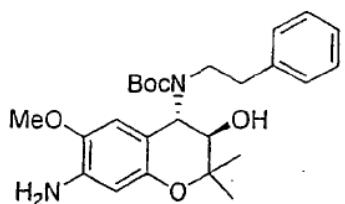
EM (EI): 372[M $^+$ ]

50 (3R\*,4S\*)-3-Hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo)



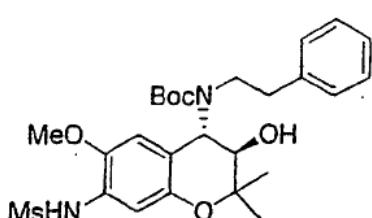
5 A una disolución de ( $3R^*,4S^*$ )-6-metoxi-2,2-dimetil-7-nitro-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-ol (407 mg, 1,09 mmol) y dicarbonato de di-t-butilo (477 mg, 2,19 mmol) en tetrahidrofurano (6,0 ml), se le añadió trietilamina (305 ml, 2,19 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se añadió una disolución acuosa de carbonato de sodio saturado a la disolución de reacción, y se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 mol/l y disolución de cloruro de sodio saturada, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar por destilación el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 4/1) y se obtuvo el producto pretendido como una sustancia amorfía de color amarillo (rendimiento: 88%).

10 EM (EI): 473 [M<sup>+</sup>+1]  
15 ( $3R^*,4S^*$ )-7-Amino-3-hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo)



20 25 Se agitó una disolución de ( $3R^*,4S^*$ )-3-hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (1,32 g, 2,80 mmol) y carbono-paladio al 5% (132 mg) en metanol (26 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se filtró la disolución de reacción a través de Celite. Tras eliminar por destilación el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 4/1) y se obtuvo el producto pretendido como un sólido incoloro (rendimiento: 94%).

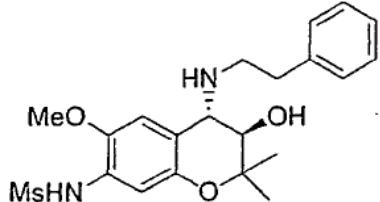
CL/EM (ESI<sup>+</sup>): 443[M<sup>+</sup>+1]  
30 ( $3R^*,4S^*$ )-3-Hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-7-[(metilsulfonil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo)



35 40 A una disolución de ( $3R^*,4S^*$ )-7-amino-3-hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (1,16 g, 2,62 mmol) en piridina (11,6 ml), se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,223 ml, 2,88 mmol) a 0°C, se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se añadió una disolución acuosa (aproximadamente 30 ml) de ácido clorhídrico 1 mol/l a la disolución de reacción para ajustar el pH a 5-9, y entonces se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con disolución de cloruro de sodio saturada, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar por destilación el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 3/1) y se obtuvo el producto pretendido como una sustancia oleosa incolora (rendimiento: 77%).

EM (EI): 520[M<sup>+</sup>]

N-((3R\*,4S\*)-3-Hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-metanosulfonamida



5

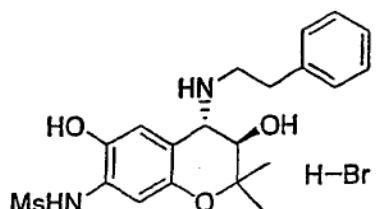
Se enfrió una disolución de (3R\*,4S\*)-3-Hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-7-[(metilsulfonil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (300 mg, 0,577 mmol) en diclorometano (3,0 ml) hasta 0°C, se añadió a la misma ácido trifluoroacético (3,0 ml), y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 1 hora. Tras la finalización de la reacción, se eliminó por destilación el disolvente, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 2/1) y se obtuvo el producto pretendido como una sustancia amorfa de color gris (rendimiento: 99%).

15  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,12 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 2,93-3,16 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,95 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 4,55 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,02-7,32 (m, 7H)

EM (EI): 420[M $^+$ ]

20 Ejemplo de síntesis 2

N-((3R\*,4S\*)-3,6-Dihidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-metanosulfonamida



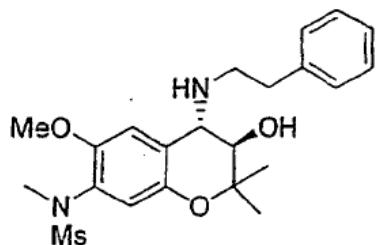
25 A una disolución de (3R\*,4S\*)-7-[(metilsulfonil)amino]-3-hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (300 mg, 0,58 mmol) en diclorometano (3,0 ml), se le añadió una disolución de tribromuro de boro-diclorometano 1 mol/l (2,88 ml, 2,88 mmol) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 1 hora. Tras la finalización de la reacción, se añadió metanol y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos, y se eliminó por destilación el disolvente. Se lavó el residuo con acetato de etilo, y se secó el sólido resultante a presión reducida a 50°C durante 2 horas, y de ese modo se obtuvo el bromhidrato del producto pretendido como un sólido de color amarillo (rendimiento: 56%).

35  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,08 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 2,99-3,11 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 3,89 (dd,  $J=6,6, 8,8$  Hz, 1H), 4,30 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 6,12 (d,  $J=6,6$  Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,23-7,36 (m, 5H), 8,82 (s, 1H), 8,88 (s a, 1H), 9,35 (s a, 1H), 9,54 (s, 1H)

CL/EM (ESI $^+$ ): 407[M $^+$ +1], (ESI $^-$ ): 405[M $^+$ -1]

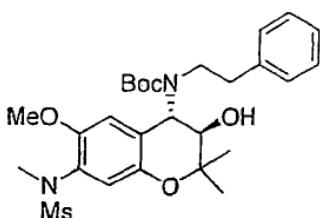
40 Ejemplo de síntesis 3

N-((3R\*,4S\*)-3-Hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-N-metilmethanesulfonamida



(3R\*,4S\*)-3-Hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-7-(N-metil-N-metilsulfonilamino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo)

5



A una disolución de (3R\*,4S\*)-3-hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-7-(N-metilsulfonilamino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (227 mg, 0,423 mmol) y carbonato de potasio (76 mg, 0,550 mmol) en acetona (2,3 ml), se le añadió yoduro de metilo (0,040 ml, 0,635 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se eliminó por destilación el disolvente, y se añadió agua al residuo. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con disolución de cloruro de sodio saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó por destilación el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 3/1) y se obtuvo el producto pretendido como una sustancia amorfica incolora (rendimiento: 93%).

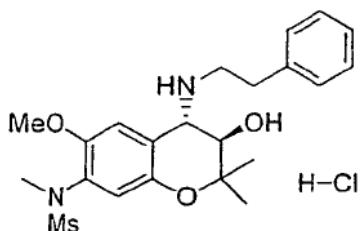
10

15

CL/EM (ESI<sup>+</sup>): 535 [M<sup>+</sup>+1], 557 [M<sup>+</sup>+Na]

20

N-{(3R\*,4S\*)-3-Hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il}-N-metil-metanosulfonamida



Se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 mol/l en 1,4-dioxano (2,01 ml, 8,04 mmol) a (3R\*,4S\*)-3-hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-7-(N-metil-N-metilsulfonilamino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (201 mg, 0,389 mmol) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla resultante a 100°C durante 30 minutos. Tras la finalización de la reacción, se eliminó por destilación el disolvente. Se lavó el sólido resultante con 2-propanol y de ese modo se obtuvo el clorhidrato del producto pretendido como un sólido de color azul pálido (rendimiento: 84%).

30

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,09 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,02-3,19 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,00 (dd, J=5,8, 9,3 Hz, 1H), 4,40 (d, J=9,3 Hz, 1H), 6,28 (d, J=5,8 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,23-7,36 (m, 5H), 7,68 (s, 1H), 9,48 (s a, 1H), 9,81 (s a, 1H)

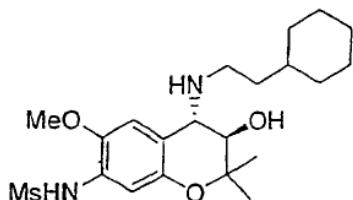
35

CL/EM (ESI<sup>+</sup>): 435[M<sup>+</sup>+1]

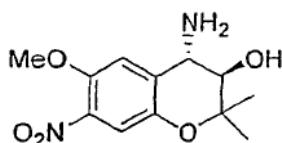
Ejemplo de síntesis 4

N-{(3R\*,4S\*)-4-[(2-Ciclohexiletil)amino]-3-hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il}-

metanosulfonamida



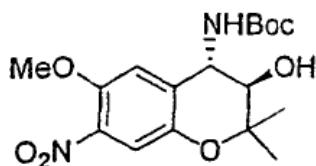
5 (3R\*,4S\*)-4-Amino-6-methoxy-2,2-dimethyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-ol



10 A una disolución de (3R\*,4R\*)-3,4-epoxi-6-metoxi-2,2-dimethyl-7-nitro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano (2,64 g, 10,5 mmol) en etanol (26 ml), se le añadió un agua amoniacaal (26 ml), y se agitó la mezcla resultante en un tubo sellado a 100°C durante 2 horas. Tras la finalización de la reacción, se eliminó por destilación el disolvente. Se añadió una disolución acuosa de carbonato de sodio saturado al residuo, y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con disolución de cloruro de sodio saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y de ese modo se obtuvo el producto pretendido como una sustancia amorfica de color rojo (rendimiento: 84%).

15  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,20 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,60 (s a, 3H), 3,38 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H), 3,67 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,31 (s, 1H)

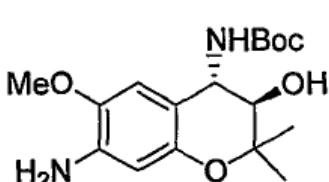
20 {(3R\*,4S\*)-3-Hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}-carbamato de t-butilo



25 A una disolución de (3R\*,4S\*)-4-amino-6-metoxi-2,2-dimethyl-7-nitro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-3-ol (2,62 g, 9,77 mmol) y dicarbonato de di-t-butilo (4,26 g, 19,5 mmol) en tetrahidrofurano (52 ml), se le añadió trietilamina (2,72 ml, 19,5 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se añadió una disolución acuosa de carbonato de sodio saturado a la disolución de reacción, y se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 mol/l y disolución de cloruro de sodio saturada, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar por destilación el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 2/1) y se obtuvo el producto pretendido como un sólido de color amarillo (rendimiento: 92%).

30  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,24 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,61 (s, 1H), 3,47-3,51 (m, 1H), 3,62-3,67 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,72 (m, 1H), 4,87-4,94 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,32 (s, 1H)

35 {(3R\*,4S\*)-7-Amino-3-hidroxi-6-metoxi-2,2-dimethyl-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}carbamato de t-butilo

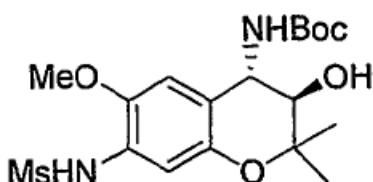


Se agitó una disolución de (*3R\*,4S\**)-3-hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butilo (3,31 g, 8,96 mmol) y carbono-paladio al 5% (330 mg) en etanol (66 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se filtró la disolución de reacción a través de Celite. Tras eliminar por destilación el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (cloroformo/metanol = 30/1) y se obtuvo el producto pretendido como una sustancia amorfía incolora (rendimiento: 33%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,20 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,51 (s, 9H), 3,59 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,97 (s, 1H), 4,62 (dd, J=7,4, 8,8 Hz, 1H), 4,84 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,59 (s, 1H)

CL/EM (ESI<sup>+</sup>): 339[M<sup>+</sup>+1], 361[M<sup>+</sup>+Na]

(*3R\*,4S\**)-3-Hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-7-[(metilsulfonil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butilo

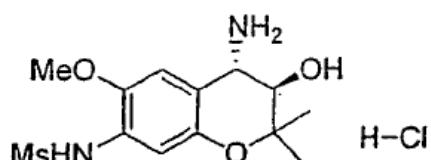


A una disolución de {(*3R\*,4S\**)-7-amino-3-hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}carbamato de t-butilo (980 mg, 2,90 mmol) en piridina (9,8 ml), se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,25 ml, 3,19 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se añadió una disolución acuosa (aproximadamente 30 ml) de ácido clorhídrico 1 mol/l a la disolución de reacción para ajustar el pH a 5-9, y entonces se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con disolución de cloruro de sodio saturada, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras eliminar por destilación el disolvente, se lavó el residuo solidificado con un disolvente mezclado de metanol y diisopropil éter y se obtuvo el producto pretendido como un sólido de color rosa (rendimiento: 79%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,22 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,51 (s, 9H), 3,00 (s, 3H), 3,61 (dd, J = 3,0, 8,9 Hz, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,69 (dd, J = 8,0, 8,9 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,01 (s, 1H)

CL/EM (ESI<sup>+</sup>): 438[M<sup>+</sup>+Na], (ESI<sup>-</sup>): 415[M<sup>+</sup>-1]

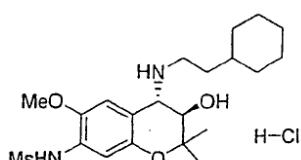
Clorhidrato de N-{(*3R\*,4S\**)-(4-amino-3-hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)}-metanosulfonamida



Se añadió una disolución de 1,4-dioxano-cloruro de hidrógeno 4 mol/l (2,52 ml, 10,1 mmol) a {(*3R\*,4S\**)-3-hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-7-[(metilsulfonil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}carbamato de t-butilo (419 mg, 1,00 mmol) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla resultante a 100°C durante 30 minutos. Tras la finalización de la reacción, se eliminó por destilación el disolvente. Se lavó el sólido resultante con diisopropil éter y de ese modo se obtuvo clorhidrato del producto pretendido como un sólido incoloro (rendimiento: 99%).

CL/EM (ESI<sup>+</sup>): 339[M<sup>+</sup>+Na], (ESI<sup>-</sup>): 315[M<sup>+</sup>-1]

N-{(*3R\*,4S\**)-4-[(2-Ciclohexiletíl)amino]-3-hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il}-metanosulfonamida



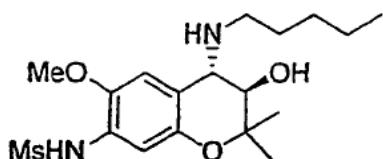
A una disolución de clorhidrato de N-(3R\*,4S\*)-4-amino-3-hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-metanosulfonamida (118 mg, 0,34 mmol), ciclohexilacetaldehído (63 mg, 0,50 mmol) y trietilamina (0,034 ml, 0,34 mmol) en metanol (2,4 ml), se le añadió cianoborohidruro de sodio (42 mg, 0,67 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a la temperatura durante 2 horas. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción, y se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con disolución de cloruro de sodio saturada, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. Tras eliminar por destilación el disolvente, se purificó el residuo mediante chromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 1/2) y se obtuvo el producto pretendido como una sustancia oleosa. Se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 mol/l en 1,4-dioxano (0,40 ml, 2,0 mmol) a la sustancia oleosa como disolución en 1,4-dioxano (0,40 ml), y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 minutos. Además, se añadió diisopropil éter (5 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos, y se separaron por filtración los cristales resultantes, y de ese modo se obtuvo el clorhidrato del producto pretendido como un sólido incoloro (rendimiento: 34%).

15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,87-1,69 (m, 13H), 1,24 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,49-2,57 (m, 1H), 2,63-2,72 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 3,60 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H), 3,67 (d,  $J=9,6$  Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 7,00 (s, 1H)

CL/EM ( $\text{ESI}^+$ ): 427[M<sup>+</sup>+1], ( $\text{ESI}^-$ ): 425[M<sup>+</sup>-1]

#### Ejemplo de síntesis 5

N-((3R\*,4S\*)-3-Hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-4-(n-pentilamino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-metanosulfonamida



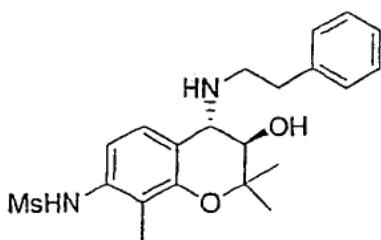
25 Se obtuvo el clorhidrato del producto pretendido como un sólido incoloro (rendimiento: 32%) sintetizando de manera similar al procedimiento mencionado anteriormente.

30  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,90 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,23-1,52 (m, 6H), 1,18 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,47-2,55 (m, 1H), 2,61-2,70 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 3,59 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 3,66 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,99 (s, 1H)

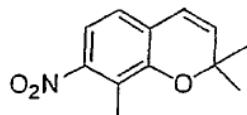
CL/EM ( $\text{ESI}^+$ ): 387[M<sup>+</sup>+1], ( $\text{ESI}^-$ ): 385[M<sup>+</sup>-1]

#### Ejemplo de síntesis 6

35 N-((3R\*,4S\*)-3-Hidroxi-2,2,8-trimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-metanosulfonamida



#### 40 2,2,8-Trimetil-7-nitro-2H-1-benzopirano



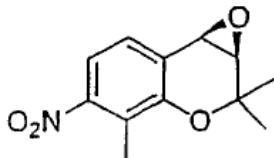
45 Se sintetizó el compuesto según el método similar al descrito en el ejemplo de síntesis 1 (2 etapas, rendimiento: 70%).

<sup>1</sup>H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) δ: 1,46 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 5,78 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 6,34 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 6,91 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H)

EM (EI): 219 [M<sup>+</sup>]

5

(3R\*,4R\*)-3,4-Epoxi-2,2,8-trimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano



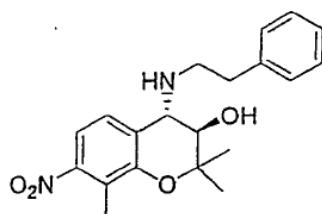
10 A una disolución (50 ml) de acetato de etilo que contenía 2,2,8-trimetil-7-nitro-2H-1-benzopirano (3,32 g, 15,1 mmol), se le añadieron N-metilimidazol (0,482 ml, 6,05 mmol) y complejo de (R,R,S,S)-Ph,Ph-salen-manganeso (XY) (142 mg, 0,151 mmol) a temperatura ambiente, y se añadió gota a gota disolución acuosa de hipoclorito de sodio (34,1 ml, 1,776 mol/kg, 60,5 mmol), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la finalización de la reacción, se añadió disolución acuosa de tiosulfato de sodio a la disolución de reacción, se filtró la disolución resultante a través de Celite. Se extrajo el filtrado resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y disolución acuosa de cloruro de sodio, y entonces se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras eliminar por destilación el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 7/1) y se obtuvo el producto pretendido como un cristal de color amarillo pálido (rendimiento: 78%, pureza óptica: ee del 99%).

20 <sup>1</sup>H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) δ: 1,25 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,55 (d,  $J=4,2$  Hz, 1H), 3,94 (d,  $J=4,2$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H)

25 HPLC: 18,7 min. (enantiómero a 21,8 min.)

Condición de HPLC: chiralcel OJ-RH, MeCN/MeOH/NaCl ac. 0,01 M = 1/3/3, 1,0 ml/min., 40°C, 256 nm

(3R\*,4S\*)-2,2,8-Trimetil-7-nitro-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-ol

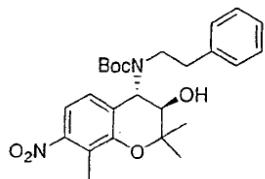


30 A una disolución de (3R\*,4R\*)-3,4-epoxi-2,2,8-trimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano (600 mg, 2,55 mmol) en 1,4-dioxano (1,2 ml), se le añadieron perclorato de litio (271 mg, 2,55 mmol) y 2-(feniletil)amina (0,384 ml, 3,06 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a 80°C durante 1 hora. Tras la finalización de la reacción, se añadió cloruro de amonio saturado a la disolución de reacción, y se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con disolución de cloruro de sodio saturada, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras eliminar por destilación el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 4/1) y se obtuvo el producto pretendido como una sustancia oleosa de color naranja (rendimiento: 99%).

40 <sup>1</sup>H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) δ: 1,16 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,72-2,91 (m, 4H), 3,54 (d,  $J=10,0$  Hz, 1H), 3,67 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 6,91 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 7,19 (m, 6H)

45 EM (EI): 356[M<sup>+</sup>]

(3R\*,4S\*)-3-Hidroxi-2,2,8-trimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo)



A una disolución de ( $3R^*,4S^*$ )-2,2,8-trimetil-7-nitro-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-ol (896 mg, 2,51 mmol) y dicarbonato de di-t-butilo (1,10 g, 5,03 mmol) en tetrahidrofurano (9,0 ml), se le añadió trietilamina (700  $\mu$ l, 5,03 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se añadió disolución acuosa de carbonato de sodio saturada a la disolución de reacción, y se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 mol/l y disolución de cloruro de sodio saturada, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras eliminar por destilación el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 4/1) y se obtuvo el producto pretendido como una sustancia amorfía incolora (rendimiento: 86%).

EM (EI): 456 [M<sup>+</sup>]

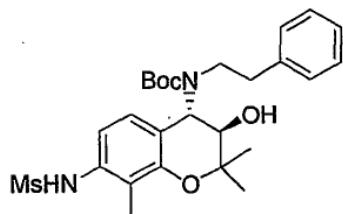
( $3R^*,4S^*$ )-7-Amino-3-hidroxi-2,2,8-trimetil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo)



Se agitó una disolución de ( $3R^*,4S^*$ )-3-hidroxi-2,2,8-trimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (980 mg, 2,15 mmol) y carbono-paladio al 5% (98 mg) en etanol (19,6 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se filtró la disolución de reacción a través de Celite. Tras eliminar por destilación el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 3/1) y se obtuvo el producto pretendido como un sólido incoloro (rendimiento: 87%).

CL/EM. (ESI<sup>+</sup>): 427[M<sup>+</sup>+1]

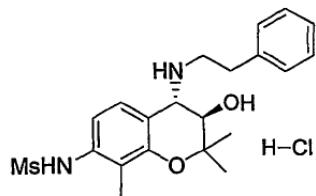
( $3R^*,4S^*$ )-3-Hidroxi-2,2,8-trimetil-7-[(metilsulfonil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo)



A una disolución de ( $3R^*,4S^*$ )-7-amino-3-hidroxi-2,2,8-trimetil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (440 mg, 1,03 mmol) en piridina (4,4 ml), se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,31 ml, 3,52 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras la finalización de la reacción, se añadió una disolución acuosa (aproximadamente 30 ml) de ácido clorhídrico 1 mol/l a la disolución de reacción para ajustar el pH a 5-9, y entonces se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con disolución de cloruro de sodio saturada, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras eliminar por destilación el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 3/1) y se obtuvo el producto pretendido como una sustancia oleosa incolora (rendimiento: 75%).

CL/EM (ESI<sup>+</sup>): 527[M<sup>+</sup>+Na], (ESI<sup>-</sup>): 503[M<sup>+</sup>-1]

N-(3-Hidroxi-2,2,8-trimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-metanosulfonamida



A una disolución de  $(3R^*,4S^*)$ -3-hidroxi-2,2,8-trimetil-7-[(metilsulfonil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (390 mg, 0,77 mmol) en 1,4-dioxano (3,9 ml), se le añadió una disolución (1,94 ml, 5 7,8 mmol) de 1,4-dioxano-cloruro de hidrógeno 4 mol/l a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante a 100°C durante 30 minutos. Tras la finalización de la reacción, se eliminó por destilación el disolvente, y se lavó el sólido resultante con una disolución de acetato de etilo/hexano = 1/3 y se obtuvo el clorhidrato del producto pretendido como un sólido incoloro (rendimiento: 92%).

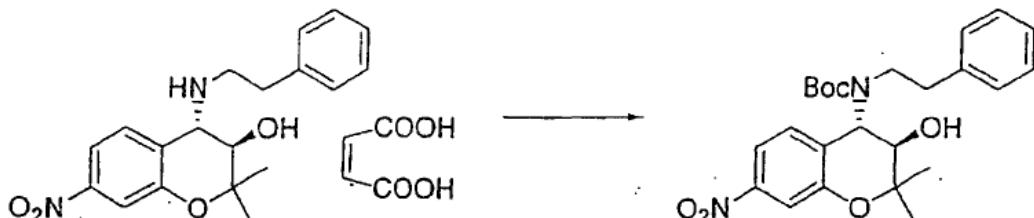
10  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,08 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,02-3,36 (m, 4H), 4,01 (dd,  $J=6,1, 8,2$  Hz, 1H), 4,40 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H), 6,31 (d,  $J=6,1$  Hz, 1H), 6,97 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 7,22-7,34 (m, 5H), 7,66 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,35 (s a, 1H), 9,80 (s a, 1H)

15 CL/EM ( $\text{ESI}^+$ ): 405[M $^+$ +1], ( $\text{ESI}^-$ ): 403[M $^+$ -1]

#### Ejemplo de síntesis 7

Maleato de metanosulfonamida N- $\{(3R^*,4S^*)$ -3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il}-

20  $(3R^*,4S^*)$ -3-Hidroxi-2,2-dimetil-7-amino-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo)



25 Se neutralizó una suspensión de maleato de  $(3R^*,4S^*)$ -2,2-dimetil-7-nitro-4-[(2-feniletil)amino]-2H-1-benzopiran-3-ol (5,20 g, 11,3 mmol) en acetato de etilo con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturado. Se lavó la fase orgánica con disolución de cloruro de sodio saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Tras concentrar a presión reducida, se diluyó el  $(3R^*,4S^*)$ -2,2-dimetil-7-nitro-4-[(2-feniletil)amino]-2H-1-benzopiran-3-ol resultante con tetrahidrofurano (50 ml). Se añadió al mismo dicarbonato de di-t-butilo (2,96 g, 27,1 mmol) y se agitó la disolución de reacción resultante a temperatura ambiente durante 1 día y se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo resultante, se lavó la mezcla resultante con agua y disolución de cloruro de sodio saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) obteniendo  $(3R^*,4S^*)$ -3-hidroxi-2,2-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (rendimiento: 91%).

35 EM ( $\text{ESI}^+$ ) m/z; 443 [M $^+$ +1]

EM ( $\text{ESI}^-$ ) m/z; 441 [M $^+$ -1]

40  $(3R^*,4S^*)$ -7-Amino-3-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo)

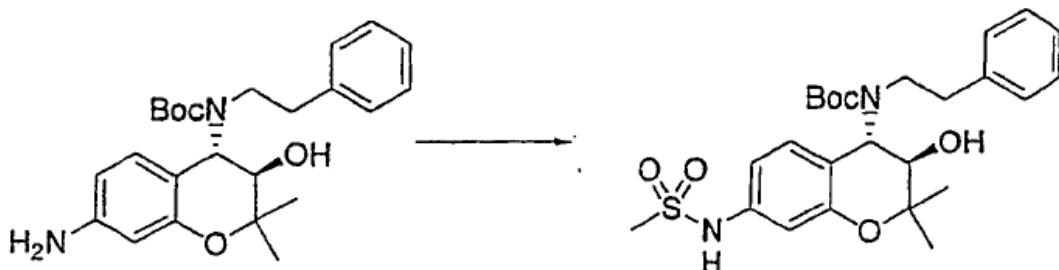


5 A una disolución de (3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (4,55 g, 10,3 mmol) en etanol (91 ml), se le añadió carbono-paladio (230 mg), y se añadió hidrógeno a presión normal, y entonces se agitó la mezcla durante 1 día. Se filtró la disolución de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 5/1) obteniendo (3R\*,4S\*)-7-amino-3-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (rendimiento: 93%).

10 EM (ESI<sup>+</sup>) m / z; 413 [M<sup>+</sup>+1]

EM (ESI<sup>-</sup>) m / z; 457 [M<sup>+</sup>+45, aducto de HCO<sub>2</sub>]

15 (3R\*,4S\*)-3-Hidroxi-2,2-dimetil-7-[(metanosulfonil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo)

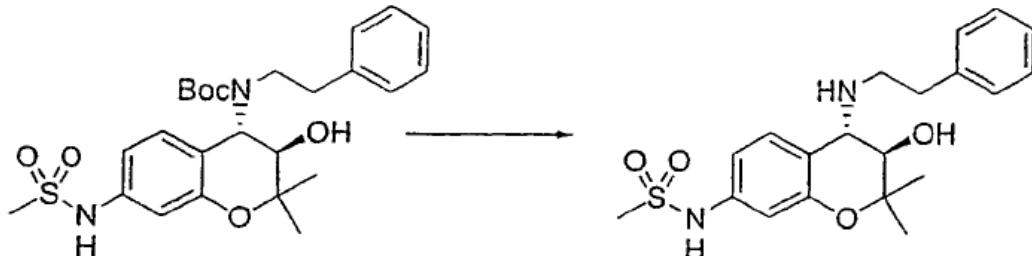


20 A una disolución de (3R\*,4S\*)-7-amino-3-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (321 mg, 0,779 mmol) en tetrahidrofurano (3,2 ml), se le añadió gota a gota trietilamina (239 µl, 1,71 mmol), y se añadió cloruro de mesilo (60,3 µl, 0,779 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se añadió adicionalmente cloruro de mesilo (60,3 ml, 0,779 mmol) a 0°C. Tras agitar a temperatura ambiente, se neutralizó la mezcla con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada. Se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, se lavó la disolución de reacción con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada y disolución de cloruro de sodio saturada, se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) obteniendo (3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-7-[(metanosulfonil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (rendimiento: 65%).

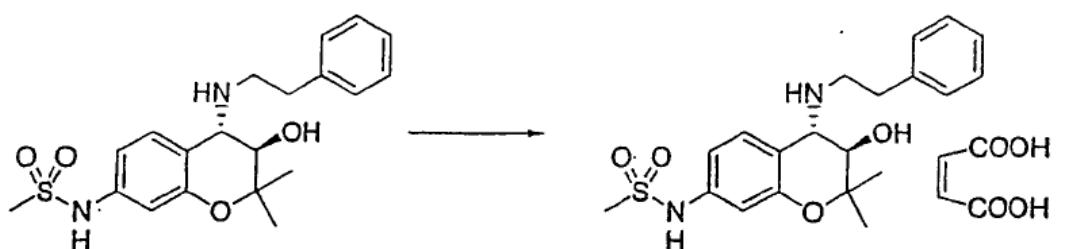
30 EM (ESI<sup>+</sup>) m / z; 491 [M<sup>+</sup>+1]

EM (ESI<sup>-</sup>) m / z; 489 [M<sup>+</sup>-1]

35 N-((3R\*,4S\*)-3-Hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il)-metanosulfonamida



- Se agitó una disolución (24 ml) de dioxano-ácido clorhídrico 4 mol/l que contenía {(3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-7-[(metanosulfonil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il}carbamato de t-butil-(2-feniletilo) (1,2 g, 2,4 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, se lavó la disolución de reacción con disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l y disolución de cloruro de sodio saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) obteniendo N-{(3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il}-metanosulfonamida (rendimiento: 58%).
- 5 Maleato de metanosulfonamida N-{(3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il}-
- 10 Maleato de metanosulfonamida N-{(3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il}-



- 15 A una disolución de N-{(3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il}-metanosulfonamida, (66,8 mg, 0,171 mmol) en etanol, se le añadió gota a gota una disolución de ácido maleico (22 mg, 0,19 mmol) en etanol. Tras concentrar a presión reducida, se suspendió el sólido resultante en acetato de etilo. Se agitó la suspensión y se separó por filtración el sólido. Se lavó el sólido con acetato de etilo, se secó y así se obtuvo maleato de N-{(3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il}-metanosulfonamida (rendimiento: 85%).
- 20

Sólido de color blanco:

- 25  $^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6\text{)} \delta$ : 1,10 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 2,80-3,50 (m, 7H), 3,90 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 6,04 (s, 2H), 6,16 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,15-7,40 (m, 5H), 7,50 (m, 1H), 9,93 (a, 1H).

EM (ESI $^+$ ) m / z; 391 [M $^{+1}$ ]

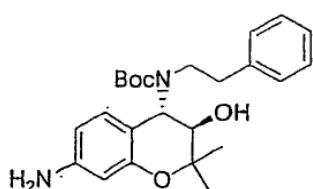
EM (ESI $^-$ ) m / z; 389 [M $^{+1}$ -1]

30

Ejemplo de síntesis 8

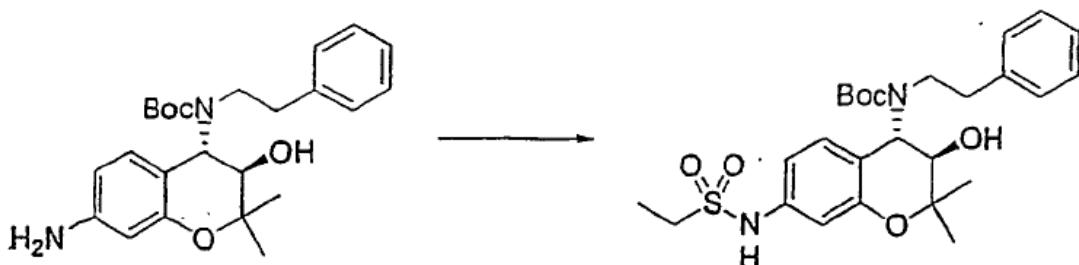
35

Clorhidrato de etanosulfonamida N-{(3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il}-  
(3R\*,4S\*)-7-Amino-3-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo)



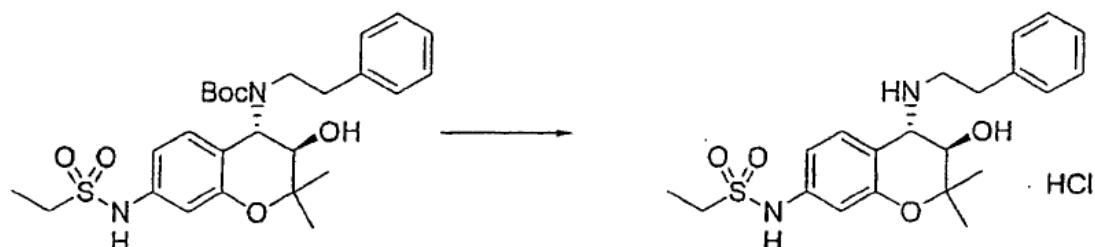
- 40 Se sintetizó el compuesto según el método de síntesis del ejemplo de síntesis 7.

(3R\*,4S\*)-7-[(Etilsulfonil)amino]-3-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo)



A una disolución de ( $3R^*,4S^*$ )-7-amino-3-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (190 mg, 0,459 mmol) en piridina (2 ml), se le añadió gota a gota cloruro de etilsulfonilo (48  $\mu$ l, 0,46 mmol) a 0°C, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, se lavó la disolución con disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 mol/l y disolución de cloruro de sodio saturada, después de eso se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) obteniendo cuantitativamente ( $3R^*,4S^*$ )-7-[(etilsulfonil)amino]-3-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo).

EM (ESI<sup>-</sup>) m / z; 503 [M<sup>+</sup>-1]  
15 Clorhidrato de N-(( $3R^*,4S^*$ )-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il)-etanosulfonamida



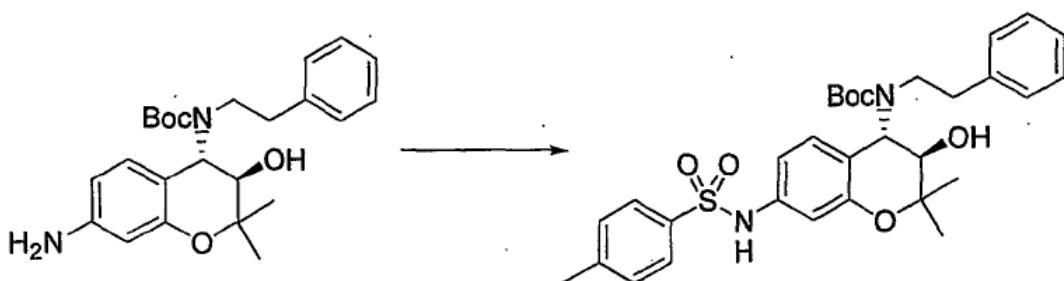
20 Se suspendió ( $3R^*,4S^*$ )-7-[(etilsulfonil)amino]-3-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (239 mg, 0,473 mmol) en cloruro de hidrógeno 4 mol/l en disolución de dioxano (4 ml), y se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 1,5 horas, entonces se separó por filtración el sólido. Se lavó el sólido con acetato de etilo obteniendo clorhidrato de N-(( $3R^*,4S^*$ )-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il)-etanosulfonamida (rendimiento: 66%).

25 Sólido de color blanco:

<sup>1</sup>H-RMN(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,11 (s, 3H), 1,91 (t, J=7,4 Hz, 3H), 2,90-3,40 (m, 6H), 3,13 (q, J=7,4 Hz, 2H), 3,97 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 5H), 7,75 (m, 1H), 10,03 (s, 1H).  
30 EM (ESI<sup>+</sup>) m / z; 405 [M<sup>+</sup>+1]

EM (ESI<sup>-</sup>) m / z; 403 [M<sup>+</sup>-1]

Ejemplo de síntesis 9  
35 N-(( $3R^*,4S^*$ )-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il)-4-metilbencenosulfonamida  
( $3R^*,4S^*$ )-3-Hidroxi-2,2-dimetil-7-((4-metilfenil)sulfonilamino)-3,4-dihidro-2H-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo)  
40

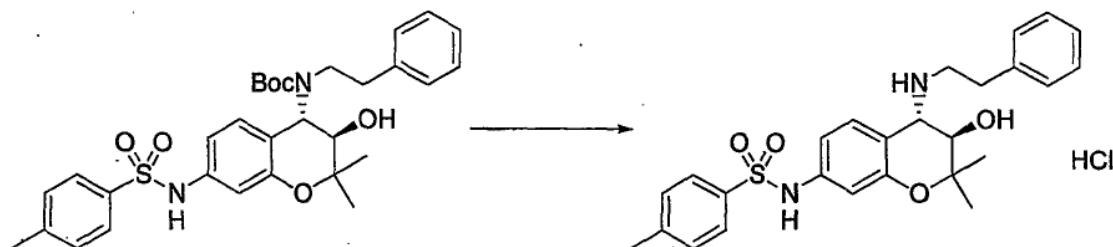


Se sintetizó el compuesto según el método de síntesis del ejemplo de síntesis 7.

5 EM (ESI<sup>+</sup>) m / z; 567 [M<sup>+</sup>+1]

EM (ESI<sup>-</sup>) m /z; 565 [M<sup>+</sup>-1]

N-((3R\*,4S\*)-3-Hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il)-4-metilbencenosulfonamida  
10



Se sintetizó el compuesto según el método de síntesis del ejemplo de síntesis 8.

15 Sólido de color blanco:

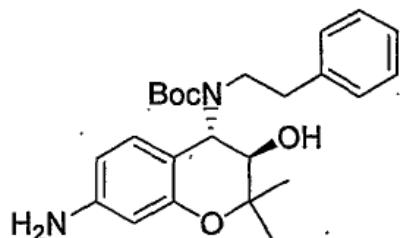
<sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,10 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,65-3,00 (m, 4H), 3,35-3,60 (m, 2H), 6,47 (d, J=1,9 Hz, 1H), 6,59 (dd, J=1,9 Hz, 8,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,10-7,35 (m, 7H), 7,68 (m, 2H).

20 (Se obtuvieron los datos de RMN usando la forma libre del clorhidrato obtenido anteriormente).

Ejemplo de síntesis 10

Maleato de 1,1,1-trifluoro-N-((3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il)-25 metanosulfonamida

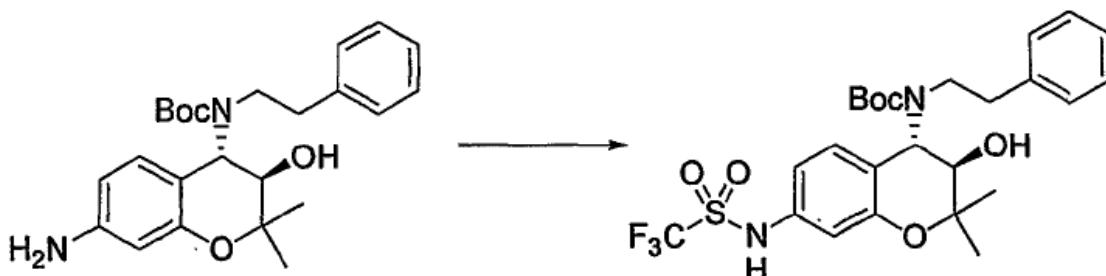
(3R\*,4S\*)-7-Amino-3-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo)



30 Se sintetizó el compuesto según el método de síntesis del ejemplo de síntesis 7.

(3R\*,4S\*)-3-Hidroxi-2,2-dimetil-7-((trifluorometil)sulfonil-amino)-3,4-dihidro-2H-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo)

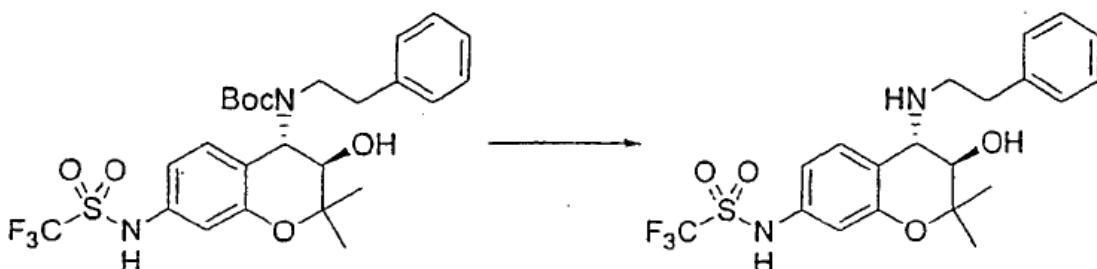
35



A una disolución de ( $3R^*,4S^*$ )-7-amino-3-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (1,04 g, 2,52 mmol) en diclorometano (20 ml), se le añadió trietilamina (879  $\mu$ l, 6,30 mmol), y se añadió gota a gota cloruro de trifluorometanosulfonilo (424  $\mu$ l, 2,52 mmol) a -78°C. Tras agitar durante 1 hora, se extinguío la mezcla resultante con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó. Se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, se lavó la disolución con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada y disolución de cloruro de sodio saturada, después de eso se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) obteniendo ( $3R^*,4S^*$ )-3-hidroxi-2,2-dimetil-7-((trifluorometil)sulfonilamino)-3,4-dihidro-2H-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (rendimiento: 33%).

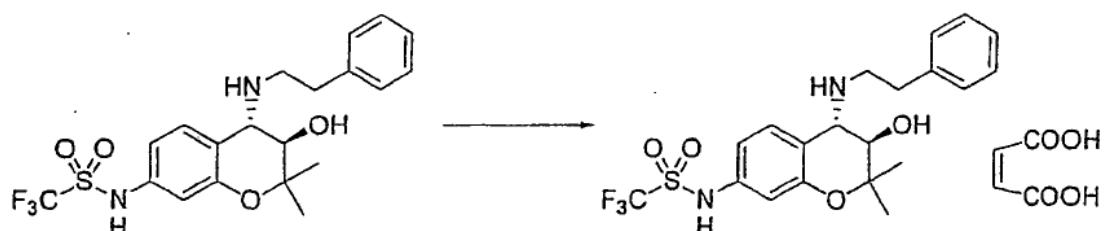
EM (ESI) m / z; 543 [M<sup>+</sup>-1]

1,1,1-Trifluoro-N-(( $3R^*,4S^*$ )-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il)-metanosulfonamida



Se agitó una disolución de ( $3R^*,4S^*$ )-3-hidroxi-2,2-dimetil-7-((trifluorometil)sulfonilamino)-3,4-dihidro-2H-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (459 mg, 0,844 mmol) en cloruro de hidrógeno 4 mol/l en dioxano (9 ml) a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, y se lavó la disolución con disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l y disolución de cloruro de sodio saturada. Tras secar la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida obteniendo 1,1,1-trifluoro-N-(( $3R^*,4S^*$ )-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il)-metanosulfonamida (rendimiento: 91%) como un jarabe incoloro.

Maleato de 1,1,1-trifluoro-N-(( $3R^*,4S^*$ )-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il)-metanosulfonamida



A una disolución de 1,1,1-trifluoro-N-(( $3R^*,4S^*$ )-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il)-metanosulfonamida (343 mg, 0,773 mmol) en etanol (6 ml), se le añadió gota a gota una disolución de ácido maleico (100 mg, 0,862 mmol) en etanol (1 ml), y se concentró la disolución de reacción resultante a presión reducida. Se suspendió el sólido resultante en acetato de etilo, y se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente y se separó por filtración el sólido obteniendo maleato de 1,1,1-trifluoro-N-(( $3R^*,4S^*$ )-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il)-metanosulfonamida (rendimiento: 65%).

Sólido de color blanco:

5  $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$ : 1,08 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,85-3,40 (m, 4H), 3,89 (dd,  $J=4,0$  Hz, 6,0 Hz, 1H), 4,30 (d,  $J=6,0$  Hz, 1H), 6,11 (d,  $J=4,0$  Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 6,55 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 7,15-7,40 (m, 6H).

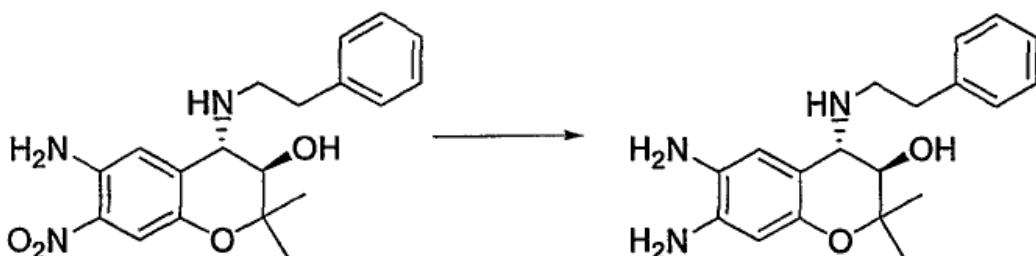
EM (ESI $^+$ ) m / z; 445 [M $^+$ +1]

10 EM (ESI $^-$ ) m / z; 443 [M $^+$ -1]

Ejemplo de síntesis 11

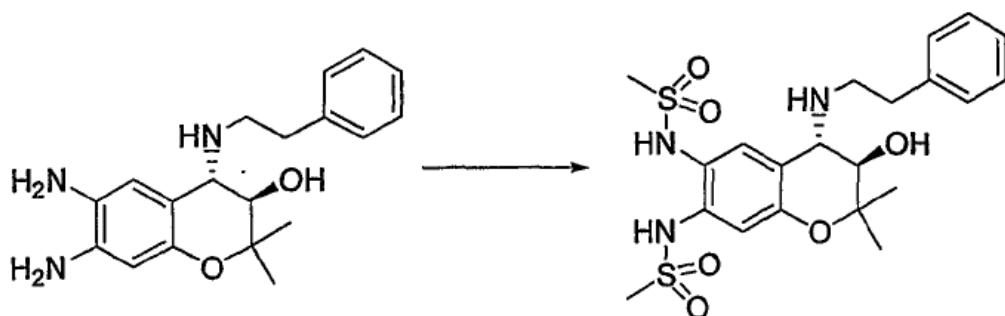
15 N-((3R\*,4S\*)-3-Hidroxi-2,2-dimetil-6-[(metilsulfonil)amino]-4-[(2-feniletil)-amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il)-metanosulfonamida

(3R\*,4S\*)-6,7-Diamino-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-benzopiran-3-ol



20 Bajo flujo de gas hidrógeno a 1 atm., se agitó una disolución en etanol (200 ml) que contenía (3R\*,4S\*)-6-amino-2,2-dimetil-7-nitro-4-[(2-feniletil)amino]-benzopiran-3-ol (10,0 g, 28,0 mmol) y carbono-paladio al 5% (tipo AER, 1 g) a temperatura ambiente durante 6 horas. Se filtró la disolución de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado resultante a presión reducida obteniendo (3R\*,4S\*)-6,7-diamino-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-benzopiran-3-ol (rendimiento: 98%).

25 N-((3R\*,4S\*)-3-Hidroxi-2,2-dimetil-6-[(metilsulfonil)amino]-4-[(2-feniletil)-amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il)-metanosulfonamida



30 A una disolución de (3R\*,4S\*)-7-amino-3-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (186 mg, 0,569 mmol) en piridina (2 ml), se le añadió gota a gota cloruro de mesilo (88,2  $\mu\text{l}$ , 1,14 mmol) a 0°C, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, se lavó la disolución con disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 mol/l. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, y se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución de cloruro de sodio saturada, entonces se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna en fase inversa (acetonitrilo:agua = 1:1) obteniendo N-((3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-6-[(metilsulfonil)amino]-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il)-metanosulfonamida (rendimiento: 15%).

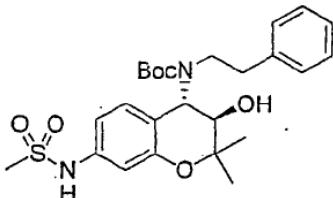
40  $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$ : 1,14 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 2,90-3,30 (m, 10H), 3,96 (dd,  $J=6,0$  Hz, 9,0 Hz, 1H), 4,38 (d,  $J=9,0$  Hz, 1H), 6,34 (d,  $J=6,0$  Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,84 (s, 1H), 9,07 (m, 2H).

45 EM (ESI $^-$ ) m / z; 482 [M $^+$ -1]

## Ejemplo de síntesis 12

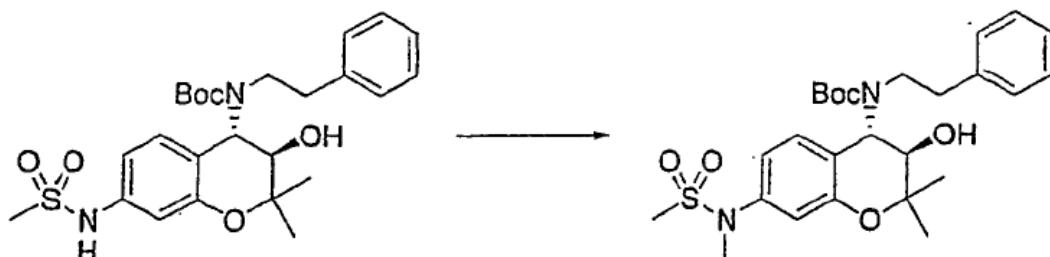
Clorhidrato de N-((3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il)-N-metilmethan sulfonamida

(3R\*,4S\*)-3-Hidroxi-2,2-dimetil-7-[(metilsulfonil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo)



10 Se sintetizó el compuesto según el método de síntesis del ejemplo de síntesis 7.

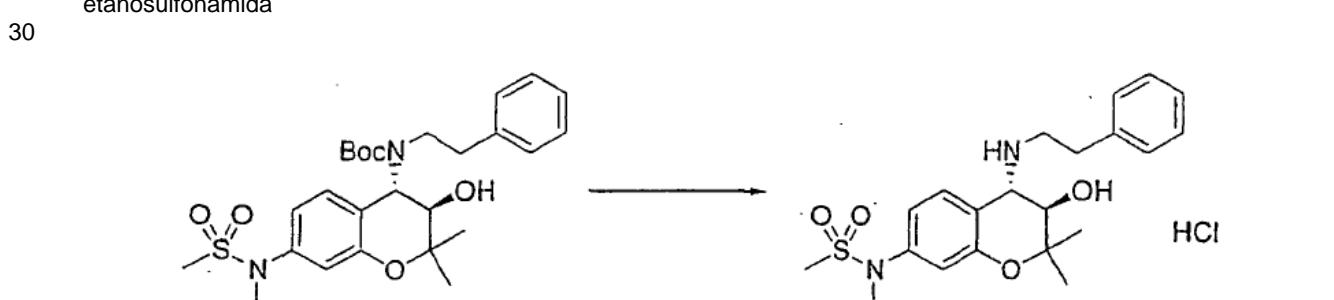
(3R\*,4S\*)-3-Hidroxi-2,2-dimetil-7-[N-metil-N-(metilsulfonil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo)



15 A una disolución de (3R\*,4S\*)-3-Hidroxi-2,2-dimetil-7-(metansulfonil)amino-3,4-dihidro-2H-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (500 mg, 1,02 mmol) en acetona (5,4 ml), se le suspendió carbonato de potasio (una cantidad en exceso), se añadió yoduro de metilo (152 µl, 2,04 mmol) a la suspensión resultante, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante algunos días. Se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, se lavó la disolución con agua y disolución de cloruro de sodio saturada, después de eso se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) obteniendo (3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-7-[N-metil-N-(metilsulfonil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (rendimiento: 81%).

25 EM (ESI) m / z; 505 [M<sup>+</sup>+1]

Clorhidrato de N-((3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il)-N-metil-N-etanosulfonamida



30 Se agitó disolución de dioxano-ácido clorhídrico 4 mol/l que contenía (3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-7-[N-metil-N-(metilsulfonil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (418 mg, 0,828 mmol) a temperatura ambiente durante 1,5 horas, entonces se separó por filtración el sólido. Se lavó el sólido con acetato de etilo obteniendo clorhidrato de N-((3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)-amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il)-N-metil-N-metanosulfonamida (rendimiento: 75%).

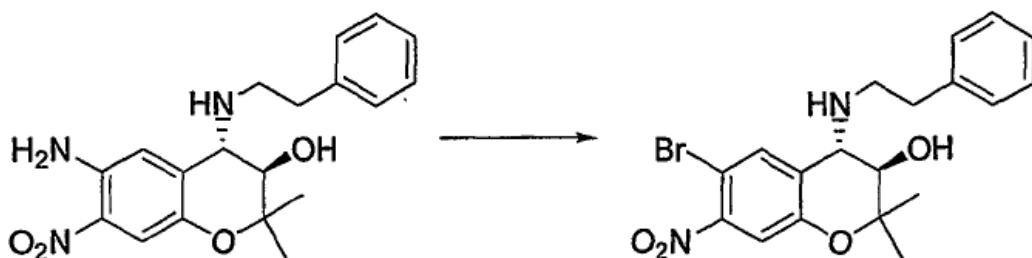
Sólido de color blanco:

<sup>1</sup>H-RMN(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,12 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 2,92-3,19 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 4,00 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H), 7,75 (m, 1H).

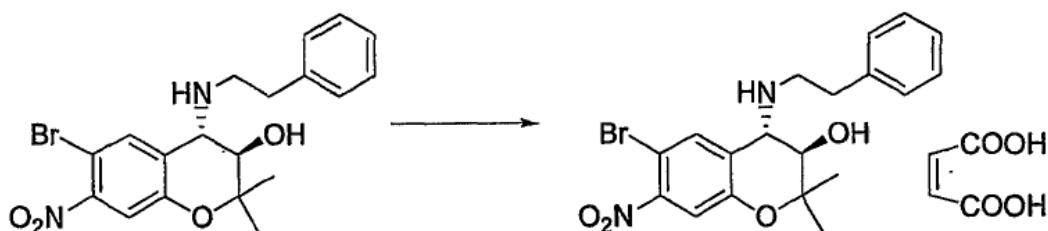
5 EM (ESI<sup>+</sup>) m /z; 405 [M<sup>+</sup>+1]

Ejemplo de síntesis 13

N-((3R\*,4S\*)-6-Bromo-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il)-metanosulfonamida  
10 (3R\*,4S\*)-6-Bromo-2,2-dimetil-7-nitro-4-[(2-feniletil)amino]benzopiran-3-ol

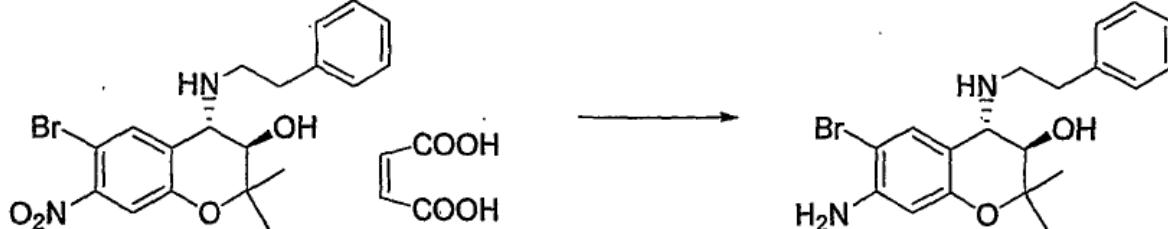


- 15 A una disolución de (3R\*,4S\*)-6-amino-2,2-dimetil-7-nitro-4-[(2-feniletil)amino]-benzopiran-3-ol en ácido acético-ácido bromhídrico (1:1, 60 ml), se le añadió gota a gota una disolución acuosa de nitrito de sodio (965 mg, 14,0 mmol/7 ml de agua) a lo largo de 45 minutos a -20°C, y se agitó la disolución resultante a la temperatura durante 5 minutos. Se añadió la disolución de reacción a una disolución de bromuro de cobre (I) (3,01 g, 21,0 mmol) en ácido bromhídrico (30 ml) enfriada a -20°C, y tras agitar a la temperatura durante 2 horas, se calentó la disolución hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente hasta que cesó el burbujeo. Se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, se lavó la disolución de reacción resultante con agua, agua amoniacial y disolución de cloruro de sodio saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y entonces se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) obteniendo (3R\*,4S\*)-6-bromo-2,2-dimetil-7-nitro-4-[(2-feniletil)amino]-benzopiran-3-ol (rendimiento: 85%).
- 20 25 Maleato de (3R\*,4S\*)-6-bromo-2,2-dimetil-7-nitro-4-[(2-feniletil)amino]-benzopiran-3-ol



- 30 A una disolución de (3R\*,4S\*)-6-bromo-2,2-dimetil-7-nitro-4-[(2-feniletil)amino]-benzopiran-3-ol (5,0 g, 12 mmol) en etanol (50 ml), se le añadió gota a gota una disolución de ácido maleico (1,5 g, 13 mmol) en etanol a temperatura ambiente. Se separó por filtración el sólido resultante, se lavó con etanol y entonces se secó obteniendo maleato de (3R\*,4S\*)-6-bromo-2,2-dimetil-7-nitro-4-[(2-feniletil)amino]-benzopiran-3-ol (rendimiento: 73%).
- 35 EM (ESI<sup>+</sup>) m / z; 421 [M<sup>+</sup>+1]

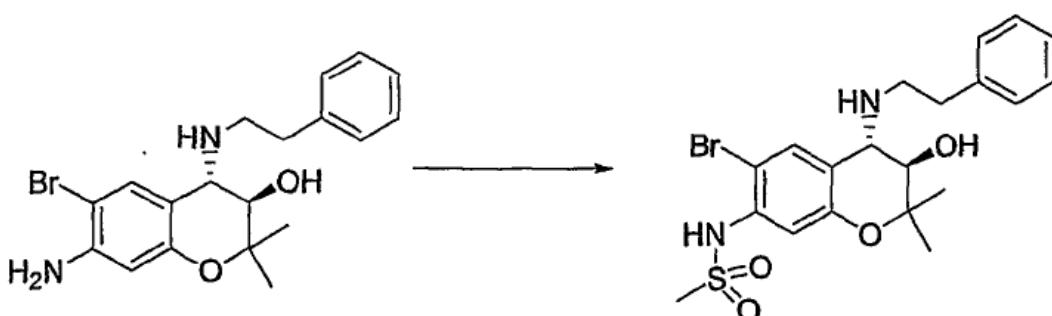
(3R\*,4S\*)-7-Amino-6-bromo-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]benzopiran-3-ol



Se suspendió maleato de (3R\*,4S\*)-6-bromo-2,2-dimetil-7-nitro-4-[(2-feniletil)amino]-benzopiran-3-ol en acetato de etilo, se neutralizó la suspensión resultante con disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l, y entonces se lavó con disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l y disolución de cloruro de sodio saturada. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. A una disolución del (3R\*,4S\*)-6-bromo-2,2-dimetil-7-nitro-4-[(2-feniletil)amino]-benzopiran-3-ol resultante (2,46 g, 5,84 mmol) en etanol (25 ml), se le añadieron agua (5 ml) y polvo de hierro (1,08 g, 19,3 mmol), y se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (246 µl) a temperatura ambiente. Tras agitar a 70°C durante 3 horas, se dejó que la disolución se enfriara hasta temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, y se lavó la disolución resultante con disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l y disolución de cloruro de sodio saturada (en el transcurso de este procedimiento, se separó la emulsión mediante filtración a través de Celite). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y entonces se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = de 5:1 a 4:1) obteniendo (3R\*,4S\*)-7-amino-6-bromo-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-benzopiran-3-ol (rendimiento: 65%).

15 EM (ESI<sup>+</sup>) m / z; 391 [M<sup>+</sup>+1]

N-((3R\*,4S\*)-6-Bromo-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il)-metanosulfonamida



20 A una disolución de (3R\*,4S\*)-7-amino-6-bromo-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-benzopiran-3-ol (1,48 g, 3,78 mmol) en piridina (15 ml), se le añadió gota a gota cloruro de mesilo (29 µl, 3,78 mmol) a 0°C. Tras agitar a temperatura ambiente durante algunos minutos, se extinguirió la mezcla resultante con disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 mol/l. Se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, se lavó la disolución con disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 mol/l y disolución de cloruro de sodio saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) obteniendo N-((3R\*,4S\*)-6-bromo-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il)-metanosulfonamida (rendimiento: 7%) como un cristal de color blanco (cristal bruto). Se recristalizó el cristal bruto resultante de N-((3R\*,4S\*)-6-bromo-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il)-metanosulfonamida en acetato de etilo obteniendo N-((3R\*,4S\*)-6-bromo-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il)-metanosulfonamida como un cristal de color blanco (rendimiento del cristal bruto: 89%).

35 Cristal blanco:

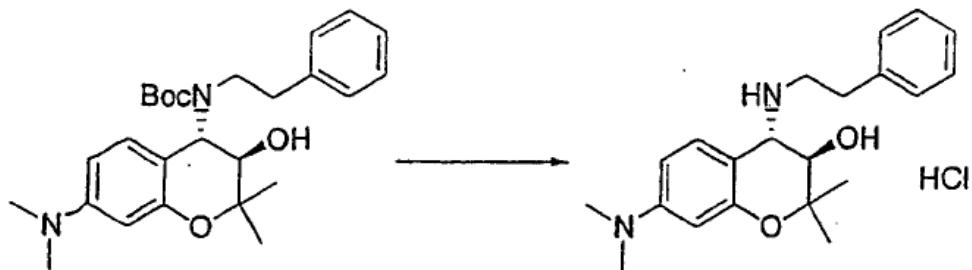
<sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,24 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,65-3,00 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,91 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,04 (a, 2H), 4,75 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,15-7,40 (m, 5H).

40 EM (ESI<sup>+</sup>) m / z; 469 [M<sup>+</sup>+1]

Ejemplo de síntesis 14

Clorhidrato de (3R\*,4S\*)-2,2-dimetil-7-dimetilamino-4-[(2-feniletil)amino]-3-cromanol

45



Se disolvió ( $3R^*,4S^*$ )-3-hidroxi-2,2-dimetil-7-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (79,5 mg, 0,175 mmol) en disolución de cloruro de hidrógeno 4 mol/l en dioxano (1,6 ml), y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente. Se separó por filtración el sólido resultante, se lavó con acetato de etilo y entonces se secó obteniendo cuantitativamente clorhidrato de ( $3R^*,4S^*$ )-2,2-dimetil-7-dimetilamino-4-[ $(2\text{-feniletilo})\text{amino}$ ]-3-cromanol.

Sólido de color blanco:

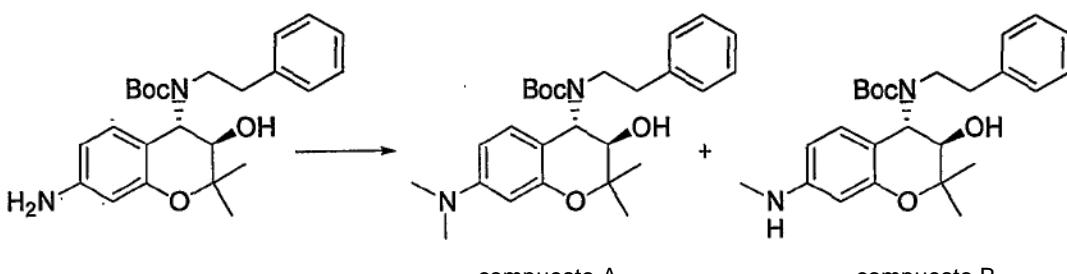
Se extrajo el clorhidrato y se usó la forma libre del mismo para una medición del espectro.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1,17 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,79-3,00 (m, 10H), 3,47 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H), 3,59 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H), 6,13 (d,  $J=2,7$  Hz, 1H), 6,29 (dd,  $J=2,7$  Hz, 8,4 Hz, 1H), 6,87 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,20-7,31 (m, 5H).

EM (ESI $^+$ ) m / z; 341 [M $^{+1}$ ]

( $3R^*,4S^*$ )-3-Hidroxi-2,2-dimetil-7-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (compuesto A)

( $3R^*,4S^*$ )-3-Hidroxi-2,2-dimetil-7-metilamino-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (compuesto B)



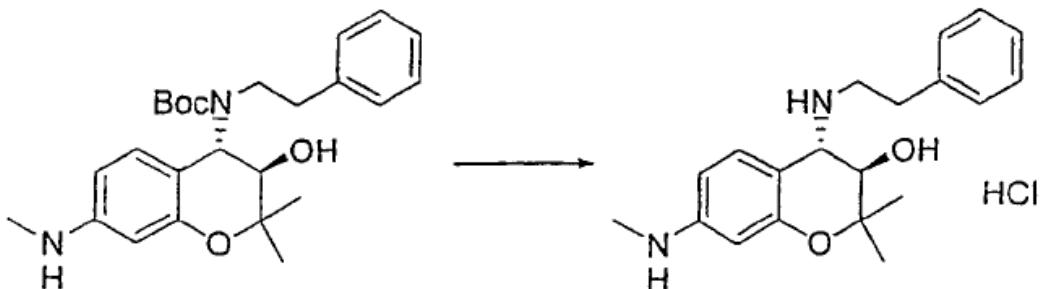
A una disolución de ( $3R^*,4S^*$ )-7-amino-3-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (240 mg, 0,581 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,4 ml), se le suspendió carbonato de potasio (402 mg, 2,91 mmol), se añadió yoduro de metilo (109  $\mu\text{l}$ , 1,74 mmol) a la suspensión resultante. Tras agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente, se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo, y se lavó la disolución con agua y disolución de cloruro de sodio saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) obteniendo el compuesto A (rendimiento: 31%) y compuesto B (rendimiento: 15%).

Compuesto A: EM (ESI $^+$ ) m / z; 441 [M $+1$ ] $^+$

Compuesto B: EM (ESI $^+$ ) m / z; 427 [M $+1$ ] $^+$

Ejemplo de síntesis 15

Clorhidrato de ( $3R^*,4S^*$ )-2,2-dimetil-7-metilamino-4-[ $(2\text{-feniletilo})\text{amino}$ ]-3-cromanol



Se disolvió (3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-7-metilamino-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (41,5 mg, 0,0973 mmol) en cloruro de hidrógeno 4 mol/l en dioxano (1,5 ml), se añadieron algunas gotas de metanol al mismo y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente. Se separó por filtración el sólido resultante, se lavó con acetato de etilo y entonces se secó obteniendo cuantitativamente clorhidrato de (3R\*,4S\*)-2,2-dimetil-7-metilamino-4-[(2-feniletil)amino]-3-cromanol.

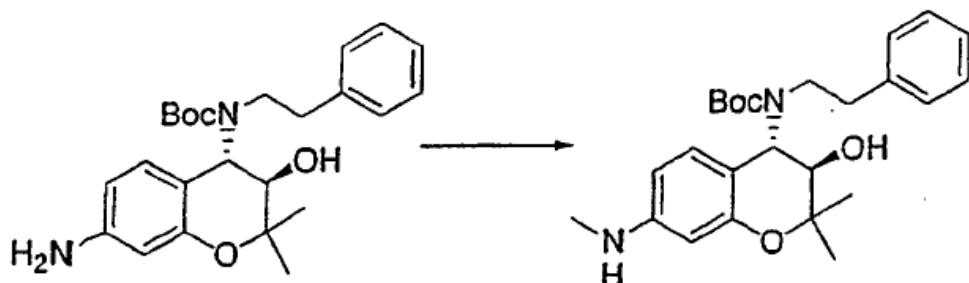
Sólido de color blanco:

Se extrajo el clorhidrato y se usó la forma libre del mismo para una medición del espectro.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1,17 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,77-3,01 (m, 7H), 3,46 (d,  $J=9,8$  Hz, 1H), 3,55 (d,  $J=9,8$  Hz, 1H), 6,03 (d,  $J=2,1$  Hz, 1H), 6,16 (dd,  $J=2,1$  Hz, 8,1 Hz, 1H), 6,79 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 7,20-7,33 (m, 5H).

EM (ESI $^+$ ) m / z: 327 [M+1] $^+$

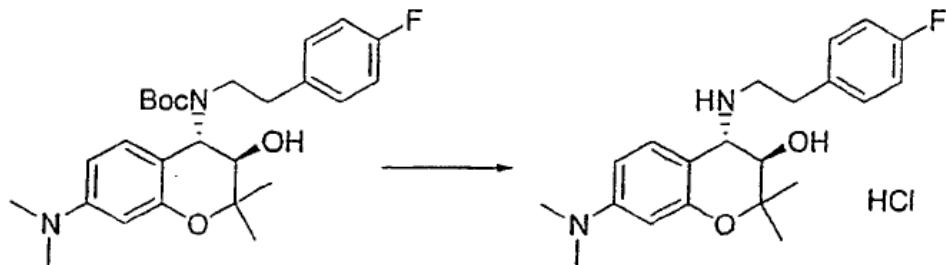
(3R\*,4S\*)-3-Hidroxi-2,2-dimetil-7-metilamino-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo)



A una disolución de (3R\*,4S\*)-7-amino-3-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (215 mg, 0,521 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml), se le suspendió carbonato de potasio (360 mg, 2,61 mmol), se añadió gota a gota yoduro de metilo (32  $\mu\text{l}$ , 0,52 mmol) a la suspensión resultante. Tras agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente, se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo, y se lavó la disolución con agua y disolución de cloruro de sodio saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) obteniendo (3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-7-metilamino-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (rendimiento: 19%).

Ejemplo de síntesis 16

Clorhidrato de (3R\*,4S\*)-4-{[2-(4-fluorofenil)etil]amino}-2,2-dimetil-7-dimetilamino-3-cromanol



Se disolvió ( $3R^*,4S^*$ )-3-hidroxi-2,2-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamato de t-butilo (72,2 mg, 0,157 mmol) en cloruro de hidrógeno 4 mol/l en dioxano (2 ml), y se agitó la disolución resultante a 50°C. Se separó por filtración el sólido resultante, se lavó con acetato de etilo y entonces se secó obteniendo clorhidrato de ( $3R^*,4S^*$ )-4-[2-(4-fluorofenil)etil]amino-2,2-dimetilamino-3-cromanol (rendimiento: 97%).

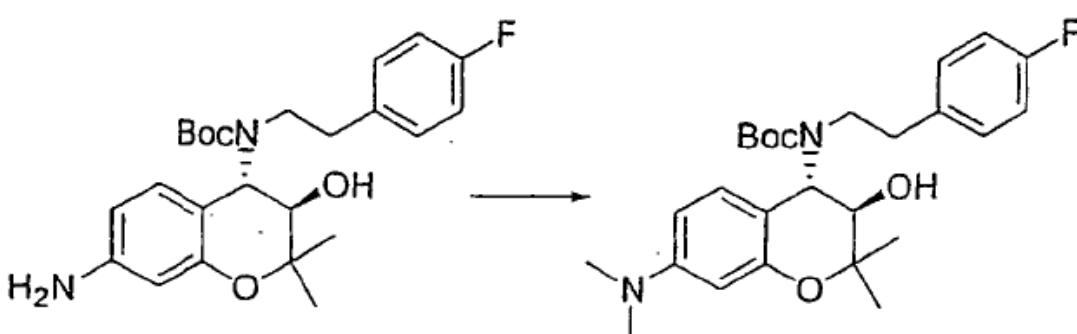
Sólido de color blanco:

Se extrajo el clorhidrato y se usó la forma libre del mismo para una medición del espectro.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) δ: 1,19 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,73-2,97 (m, 10H), 3,47 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H), 3,58 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H), 6,14 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 6,30 (dd,  $J=2,4$  Hz, 8,7 Hz, 1H), 6,87 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H), 6,97-7,03 (m, 2H), 7,15-7,20 (m, 2H).

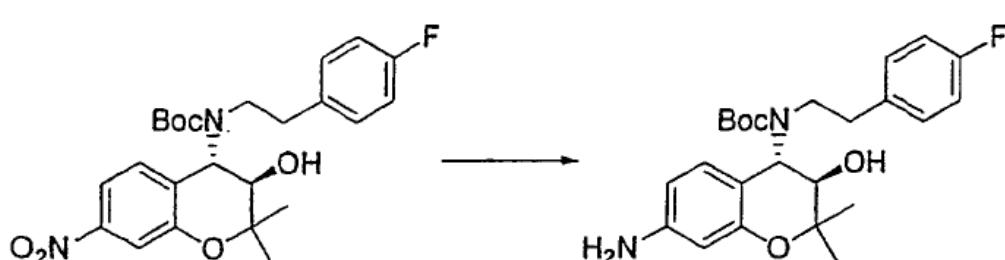
EM (ESI $^+$ ) m / z: 359 [M+1] $^+$

( $3R^*,4S^*$ )-3-Hidroxi-2,2-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamato de t-butilo



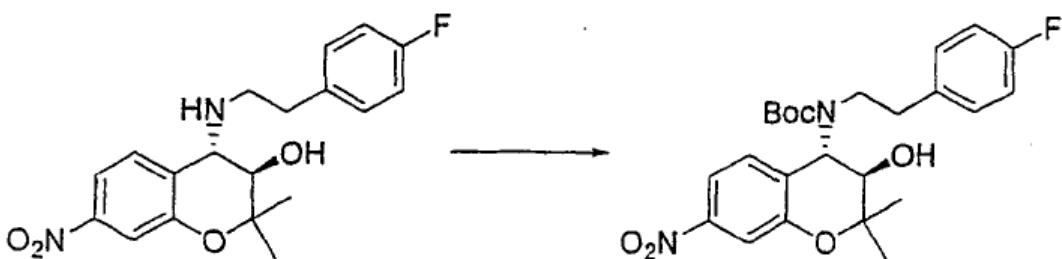
A una disolución de ( $3R^*,4S^*$ )-7-amino-3-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamato de t-butilo (177 mg, 0,412 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml), se le suspendió carbonato de potasio (285 mg, 2,06 mmol), se añadió gota a gota yoduro de metilo (64 ml, 1,0 mmol) a la suspensión resultante. Tras agitar la mezcla resultante a 40°C, se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo, y se lavó la disolución con agua y disolución de cloruro de sodio saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1) obteniendo ( $3R^*,4S^*$ )-3-hidroxi-2,2-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamato de t-butilo (rendimiento: 38%). Sólido amorfico incoloro.

( $3R^*,4S^*$ )-7-Amino-3-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamato de t-butilo



5 A una disolución de ( $3R^*,4S^*$ )-7-amino-3-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamato de t-butilo (3,35 g, 7,28 mmol) en metanol (30 ml), se le suspendió carbono/paladio (480 mg), se añadió hidrógeno a presión normal y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 12 horas. Se filtró la disolución de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado resultante a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante chromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) obteniendo ( $3R^*,4S^*$ )-7-amino-3-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamato de t-butilo (rendimiento: 57%). Sólido amorfico incoloro.

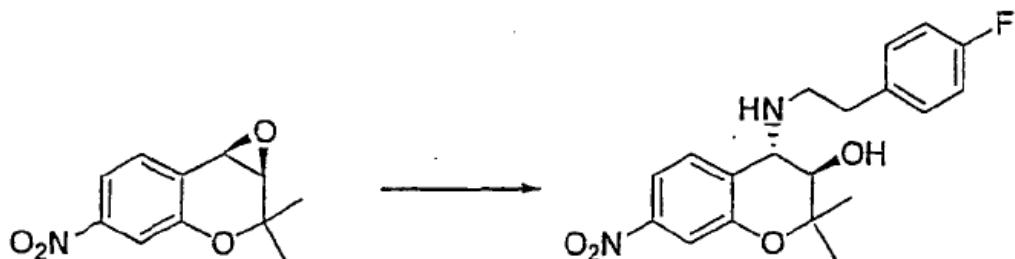
10 (3 $R^*,4S^*$ )-3-Hidroxi-2,2-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamato de t-butilo



15 A una disolución de ( $3R^*,4S^*$ )-4-{[2-(4-fluorofenil)etil]amino}-2,2-dimetil-7-nitro-3-cromanol (3,25 g, 9,02 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml), se le añadieron anhídrido de t-butoxicarbonilo (2,96 g, 27,1 mmol) y trietilamina (2,5 ml, 18 mmol), y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa de cloruro de amonio saturada y disolución de cloruro de sodio saturada. Entonces, se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante chromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) obteniendo (3 $R^*,4S^*$ )-3-hidroxi-2,2-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il-[2-(4-fluorofenil)etil]carbamato de t-butilo (rendimiento: 81%).

Cristal amorfico.

25 (3 $R^*,4S^*$ )-4-{[2-(4-Fluorofenil)etil]amino}-2,2-dimetil-7-nitro-3-cromanol



30 A una disolución de ( $3R^*,4R^*$ )-3,4-epoxi-2,2-dimetil-7-nitro-3-cromanol (2,07 g, 9,37 mmol) en dioxano (4 ml), se le añadieron perclorato de litio (997 mg, 9,37 mmol) y 4-fluorofenetilamina (1,47 ml, 11,3 mmol), y se agitó la disolución resultante a 70°C durante 3,5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo, se lavó con disolución de hidrogenocarbonato de sodio saturada y disolución de cloruro de sodio saturada. Entonces, se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo resultante con etanol, y se añadió gota a gota una disolución de ácido maleico (1,20 g, 10,3 mmol) en etanol al mismo. Se separó por filtración el sólido resultante, y se lavó con acetato de etilo. Se suspendió el sólido resultante en acetato de etilo, se neutralizó la suspensión resultante con disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l y se lavó con disolución de cloruro de sodio saturada. Tras secar la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se secó a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante chromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) obteniendo (3 $R^*,4S^*$ )-4-{[2-(4-fluorofenil)etil]amino}-2,2-dimetil-7-nitro-3-cromanol (rendimiento: 81%).

Cristal amorfico.

45 EM (ESI<sup>+</sup>) m / z; 361 [M+1]<sup>+</sup>

## (3R\*,4R\*)-3,4-Epoxy-2,2-dimetil-7-nitro-3-cromanol



5 A una disolución de 2,2-dimetil-7-nitrobenzopirano (11,1 g, 53,9 mmol) en acetato de etilo (165 ml), se le añadieron complejo de (Cyc, Ph)-salen-manganoso (XX) (405 mg, 0,431 mmol) y N-metilimidazol (858 µl, 10,8 mmol), y se añadió gota a gota disolución acuosa de hipoclorito de sodio (101 g, 162 mmol) a 20°C a la misma a lo largo de 15 minutos. Tras agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió disolución acuosa de tiosulfato de sodio saturada a la misma con enfriamiento con agua. Se filtró la disolución de reacción resultante a través de Celite, se lavó la fase orgánica con disolución acuosa de tiosulfato de sodio saturada y disolución de cloruro de sodio saturada, y entonces se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. Se recristalizó el sólido resultante en etanol obteniendo (3R\*,4R\*)-3,4-epoxi-2,2-dimetil-7-nitro-3-cromanol (rendimiento: 66%).

15 Cristal de aguja de color blanco amarillento:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,29 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 3,57 (d, J=3,5 Hz, 1H), 3,97 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=1,8 Hz, 6,3 Hz, 1H)

20 ee del 100% (CHIRALCEL OJ, hexano/isopropanol = 6:4, 1 ml/min., 40°C, 254 nm)

## 2,2-Dimetil-7-nitro-1-benzopirano



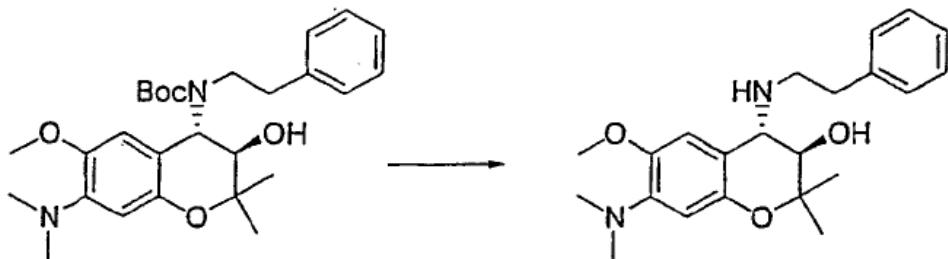
25 A una disolución mezclada de 6-amino-2,2-dimetil-7-nitro-1-benzopirano (19,5 g, 88,7 mmol) en metanol-ácido clorhídrico concentrado (1:1 v/v, 280 ml) y disolución acuosa de ácido hipofosforoso (100 ml), se le añadió gota a gota una disolución acuosa de nitrito de sodio (12,2 g, 178 mmol) a lo largo de 30 minutos a -3°C, y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente hasta que cesó el burbujeo. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua y disolución de cloruro de sodio saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y entonces se concentró a presión reducida. Se recristalizó el sólido resultante en metanol obteniendo 2,2-dimetil-7-nitro-1-benzopirano (rendimiento: 61%).

35 Cristal de color naranja

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,47 (s, 6H), 5,83 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J=1,5 Hz, 6,3 Hz, 1H)

## Ejemplo de síntesis 17

40 (3R\*,4S\*)-6-Metoxi-2,2-dimetil-7-dimetilamino-4-[(2-feniletil)amino]-3-cromanol



Se disolvió ( $3R^*,4S^*$ )-3-hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-7-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (133 mg, 0,283 mmol) en cloruro de hidrógeno 4 mol/l en dioxano (2 ml), se añadieron algunas gotas de metanol al mismo, y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l y disolución de cloruro de sodio saturada, entonces se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida obteniendo ( $3R^*,4S^*$ )-6-metoxi-2,2-dimetil-7-dimetilamino-4-[(2-feniletil)amino]-3-cromanol (rendimiento: 79%).

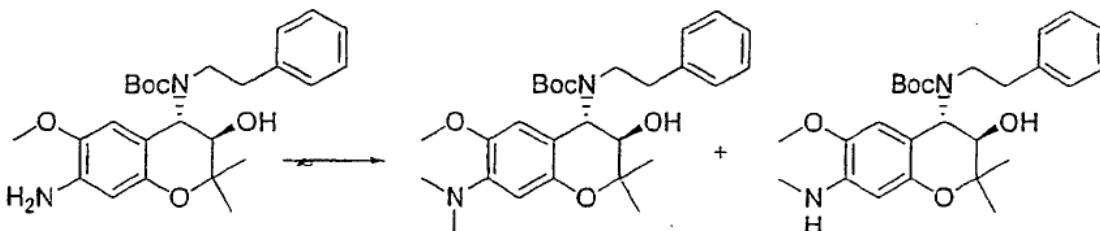
10 Aceite transparente

$^1H$ -RMN( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,17 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,73 (s, 6H), 2,79-2,99 (m, 4H), 3,54 (d,  $J=9,8$  Hz, 1H), 3,61 (d,  $J=9,8$  Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 6,37 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 7,19-7,32 (m, 5H).

15 EM (ESI $^+$ ) m / z; 371 [M $^+$ +1]

( $3R^*,4S^*$ )-3-Hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-7-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (compuesto C)

20 ( $3R^*,4S^*$ )-3-Hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-7-metilamino-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (compuesto D)



25 Compuesto C Compuesto D

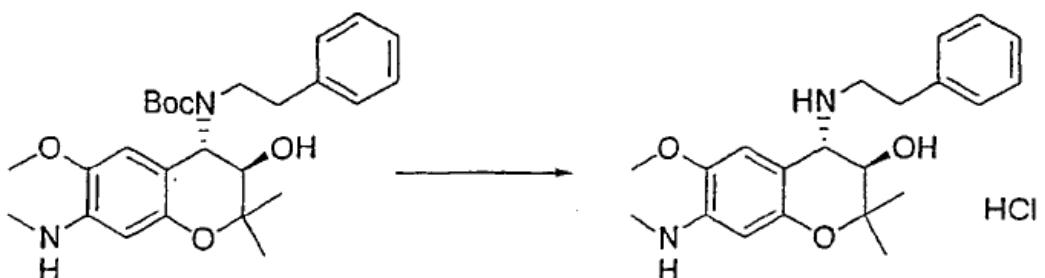
A una disolución de ( $3R^*,4S^*$ )-7-amino-3-hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (1,05 g, 2,37 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se le suspendió carbonato de potasio (1,64 mg, 11,8 mmol), se añadió gota a gota yoduro de metilo (368  $\mu$ l, 5,92 mmol) a la suspensión resultante. Tras agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo, y se lavó la disolución con agua y disolución de cloruro de sodio saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) obteniendo el compuesto C (rendimiento: 12%) y el compuesto D (rendimiento: 10%).

35 Compuesto C: Sólido amorfo incoloro.

Compuesto D: Sólido amorfo incoloro.

40 Ejemplo de síntesis 18

Clorhidrato de ( $3R^*,4S^*$ )-6-metoxi-2,2-dimetil-7-metilamino-4-[(2-feniletil)amino]-3-cromanol



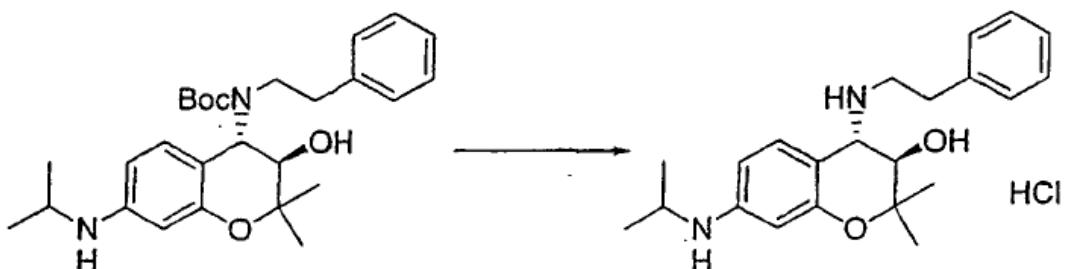
Se disolvió ( $3R^*,4S^*$ )-3-hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-7-metilamino-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (108 mg, 0,237 mmol) en dioxano-ácido clorhídrico 4 mol/l (2 ml), y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente. Se separó por filtración el sólido resultante, se lavó con acetato de etilo y entonces se secó obteniendo cuantitativamente clorhidrato de ( $3R^*,4S^*$ )-6-metoxi-2,2-dimetil-7-metilamino-4-[ $(2\text{-feniletil})\text{amino}$ ]-3-cromanol.

Sólido de color blanco:

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,07 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,01-3,08 (m, 2H), 3,16-3,23 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,92 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 4,82 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 6,20 (a, 1H), 7,22-7,34 (m, 5H), 7,53 (a, 1H).

Ejemplo de síntesis 19

Clorhidrato de ( $3R^*,4S^*$ )-2,2-dimetil-7-isopropilamino-4-[ $(2\text{-feniletil})\text{amino}$ ]-3-cromanol



Se disolvió ( $3R^*,4S^*$ )-3-hidroxi-2,2-dimetil-7-isopropilamino-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo) (69 mg, 0,15 mmol) en cloruro de hidrógeno 4 mol/l en dioxano (1 ml), y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente. Se separó por filtración el sólido resultante, se lavó con acetato de etilo y entonces se secó obteniendo cuantitativamente clorhidrato de ( $3R^*,4S^*$ )-2,2-dimetil-7-isopropilamino-4-[ $(2\text{-feniletil})\text{amino}$ ]-3-cromanol.

Sólido de color blanco:

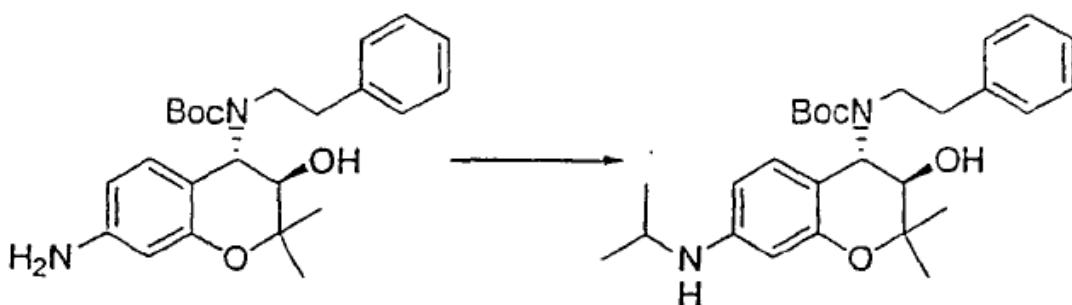
Se extrajo el clorhidrato y se usó la forma libre del mismo para una medición del espectro.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,11-1,13 (m, 9H), 1,41 (s, 3H), 2,75-2,91 (m, 4H), 3,38-3,52 (m, 3H), 5,95 (d,  $J=2,2$  Hz, 1H), 6,06 (d,  $J=2,2$  Hz, 8,3 Hz, 1H), 6,72 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 7,15-7,26 (m, 5H)

EM (ESI $^+$ ) m / z; 355 [ $M^{+}+1$ ]

( $3R^*,4S^*$ )-3-Hidroxi-2,2-dimetil-7-isopropilamino-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilcarbamato de t-butil-(2-feniletilo)

35



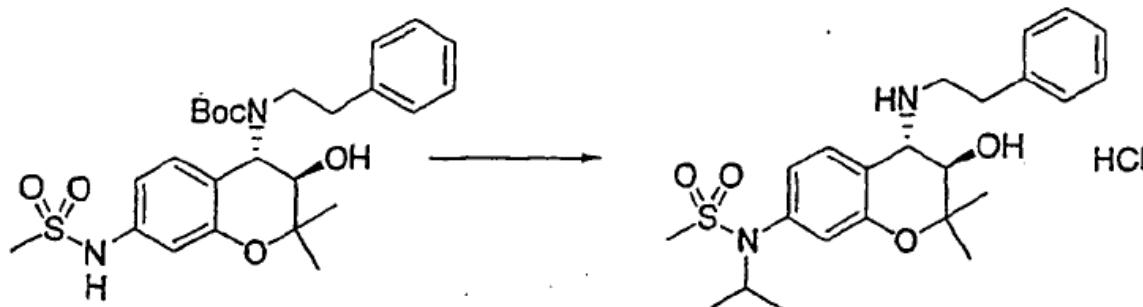
A una disolución de  $(3R^*,4S^*)$ -7-amino-3-hidroxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilcarbamato de *t*-butil-(2-feniletilo) (176 mg, 0,427 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml), se le suspendió carbonato de potasio (295 mg, 2,13 mmol), y se añadió gota a gota yoduro de isopropilo (56  $\mu$ l, 0,56 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente, se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo, y se lavó con agua y disolución de cloruro de sodio saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante chromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1) obteniendo  $(3R^*,4S^*)$ -3-hidroxi-2,2-dimetil-7-isopropilamino-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilcarbamato de *t*-butil-(2-feniletilo) (rendimiento: 36%).

5  
10  
15

EM ( $ESI^+$ ) m / z; 455

Ejemplo de síntesis 20

Clorhidrato de N- $\{(3R^*,4S^*)$ -3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il}-N-isopropilmetanosulfonamida



20 A una disolución de  $(3R^*,4S^*)$ -3-hidroxi-2,2-dimetil-7-[(metilsulfonil)amino]-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilcarbamato de *t*-butil-(2-feniletilo) (512 mg, 1,04 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml), se le suspendió carbonato de potasio (una cantidad en exceso), se añadió yoduro de isopropilo (208  $\mu$ l, 2,09 mmol) a la suspensión resultante, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente. Se diluyó la disolución de reacción en acetato de etilo y agua, y entonces se lavó con agua y disolución de cloruro de sodio saturada, después de eso se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante chromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) obteniendo un sólido amorfó (rendimiento: 94%).

25  
30  
35

Se disolvió el sólido amorfó (523 mg, 0,982 mmol) en disolución cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, y se separó por filtración el sólido resultante. Se lavó el sólido con acetato de etilo obteniendo clorhidrato de N- $\{(3R^*,4S^*)$ -3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il}-N-isopropilmetanosulfonamida (rendimiento: 31%).

Sólido de color blanco:

$^1H$ -RMN( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,14 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,75-3,10 (m, 7H), 3,49 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H), 3,64 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H), 6,67 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 6,76 (dd,  $J=1,8$  Hz, 8,3 Hz, 1H), 7,05 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 7,1-7,4 (m, 5H). (Datos como forma libre)

40 EM ( $El^+$ ) m / z; 433 [ $M^++1$ ]<sup>+</sup>

[Ejemplos de preparación]

## Ejemplo de preparación 1

Comprimido:

5	Un compuesto según la invención	10 g
	Lactosa	260 g
	Celulosa microcristalina	600 g
	Almidón de maíz	350 g
	Hidroxipropilcelulosa	100 g
	CMC-Ca	150 g
	Esterato de magnesio	30 g
	Peso total	1.500 g

Se mezclaron los componentes mencionados anteriormente mediante un método convencional y entonces se prepararon 10.000 comprimidos recubiertos con azúcar que contenían cada uno 1 mg del principio activo por comprimido.

10

## Ejemplo de preparación 2

Cápsula:

Un compuesto según la invención	10 g
Lactosa	440 g
Celulosa microcristalina	1.000 g
Esterato de magnesio	50 g
Peso total	1.500 g

15

Se mezclaron los componentes mencionados anteriormente mediante un método convencional y entonces se cargaron en cápsulas de gelatina para preparar 10.000 cápsulas que contenían cada una 1 mg del principio activo por cápsula.

20

## Ejemplo de preparación 3

Cápsula blanda:

Un compuesto según la invención	10 g
PEG 400	479 g
Triglicérido de ácidos grasos saturados	1.500 g
Aceite de menta piperita	1 g
Polisorbato 80	10 g
Peso total	2.000 g

25

Se mezclaron los componentes mencionados anteriormente mediante un método convencional y entonces se cargaron en cápsulas de gelatina blanda n.º 3 para preparar 10.000 cápsulas blandas que contenían cada una 1 mg del principio activo por cápsula.

## Ejemplo de preparación 4

30

Pomada:

Un compuesto según la invención	1,0 g
Parafina líquida	10,0 g
Cetanol	20,0 g
Vaselina blanca	68,4 g
Etilparabeno	0,1 g
1-mentol	0,5 g
Peso total	100,0 g

35

Se mezclaron los componentes mencionados anteriormente mediante un método convencional para obtener una pomada al 1%.

## Ejemplo de preparación 5

Suppositorio:

Un compuesto según la invención	1 g
Witepsol H15*	478 g
Witepsol W35*	520 g
Polisorbato 80	1 g
Peso total	1,000 g

(\* nombre comercial para compuestos de tipo triglicérido)

- 5 Se mezclaron por fusión los componentes mencionados anteriormente mediante un método convencional, se vertieron en envases de supositorios y se enfriaron hasta solidificarse, y se prepararon 1.000 supositorios (1 g) que contenían cada uno 1 mg del principio activo por suppositorio.

#### Ejemplo de preparación 6

- 10 Inyección:

Un compuesto según la invención	1 mg
Agua destilada para Inyección	5 ml

Se usa disolviéndose cuando se aplica.

- 15 [Ejemplo de prueba farmacológica]

Efectos sobre el periodo refractario eficaz  
Método

- 20 Se anestesiaron perros Beagle con pentobarbital sódico y se realizó una toracotomía a lo largo de la línea media bajo respirador y se hizo una incisión en el pericardio para exponer el corazón. Se registró un electrocardiograma (ECG) usando electrodos bipolares unidos a la superficie de la pared libre auricular derecha, orejuela auricular derecha y pared libre ventricular derecha. Se estimularon los nervios vagos usando un dispositivo de electroestimulación con alambres de níquel-cromo insertados en los nervios vagos en el cuello bilateralmente. Las 25 condiciones para la electroestimulación a los nervios vagos se fijaron de manera que los intervalos de RR en ECG se prolongaron aproximadamente 100 ms en comparación con los de antes de iniciarse la estimulación.

- 30 Se determinaron los periodos refractarios eficaces auricular y ventricular mediante una técnica de extraestímulo S1-S2 a una duración de ciclo básico de 300 ms durante la estimulación de nervios vagos bilaterales, usando un estimulador eléctrico programable. A una sucesión de 10 estímulos básicos (S1) le siguió un extraestímulo prematuro (S2) a 2 veces el umbral diástolico. El intervalo S1-S2 disminuyó sucesivamente en 2 ms, y el periodo refractario eficaz se definió como el punto en el que S2 no produjo una respuesta propagada.

- 35 Para una evaluación de los efectos del fármaco, se determinaron los periodos refractarios eficaces auricular y ventricular antes de la administración del fármaco, entonces se administró por vía intravenosa el compuesto respectivo a la dosis de 0,3 mg/kg, y se determinaron los periodos refractarios eficaces auricular y ventricular a partir de 5 min. tras la administración.

- 40 Se mostraron los resultados como el tiempo de prolongación en los periodos refractarios eficaces auricular y ventricular, es decir [periodo refractario eficaz tras la administración del fármaco] - [periodo refractario eficaz antes de la administración del fármaco] (ms).

#### Resultados

- 45 Los compuestos de la presente invención mostraron un efecto de prolongación sobre el periodo refractario eficaz selectivo para aurícula tal como se muestra en la tabla 60.

Tabla 60

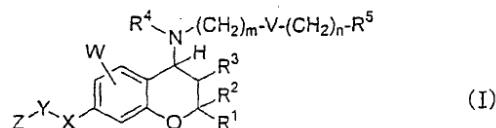
Compuesto (ejemplo de síntesis n. <sup>o</sup> )	Tiempo de prolongación sobre el periodo refractario eficaz (ms). Aurícula
1	24
2	26
3	20
4	26
7	32
12	28

Efectos de la invención

- 5 Los compuestos según la presente invención muestran un efecto de prolongación sobre el periodo refractario eficaz selectivo para aurícula, por tanto pueden usarse como agentes antifibrilación auricular y agente antiarrítmico supraventricular, y son útiles como productos farmacéuticos. Además, puesto que los compuestos según la presente invención tiene una influencia pequeña sobre el ventrículo, pueden contribuir a tratamientos seguros de los estados arrítmicos mencionados anteriormente.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de benzopirano de fórmula (I)



- 5 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que
- 10 X es NR<sup>6</sup> en el que R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C<sub>1-4</sub>;
- 15 Y es un enlace, SO o SO<sub>2</sub>;
- 20 Z es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> (pudiendo estar el grupo alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido arbitrariamente con de 1 a 5 átomos de halógeno o un grupo fenilo (pudiendo estar el grupo fenilo sustituido arbitrariamente con un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>) o grupo fenilo (pudiendo estar el grupo fenilo sustituido arbitrariamente con un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>);
- 25 W es un átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (pudiendo estar el grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> sustituido arbitrariamente con un átomo de halógeno), átomo de halógeno, grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o grupo alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>;
- 30 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son un grupo metilo
- 35 R<sup>3</sup> es un grupo hidroxilo
- 35 m es un número entero de 0 a 4;
- 35 n es un número entero de 0 a 4;
- 35 V es un enlace sencillo,
- 40 R<sup>4</sup> es hidrógeno y
- 45 R<sup>5</sup> es
- 45 - un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (pudiendo estar el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido arbitrariamente con un átomo de halógeno, grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (pudiendo estar el grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> sustituido arbitrariamente con un átomo de halógeno), grupo amino, grupo carboxilo o grupo hidroxilo),
- 50 - un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o grupo cicloalquenilo C<sub>3-8</sub> (pudiendo estar el grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o grupo cicloalquenilo C<sub>3-8</sub> sustituidos arbitrariamente con un átomo de halógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (pudiendo estar el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido arbitrariamente con un átomo de halógeno, grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (pudiendo estar el grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> sustituido arbitrariamente con un átomo de halógeno), grupo amino, grupo carboxilo o grupo hidroxilo), grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (pudiendo estar el grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> sustituido arbitrariamente con un átomo de halógeno), amino, grupo carboxilo o grupo hidroxilo), o
- 55 - un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (pudiendo estar el grupo arilo C<sub>6-14</sub> sustituido arbitrariamente con de 1 a 3 R<sup>12</sup>, siendo R<sup>12</sup> un átomo de halógeno; grupo hidroxilo; grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (pudiendo estar el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido arbitrariamente con un átomo de halógeno, grupo hidroxilo o grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (pudiendo estar el grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> sustituido arbitrariamente con un átomo de halógeno)); grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (pudiendo estar el grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> sustituido arbitrariamente con un átomo de halógeno); grupo nitro; grupo ciano; grupo formilo; grupo formamida; grupo sulfonilamino; grupo sulfonilo; grupo amino; grupo alquilamino C<sub>1-6</sub>; grupo dialquilamino C<sub>1-6</sub>; grupo alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>; grupo alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>; grupo aminocarbonilo; grupo alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>; grupo dialquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>; grupo alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; grupo alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; grupo aminosulfonilo; grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>; grupo carboxilo, grupo arilcarbonilo C<sub>6-14</sub>, grupo ureido, grupo alquileureíleno C<sub>1-6</sub>, grupo aril C<sub>6-14</sub>-alquilamino C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxicarbonilamino C<sub>1-6</sub>, grupo ariloxilo C<sub>6-14</sub> o grupo arilcarbonilamino C<sub>6-14</sub>, cuando una pluralidad de R<sup>12</sup> están presentes, pueden ser idénticos o diferentes entre sí).
- 60 2. Compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que R<sup>5</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o arilo C<sub>6-14</sub>.

3. Compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 2, en el que W es un átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo metoxilo, átomo de cloro, átomo de bromo, grupo metilo, grupo etilo o grupo metilsulfonilamino.
- 5 4. Compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 3, en el que R<sup>5</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o arilo C<sub>6-14</sub>, R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o grupo metilo, Y es SO<sub>2</sub> y Z es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>.
- 10 5. Compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 3, en el que R<sup>5</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o arilo C<sub>6-14</sub>, R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o grupo metilo, Y es un enlace y Z es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>.
- 15 6. Compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es N-{(3R\*,4S\*)-3-hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il}-metanosulfonamida.
- 20 7. Compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es N-{(3R\*,4S\*)-3,6-dihidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il}-metanosulfonamida.
- 25 8. Compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es N-{(3R\*,4S\*)-3-hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il}-N-metilmethanesulfonamida.
- 30 9. Compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es N-{(3R\*,4S\*)-4-[(2-ciclohexiletil)amino]-3-hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il}-metanosulfonamida.
- 35 10. Compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es N-{(3R\*,4S\*)-3-hidroxi-6-metoxi-2,2-dimetil-4-(pentilamino)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il}-metanosulfonamida.
- 40 11. Compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es N-{(3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2,8-trimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il}-metanosulfonamida.
- 45 12. Compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es maleato de N-{(3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il}-metanosulfonamida.
- 50 13. Compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es clorhidrato de N-{(3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il}-etanosulfonamida.
- 55 14. Compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es maleato de 1,1,1-trifluoro-N-{(3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il}-metanosulfonamida.
- 60 15. Compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es clorhidrato de N-{(3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il}-N-metilmethanesulfonamida.
- 65 16. Compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es N-{(3R\*,4S\*)-6-bromo-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il}-metanosulfonamida.
17. Compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es clorhidrato de (3R\*,4S\*)-2,2-dimetil-7-dimetilamino-4-[(2-feniletil)amino]-3-cromanol.
18. Compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es clorhidrato de (3R\*,4S\*)-2,2-dimetil-7-metilamino-4-[(2-feniletil)amino]-3-cromanol.
19. Compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es clorhidrato de (3R\*,4S\*)-4-[(2-(4-fluorofenil)etil)amino]-2,2-dimetil-7-dimetilamino-3-cromanol.

20. Compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es (3R\*,4S\*)-6-metoxi-2,2-dimetil-7-dimetilamino-4-[(2-feniletil)amino]-3-cromanol.
- 5 21. Compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es clorhidrato de (3R\*,4S\*)-6-metoxi-2,2-dimetil-7-metilamino-4-[(2-feniletil)amino]-3-cromanol.
- 10 22. Compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es N-(3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il}-4-metilbencenosulfonamida.
- 15 23. Compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es N-(3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-6-[(metilsulfonil)amino]-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-benzopiran-7-il}-metanosulfonamida.
- 20 24. Compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es clorhidrato de (3R\*,4S\*)-2,2-dimetil-7-metiletilamino-4-[(2-feniletil)amino]-3-cromanol.
- 25 25. Compuesto de benzopirano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es clorhidrato de N-(3R\*,4S\*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-4-[(2-feniletil)amino]-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il}-N-isopropilmethanatosulfonamida.
26. Producto farmacéutico caracterizado porque comprende el compuesto de benzopirano según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.
27. Producto farmacéutico para tratar arritmia caracterizado porque comprende el compuesto de benzopirano según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.