

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 925**

51 Int. Cl.:

C07D 311/58 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.08.2012 PCT/CN2012/079968**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013 WO13189121**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2012 E 12879240 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2845854**

54 Título: **Compuesto de benzopirano deuterado y aplicación del mismo**

30 Prioridad:

18.06.2012 CN 201210202059

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.03.2017

73 Titular/es:

**GUANGZHOU INSTITUTE OF BIOMEDICINE AND HEALTH, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES (100.0%)
190 Kai Yuan Avenue, Science Park
Guangzhou, Guangdong 510530, CN**

72 Inventor/es:

**ZHANG, YANMEI;
TALLEY, JOHN JEFFREY;
OBUKOWICZ, MARK G.;
TU, ZHENGCHAO;
TORTORELLA, MICKY;
WANG, YICAN;
LIU, JIANQI;
CHEN, YAN;
LIU, XIAORONG y
LU, XIN**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 606 925 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 deuterado y aplicación del mismo.

5 **Campo técnico**

La presente invención pertenece al campo de los productos farmacéuticos químicos, particularmente se refiere a compuestos de benzopirano deuterado y la aplicación de los mismos.

10 **Antecedentes de la presente invención**

La inflamación, como uno de las enfermedades extremadamente comunes, amenaza seriamente la salud humana y tiene incluso un gran impacto en la calidad de vida de las personas. Tomando como ejemplo que la artritis es una de las enfermedades crónicas más comunes, se estima que hay en total más de cien tipos, de los cuales la osteoartritis y la artritis reumatoide son las más comunes. Hay aproximadamente 355 millones de personas que padecen una diversidad de enfermedades articulares en el mundo, de las cuales 190 millones de personas son pacientes de osteoartritis y más de 16,5 millones de personas son pacientes de artritis reumatoide. Se estima que en China hay más de 100 millones de pacientes con artritis y este número aumenta cada año. Aunque ya hay fármacos antiinflamatorios y analgésicos (que pertenecen a los inhibidores de COX-2) disponibles en el mercado, aún no es posible satisfacer las crecientes necesidades de los pacientes clínicos. Por consiguiente, la investigación y el desarrollo de fármacos antiinflamatorios y analgésicos es todavía una importante dirección del desarrollo de fármacos.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos tradicionales (AINE tradicionales o AINE no selectivos) sirven como los principales fármacos antiinflamatorios y analgésicos para tratar la artritis, incluyendo ibuprofeno, diclofenaco sódico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, etc. Dichos fármacos, por un lado, tienen efectos antiinflamatorios y analgésicos y, por otro lado, conducen a una diversidad de complicaciones por reacciones adversas gastrointestinales graves, por ejemplo, malestar epigástrico, úlcera, hemorragia gastrointestinal, perforación y obstrucción intestinal y etc. Un 60 %-80 % estimado de dichas complicaciones gastrointestinales graves no tienen ninguna señal de brote. Se especula por algunos académicos que, posiblemente el enmascaramiento del progreso de la úlcera por los efectos analgésicos de estos fármacos causa una inconsciente pérdida crónica de sangre, dando como resultado un empeoramiento incluso una hemorragia masiva sin previo aviso, lo que es muy difícil de prevenir o controlar. Es un hecho desafortunado que, en América, en 1997, aproximadamente 16.500 personas, tantas como las que murieron de SIDA, murieron de la hemorragia gastrointestinal causada por dichos fármacos antiinflamatorios no esteroideos tradicionales, aumentando la carga de médica en la sociedad y la familia. Por lo tanto, aunque conservando los excelentes efectos antiinflamatorios y analgésicos, el desarrollo de fármacos antiinflamatorios y analgésicos capaces de disminuir la incidencia de reacciones adversas graves se ha convertido en uno de los temas de interés por la profesión médica en el mundo.

La historia de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es una lucha contra el dolor. Específicamente, en 1899, la empresa Bayer en Alemania comercializó una variante, ácido acetilsalicílico, bajo el nombre de la aspirina es el prototipo de los AINE. Aspirina marcó el comienzo de la era moderna del tratamiento antiinflamatorio, y a lo largo del siguiente medio siglo, sirvió como el principal fármaco para el tratamiento antiinflamatorio. Posteriormente, se habían desarrollado y comercializado con éxito AINE de muchos tipos y estructuras. Los fármacos de pirazolona, que aparecieron en la década de 1950, tienen excelentes efectos antiinflamatorios y analgésicos, pero efectos nocivos sobre la médula ósea y otros sistemas. Uno de los fármacos ácido indol acético (indometacina), que apareció en la década de 1960, había sido reemplazado por Sulindac y Acemetacina comercializados en la década de 1980, debido a sus reacciones adversas graves en el tracto gastrointestinal, hígado y riñón y, por lo tanto, la inaplicabilidad a ancianos y pacientes que padecen de hígado, riñón y complicaciones cardiovasculares, a pesar de los excelentes efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos. En la década de 1970, aparecieron fármacos de ácido propiónico, por ejemplo, Ibuprofeno, fármacos de ácido fenilacético, por ejemplo, Diclofenaco sódico, Oxicamas, por ejemplo, Proxicam, fármacos de ácido antranílico, por ejemplo, Etofenamato. En la década de 1980, Naproxeno también fue uno de los productos comercializados. En la década de 1990, se desarrollaron inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Los AINE, que pueden inhibir selectivamente la actividad enzimática de COX-1 y COX-2, se han convertido en la corriente principal de investigación y desarrollo de fármacos antiinflamatorios y analgésicos.

Las ciclooxigenasas (COX) son las dianas primarias de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Las COX funcionan como catalíticos sintetizando los intermedios, es decir, endoperóxidos, (PGG2 y PGH2), de medios bioactivos, tales como prostaglandinas (PG) y tromboxano A2 (TXA2). En los últimos años, se ha descubierto que las COX tienen dos isómeros, es decir, COX-1 y COX-2. Estos dos isómeros son homólogos al 60 %, pero diferentes tanto en la distribución celular de los tejidos como en las funciones biológicas. PGE2 y PGI2 sintetizados catalíticamente por COX-1 que existen en tejidos normales tienen funciones de estabilización y protección celular. Por ejemplo, en la mucosa gástrica, PGE2 puede promover la secreción del moco gástrico y proteger la mucosa gástrica. Se causara daño a la mucosa gástrica en el caso de una biosíntesis o hiposecreción PGE2 inhibida. La COX-2 se induce por citocinas y sólo existe en los tejidos dañados. Las prostaglandinas sintetizadas catalíticamente

por COX-2 son inflamatorias con alta capacidad de inhibir la inflamación y el dolor. La inhibición selectiva de COX-2 reduce las prostaglandinas sintetizadas, de manera que se logren los efectos antiinflamatorios y analgésicos. Como puede observarse, la inhibición selectiva de COX-2 consigue, no solo los fines antiinflamatorios y analgésicos sino también una reducción de los efectos tóxicos o secundarios para el tracto gastrointestinal y el riñón. Por lo tanto, la búsqueda de inhibidores selectivos de COX-2 es una dirección principal de la investigación y desarrollo de una nueva generación de AINE. La investigación fundamental de COX-2 y la evaluación de la aplicación clínica y seguridad de los inhibidores selectivos de COX-2 se han convertido en las inquietudes comunes de muchos sujetos.

Se creía que la proteína ciclooxigenasa (COX) se producía por un único gen. COX está compuesta fundamentalmente por tres unidades independientemente plegadas, es decir, dominio del factor del crecimiento epidérmico, dominio de unión a membrana y dominio de actividad enzimática. En 1990, la segunda isoenzima de COX, que es diferente de la COX "típica" tanto en estructura como en función, se descubrió en diversas células. Por lo tanto, la COX típica como enzima constitutiva se nombre como COX-1 y la otra COX como enzima inducible se nombró como COX-2. La proteína de COX-2 está constituida por 604 aminoácidos. De acuerdo con la estructura cristalina ya conocida de COX, mediante la secuenciación de COX-2, se determina la diferencia en sitios activos entre COX-2 y COX-1. El 523^{er} aminoácido de COX-2 es valina, cuya estructura es menor que la leucina en un sitio correspondiente de COX-1. Otra diferencia subyace en que hay un pequeño hueco que se produce en una posición diferente en la 384^a cadena lateral de la leucina entre COX-1 y COX-2. Esta diferencia existe porque hay grandes sitios de unión a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), de manera que la inhibición dedicada a COX-2 del sustrato se realiza mejorando la afinidad con respecto a la ocupación del sustrato macromolecular. El descubrimiento de COX-2 proporciona una base teórica importante para el desarrollo y utilización de los inhibidores selectivos de COX-2.

La mayor parte de los académicos cree que los efectos farmacológicos y las reacciones adversas de los AINE dependen del nivel de inhibición de COX-1 y COX-2. Específicamente, cuando mayor es el nivel de inhibición de COX-1, más graves son las reacciones adversas en el tracto digestivo, el riñón, etc.; y, cuanto mayor es el nivel de inhibición de COX-2, mayores son los efectos antiinflamatorios y analgésicos. Los AINE Coxib (inhibidores selectivos de COX-2) representados por Celecoxib, Rofecoxib y Valdecoxib, han surgido en este contexto, con menos reacciones adversas sobre el tracto gastrointestinal como su mayor ventaja. En general, se reconoce que los inhibidores selectivos de COX-2 tienen menos reacciones adversas sobre el tracto gastrointestinal y menos toxicidad para el riñón que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos comunes ya que no actúan sobre COX-1 y no tienen ningún impacto sobre la síntesis de PGI₂, que puede proteger el tracto gastrointestinal y el riñón. Los inhibidores selectivos de COX-2, por ejemplo, Celecoxib, tienen una eficacia sobre la inflamación crónica que se aproxima a los AINE. Sin embargo, tienen rápidos efectos analgésicos ligeramente más débiles en comparación con Ibuprofeno, y causarán una alta incidencia de efectos secundarios cardiovasculares. Con el tiempo, se han reconocido adicionalmente más reacciones adversas, incluyendo: el reconocimiento de eventos cardiovascular causados, ya que los inhibidores selectivos de COX-2 no tienen ninguna inhibición con respecto a COX-1 y tromboxano A₂ (TXA₂) sobre las plaquetas.

Se ha alcanzado un consenso sobre la investigación clínica de los inhibidores de COX-2. Específicamente, debido a las diferentes estructuras químicas, fármacos incluso del tipo que pueden ser completamente diferentes en seguridad; y algunos inhibidores de COX-2 pueden incluso tener función de protección cardiovascular. Lo más importante es que los inhibidores selectivos de COX-2 pueden producir más beneficios que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos tradicionales, particularmente en la reducción de los efectos secundarios gastrointestinales. Por lo tanto, la búsqueda y desarrollo de fármacos antiinflamatorios y analgésicos aún se centra en los inhibidores selectivos de COX-2.

Los propios compuestos de benzopirano, como inhibidores selectivos de COX-2 novedosos, tienen grupos carboxilo que no reaccionarán con los grupos hidrófobos en los sitios activos de COX-2. Los candidatos de fármacos de benzopirano, diferenciados de los compuestos de diarilheterociclicoxib, tienen la misma eficacia y selectividad que los compuestos de diarilheterociclicoxib y muestran la capacidad de reducir la alodinia táctil en el modelo de rata del dolor neuropático. Se ha demostrado que los compuestos de benzopirano tienen mejores efectos de tratamiento sobre la inflamación y el dolor que los compuestos de coxib existentes, y dichos compuestos tienen una función de protección del riñón potencial, reduciendo de esta manera la posibilidad de hipertensión causada por la estructura interna y las propiedades farmacológicas y fisiológicas. Por lo tanto, el desarrollo de dichos inhibidores selectivos de COX-2 como fármacos antiinflamatorios y analgésicos es de gran importancia.

Las siguientes publicaciones de patente chinas representan el estado de la técnica conocido: El documento CN1257489 divulga una clase de derivados de benzopirano para su utilización en el tratamiento de trastornos mediados por la ciclooxigenasa-2. El documento CN1329607 divulga una clase de benzopiranos, benzotopiranos, dihidroquinolinas, dihidronaftalenos, y análogos de los mismos, para su utilización en el tratamiento de trastornos mediados por ciclooxigenasa-2.

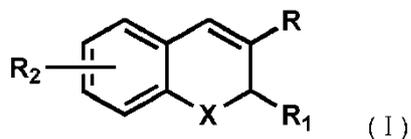
Sumario de la presente invención

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos de benzopirano deuterado

novedosos.

La solución técnica se describirá específicamente como se muestra a continuación.

- 5 Compuestos de benzopirano deuterado que tienen características estructuras como se muestra en la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos, o moléculas de profármaco de los mismos:



- 10 X se selecciona opcionalmente de entre O, S o NR^a;

R^a se selecciona opcionalmente de entre:

- 15 1) H;
2) alquilo C₁-C₃;
3) cicloalquilo C₃-C₆;
20 4) alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o dos halógeno; y
5) arilo.

R se selecciona opcionalmente de entre:

- 25 1) carboxilo;
2) acilamino;
30 3) alquilsulfonilo; y
4) alcoxicarbonilo;

R₁ se selecciona opcionalmente de entre:

- 35 1) haloalquilo;
2) alquilo;
40 3) aralquilo; y
4) cicloalquilo;

R₂ se selecciona de entre uno o más de los siguientes grupos para formar deuterio-naftilo:

- 45 1) deuterio;
2) halógeno;
50 3) alquilo o deuterio-alquilo;
4) aralquilo o deuterio-aralquilo;
55 5) alcoxi o deuterio-alcoxi;
6) ariloxi o deuterio-ariloxi;
7) heteroariloxi o deuterio-heteroariloxi;
60 8) arilalcoxi o deuterio-arilalcoxi;
9) heteroarilalcoxi o deuterio-heteroarilalcoxi;

10) haloalcoxi o deuterio-haloalcoxi;

11) haloalcoxi o deuterio-haloalcoxi;

12) amino o deuterio-amino;

13) amino sustituido o deuterio-amino sustituido;

14) sulfamidilo o deuterio-sulfamidilo;

15) sulfamidilo sustituido o deuterio-sulfamidilo sustituido;

16) carbonilo;

17) carbonilo sustituido o deuterio-carbonilo sustituido; y

R₂ reacciona con benceno para formar deuterio-naftilo.

En algunas formas de realización, X es 0 o S;

R se selecciona de entre carboxilo, ciclocarbonilo C₁-C₃, aril-ciclocarbonilo C₁-C₃ sustituido y alcocicarbonilo C₁-C₃; y

R₁ se selecciona de entre haloalquilo, cicloalquilo y fenilo.

R₂ se selecciona de entre uno o más de los siguientes grupos para formar compuestos deuterados:

1) deuterio;

2) halógeno;

3) alquilo o deuterio-alquilo;

4) alcoxi o deuterio-alcoxi;

5) haloalquilo o deuterio-haloalquilo;

6) alquilamino o deuterio-alquilamino;

7) nitrilo;

8) sulfamidilo alquilado o deuterio-sulfamidilo alquilado;

10) acilo o deuterio-acilo;

11) arilo o deuterio-arilo; y

R₂ reacciona con benceno para formar deuterio-naftilo.

En algunas formas de realización, X es 0 o S; R es carboxilo; R₁ es trifluorometilo o pentafluorometilo;

R₂ se selecciona opcionalmente de entre uno o más grupos para formar compuestos deuterados:

1) deuterio;

2) halógeno;

3) metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, o, deuterio-metilo, deuterio-etilo, deuterio-isopropilo, deuterio-terc-butilo;

4) trifluorometilo, trifluorometoxi;

5) haloalquilo o deuterio-haloalquilo;

6) sulfamidilo alquilado o deuterio-sulfamidilo alquilado;

7) metilsulfonilo o deuterio-metilsulfonilo;

8) aroílo o deuterio-aroílo;

9) arilo o deuterio-arilo; y

5

R2 reacciona con benceno para formar deuterio-naftilo.

En algunas formas de realización, X es 0; R es carboxilo; R₁ trifluorometilo;

10 R2 se selecciona opcionalmente de entre uno o más grupos para formar compuestos deuterados:

1) deuterio;

2) halógeno;

15

3) metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, o, deuterio-metilo, deuterio-etilo, deuterio-isopropilo, deuterio-terc-butilo;

4) trifluorometilo, trifluorometoxi;

20

5) haloalquilo o deuterio-haloalquilo; y

6) arilo o deuterio-arilo.

En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona de entre:

25

ácido 6-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico;

ácido 8-(etil-D5)-6-(trifluorometoxi)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico;

30

ácido 6-cloro-5,7-(dimetil-D6)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico;

ácido 6-bromo-5,7-(dimetil-D6)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico;

35

ácido 6-cloro-8-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico;

ácido 6-bromo-8-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico;

ácido 8-cloro-6-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico;

40

ácido 6,8-dibromo-5,7-(dimetil-D6)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico;

ácido 7-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico;

45

ácido 7-(etil-D3)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico;

ácido 8-(1-metilhexil-D15)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico;

50

ácido 6-cloro-8-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(1,1-dimetilhexil-D17)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico;

55

ácido 6-cloro-8-(1-metilhexil-D15)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico;

ácido 7-(1-metilhexil-D15)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(hexil-D13)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico;

60

ácido 8-(hexil-D13)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico;

ácido 7,8-(dimetil-D6)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico; y

ácido 6-cloro-8-(hexil-D13)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico.

65

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una aplicación de los compuestos de benzopirano deuterado

que se han descrito anteriormente, o sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos, o moléculas de profármaco de los mismos, en la preparación de fármacos antiinflamatorios y analgésicos, o la preparación de fármacos para prevenir o tratar tumores.

5 La solución técnica se describirá específicamente a continuación.

Se divulga una aplicación de los compuestos de benzopirano deuterado que se han descrito anteriormente, o sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos, o moléculas de profármaco de los mismos, en la preparación de fármacos antiinflamatorios y analgésicos o la preparación de fármacos para prevenir o tratar tumores.

10

En algunas formas de realización, la inflamación comprende principalmente artritis reumatoide, artritis gotosa, osteoartritis y raquitismo, comprende adicionalmente uno de lupus eritematoso sistémico, psoriasis, eccema, inflamación de la piel y la inflamación posparto, enfermedad intestinal, gastritis, síndrome del intestino irritable, dolor de cabeza, exartritis, tiroiditis, anemia aplásica, retinitis, conjuntivitis, retinopatía, uveítis, hemeralopía, lesión tisular ocular aguda, infección vírica y fibrosis quística, rinitis alérgica, dolor posparto, dolor dental, dolor muscular, dolor por cáncer, aneurisma, inflamación de placas coronarias, inflamación causada por bacterias, inflamación causada por virus, inflamación causada por cirugía, hiperplasia vascular ocular, hiperplasia vascular retiniana y úlcera gástrica.

15

20 En algunas formas de realización, el tumor es uno de hemangioma, endometriosis, tumor estromal gastrointestinal, linfoma histiocítico, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células escamosas, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de piel, carcinoma de células escamosas, carcinoma nasofaríngeo y leucemia.

25 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas.

La solución técnica se describirá específicamente como se indica a continuación.

Se divulgan composiciones farmacéuticas compuestas por los compuestos de benzopirano deuterado que se han descrito anteriormente, o sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos, o moléculas de profármaco de los mismos, y vehículos farmacéuticamente aceptables.

30

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R1, R, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente, su definición en cada caso es independiente. Además, las combinaciones de sustituyentes y variables únicamente se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Las líneas dibujadas en los sistemas anulares de sustituyentes indican que el enlace indicado puede estar unido a cualquiera de los átomos sustituibles en el anillo. Si el sistema anular es policíclico, se pretende que el enlace esté unido a cualquiera de los átomos de carbono adecuados en el anillo proximal únicamente. Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención pueden seleccionarse por un experto en la materia para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica, así como aquellos métodos expuestos a continuación, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si un sustituyente está sustituido con más de un grupo, se entiende que estos múltiples grupos pueden estar en el mismo carbono o en diferentes carbonos, siempre que de cómo resultado una estructura estable.

35

40

45 El término "deuterio", como se usa en la presente memoria, pretende indicar un único átomo de deuterio, donde los radicales de deuterio están unidos sobre los átomos de carbono o los átomos de oxígeno para formar compuestos deuterados. Como se usa en el presente documento, los términos "alquilo" y "alquileno" pretenden incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena lineal como de cadena ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "C₁-C₅" como en "alquilo C₁-C₅", se define para incluir grupos que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. Por ejemplo, "alquilo C₁-C₅" incluye específicamente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, etc. El término "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático saturado monocíclico que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, metil-ciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

50

55 El término "alcoxi" representa un grupo alquilo cíclico o no cíclico del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por lo tanto, "alcoxi" incluye las definiciones de alquilo y cicloalquilo anteriores.

60

El término "arilo", como se usa en la presente memoria, pretende indicar cualquier anillo de carbono monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, en el que por lo menos un anillo es aromático. Los ejemplos de dichos elementos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo. En casos donde el sustituyente arilo es bicíclico y un anillo es no aromático, se entiende que la unión es a través del anillo aromático.

65

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, representa un anillo monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, en el que por lo menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en O, N y S. Los grupos heteroarilo dentro del alcance de esta

definición incluyen, pero sin limitación: acridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, pirrazolilo, indolilo, benzotriazolilo, furilo, tienilo, benzotiofenilo, benzofurilo, quinolilo, isoquinolilo, oxazolilo, isoxazoilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo y tetrahydroquinolina. Según la definición de heterociclo que se indica a continuación, "heteroarilo" también se entiende que incluye el derivado de N-óxido de cualquier heteroarilo que contiene nitrógeno. En casos en los que el sustituyente heteroarilo es bicíclico y un anillo es no aromático y no contiene heteroátomos, se entiende que la unión es a través del anillo aromático o a través del anillo que contiene heteroátomos, respectivamente.

El término sulfamina, como se usa en la presente memoria, es "-SO₂NH₂". Como se aprecia por los expertos en la materia, "halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, pretende incluir cloro, flúor, bromo y yodo.

A menos que se define específicamente, los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclicos pueden estar sustituidos o no. Por ejemplo, alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de entre OH, halógeno, alcoxilo, dialquilamino o heterocíclico, tales como morfolinilo, piperidinilo.

Se incluye en la presente invención la forma libre de los compuestos de fórmula I, así como las sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros de los mismos. Algunos de los compuestos específicos ilustrados en el presente documento son las sales protonadas de compuestos amina. La expresión "forma libre" se refiere a los compuestos amina en forma no salina. Las sales farmacéuticamente aceptables incluidas no sólo incluyen las sales ilustradas por los compuestos específicos descritos en el presente documento, sino también todas las sales farmacéuticamente aceptables típicas de la forma libre de los compuestos de fórmula I. La forma libre de los compuestos de sal específicos descritos puede aislarse usando técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, la forma libre puede regenerarse tratando la sal con una solución de base acuosa diluida adecuada tal como NaOH acuoso diluido, carbonato potásico, amoníaco y bicarbonato sódico. Las formas libres pueden diferir de sus formas salinas respectivas en cierta medida en algunas propiedades físicas, tal como la solubilidad en los disolventes polares, pero las sales de ácidos y bases son farmacéuticamente equivalentes de otro modo a sus formas libres respectivas para los fines de la invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de los compuestos de la presente invención que contienen un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, las sales de los compuestos básicos se preparan por cromatografía de intercambio iónico o haciendo que la base libre reaccione con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido inorgánico u orgánico de formación de sal deseado en un disolvente adecuado o diversas combinaciones de disolventes. De forma análoga, las sales de los compuestos ácidos se forman por reacciones con la base inorgánica u orgánica apropiada.

Por lo tanto, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales de los compuestos de esta invención que se forman haciendo reaccionar un presente compuesto básico con un ácido inorgánico u orgánico. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares, así como sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico, trifluoroacético y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, "sales farmacéuticamente aceptables" adecuadas se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente adecuadas orgánicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N1-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina tripropilamina, trometamina y similares.

Se apreciará que, los compuestos de la presente invención son sales potencialmente internas o zwitteriones, ya que en condiciones fisiológicas, un resto ácido desprotonado en el compuesto, tal como un grupo carboxilo, puede ser aniónico, y esta carga electrónica puede equilibrarse entonces internamente contra la carga catiónica de un resto básico protonado o alquilado, tal como un átomo de nitrógeno cuaternario.

La presente invención se refiere a compuestos de benzopirano deuterado que tienen características estructurales como se muestra en la fórmula (I). Con excelentes efectos antiinflamatorios y analgésicos y la capacidad de inhibir el crecimiento de células tumorales, dichos compuestos son inhibidores selectivos de COX-2 novedosos. Los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos divulgados por la presente solicitud pueden aplicarse en la preparación de fármacos antiinflamatorios y analgésicos y fármacos para tratar o prevenir tumores.

Descripción detallada de la presente invención

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando las siguientes reacciones además de los métodos que se han publicado en artículos o ya validados en los procedimientos experimentales. Por lo tanto, las soluciones sintéticas a continuación son sólo ilustrativas y no pretenden limitar los compuestos o ningún sustituyente específico. El número de los sustituyentes en la solución no necesita atenerse al número especificado en las Reivindicaciones. Además, para más claridad, la fórmula (I) que muestra una única sustitución, puede permitir compuestos con múltiples sustituyentes.

Administración e intervalos de dosificación

Basándose en la tecnología farmacéutica convencional, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en solitario o en combinaciones farmacéuticas con receptores, accesorios o diluyentes farmacéuticamente aceptables a mamíferos, preferiblemente seres humanos, por ejemplo, por vía oral, subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, rectal, tópica, ocular, pulmonar, nasal y parenteral.

Cuando se usan los compuestos de fórmula (I) en pacientes de cáncer para fines o tratamiento antiinflamatorio y analgésico, la dosis oral es 0,1-500 mg/día/kg administrados en una única dosis al día, o en dos, tres, cuatro o algunas veces más al día, o en formas de liberación sostenida. Para mamíferos más grandes, la dosis es preferiblemente 0,1-1.500 mg/día/kg, más preferiblemente 0,5-100 mg/día/kg. Para pacientes con un peso medio de 70 kg, la dosis diaria es 1-100 mg/día/kg. Para algunos compuestos altamente activos particularmente, la dosis diaria para adultos puede ser tan baja como 0,1 mg/día.

Preparaciones:

Las composiciones farmacéuticas que contienen los principios activos pueden estar en una forma adecuada para su administración oral, por ejemplo, comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para su utilización oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica de la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente atractivas y agradables al gusto. Los comprimidos contienen el principio activo en una mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinil-pirrolidona o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden estar revestidos por técnicas conocidas para enmascarar el sabor desagradable o retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un mayor periodo de tiempo. Por ejemplo, puede emplearse un material enmascarador del sabor soluble en agua tal como hidroxipropil-metilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material retardante tal como etil celulosa, acetato butirato de celulosa. La dosis de los comprimidos puede ser 0,1 mg/comprimido, 0,2 mg/comprimido, 0,25 mg/comprimido, 0,5 mg/comprimido, 1 mg/comprimido, 2 mg/comprimido, 5 mg/comprimido, 10 mg/comprimido, 25 mg/comprimido, 50 mg/comprimido, 100 mg/comprimido y 250 mg/comprimido. Se puede hacer referencia de forma similar a la dosis de otras formas, tales como cápsulas.

Las formulaciones para su utilización oral también pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura donde los principios activos se mezclan con diluyentes sólidos inertes, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda, donde los principios activos se mezclan con vehículos solubles, tal como polietilengliol o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinil-pirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenooxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saporíferos y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo los principios activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los que se han expuesto anteriormente, y agentes saporíferos para proporcionar una preparación oral agradable al gusto. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un anti-oxidante, tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan los principios activos en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión se han ilustrado por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un anti-oxidante, tal como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida, o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden fosfátidos de origen natural, por ejemplo lecitina de semilla de soja y ésteres o ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, agentes saporíferos, conservantes y antioxidantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener emolientes, conservantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y antioxidantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de soluciones acuosas inyectables estériles. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro sódico.

La preparación inyectable estéril también puede ser una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril donde los principios activos se disuelven en la fase oleosa. Por ejemplo, los principios activos pueden disolverse en primer lugar en una mezcla de aceite de soja y lecitina. Después, la solución oleosa se introduce en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar microemulsiones.

Las soluciones o microemulsiones inyectables pueden introducirse en el torrente sanguíneo de un paciente por inyección de bolo local. Como alternativa, puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión de tal forma que se mantenga una concentración en circulación constante del presente compuesto. Para mantener tal concentración constante, puede utilizarse un dispositivo de administración intravenosa continua. Una realización de tal dispositivo es una bomba intravenosa Deltac CADD-PLUS™ modelo 5400.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril para administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butano diol. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil blando, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tales como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de inyectables.

Los compuestos de fórmula I también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura normal pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao, gelatina glicerificada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

Para el uso tópico, se emplean cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de fórmula I. (Para los fines de esta solicitud, la aplicación tópica incluirá elixires bucales y enjuagues).

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse de forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados y dispositivos de administración, o a través de rutas transdérmicas, usando las formas de parches cutáneos transdérmicos ya conocidas por los expertos en la materia. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo de todo el régimen de dosificación. Los compuestos de la presente invención también se administrarán como un supositorio empleando bases tales como manteca de cacao, gelatina glicerificada, aceites

vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

5 Cuando los compuestos de la presente invención se administran a un sujeto humano, la dosis diaria normalmente se determinará por el médico recetante variando la dosis generalmente de acuerdo con la edad, peso, sexo y respuesta del paciente individual, así como la gravedad de los síntomas del paciente.

Metabolitos y profármacos:

10 Los metabolitos de los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos divulgados en la presente invención, y profármacos que pueden convertirse en los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos divulgados en la presente invención, se incluyen en las reivindicaciones de la presente solicitud.

15 Terapia combinada:

Los compuestos de fórmula I pueden usarse junto con otros fármacos que se sabe que son útiles en el tratamiento o mejora de las enfermedades o enfermedades similares. En la administración combinada, tales otros fármacos pueden administrarse, por una ruta de administración y en una dosis usada comúnmente, y contemporánea o secuencialmente con los compuestos de fórmula I. Cuando los compuestos de fórmula I se usan contemporáneamente con uno o más fármacos diferentes, se prefiere una composición farmacéutica que contiene uno o más fármacos conocidos diferentes y los compuestos de fórmula I. La terapia combinada también incluye terapias en las que los compuestos de fórmula I y uno o más fármacos conocidos diferentes se administran en horarios superpuestos. Cuando se usan junto con uno o más fármacos diferentes, los compuestos de fórmula I y los demás fármacos conocidos, pueden usarse en una dosis inferior que cuando se usan en solitario.

25 Los fármacos o principios activos que pueden usarse junto con los compuestos de fórmula I, incluyen pero sin limitación:

30 1) fármacos antiinflamatorios esteroideos y analgésicos tradicionales, por ejemplo, Dexametasona, Dietilestilbestrol;

35 2) fármacos antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos, por ejemplo, Diclofenaco, Ácido Clorfenámico, Analgina, Amino ricino, Aspirina, Butazodina, Piroxicam, Indometacina, Naproxeno, Ibuprofeno, Piroxicam, Celecoxib, Nabumetona, Ketoprofeno, Ketorolac, Ácido Tetraclofenámico, Sulindac, salicilato de magnesio, Natrum salicílico, salicilato de colina y magnesio, Diflunisal, Sasapirina;

40 3) Antagonista del receptor LTB₄, por ejemplo, CGS-25019C, ETH-615, T-0757, LY-213024, LY-210073, LY223982, LY233469, ONO-LB457, ONO-4057, ONO-LB-448, SC-53228, SC-41930, SC-50605, SC-51146, SB-209247;

4) Inhibidores de 5-LO, por ejemplo, A-76745, 78773, ABT761, CMI-392, E-3040, ML-3000, PF-5901, EF-40, F-1322, ML-3000, R-840;

45 5) Inhibidores de iNOS;

6) Inhibidores de LTA4 hidrolasa, por ejemplo, RP-64966;

7) Antagonista del receptor Mu;

50 8) Antagonista del receptor Kappa;

9) Antagonista del receptor de neuroquininas;

55 10) fármacos anticancerosos antibióticos, por ejemplo, Taiho 4181-A, Takeda TAN-868A, Fujisawa FK-973, Bristol-Myers BL-6859, KM-5539, KT-5432;

11) alquilación de fármacos anticancerosos, por ejemplo, Shionogi 254-S, Sanofi CY-233, Degussa D-19-384, NCI NSC-164395, NCI NSC-342215, Proter PTT-119;

60 12) fármacos antimetabolitos, por ejemplo, Lilly DATHF, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, NCI NSC-127716, NCI NSC-164880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567;

13) fármacos anticancerosos hormonales;

65 14) fármacos anticancerosos inmunes;

15) fármacos anticancerosos de interferón;

16) radioprotector, por ejemplo, AD-5,1-201, MM-159, WR-151327, FUT-187;

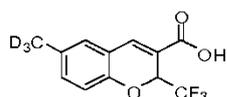
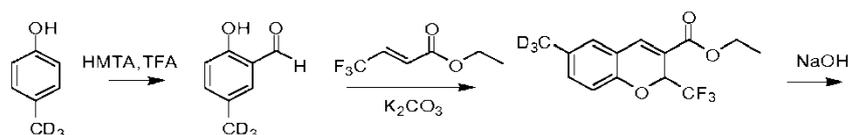
5 17) algunos otros fármacos anticancerosos mixtos, por ejemplo, Biotec AD-5, Kyorin AHC-52, Ajinomoto CDAF, Chemex CHX-100, Merz D-609;

Las anteriores combinaciones incluyen combinaciones de los compuestos de fórmula I no sólo con uno de los fármacos que se han mencionado anteriormente, sino también con dos o más de dos de estos fármacos.

10 La presente invención se explicará adicionalmente como se indica a continuación por las formas de realización.

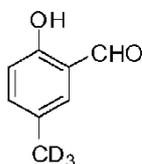
Forma de realización 1

15 **Ácido 6-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxílico**



Etapa 1: 2-hidroxi-5-(metil-D3)-benzaldehído

20

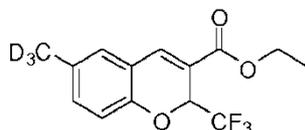


25 Se disolvió 4-(metil-D3)-fenol (0,90 g, 8,1 mmol) en ácido trifluoroacético (6 ml) y después se añadió lentamente con hexametenotetramina (1,3 g, 9,6 mmol). El sistema se hizo reaccionar a 80 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió con agua (6 ml) y después se agitó durante 0,5 h. Al final de la reacción, se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó al vacío para obtener 0,30 g del producto (27 %) por cromatografía en columna.

¹H RMN (400 MHz, *d*-CDCl₃), δ 10,74 (s,1H), 9,77 (s,1H), 7,24 (d,2H), 6,80 (s,1H)

30

Etapa 2: 6-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxilato



35 El producto resultante (0,25 g, 1,8 mmol) de la etapa 1, K₂CO₃ anhidro (0,25 g, 1,8 mmol) y 4,4,4-trifluorocrotonato de etilo (1,2 g, 7,2 mmol) se mezclaron en DMF (10 ml), y después el sistema se calentó a 85 °C para reacción durante 2 h. Al final de la reacción, el sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió con agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó y se evaporó al vacío para obtener 0,39 g del producto (76 %) por cromatografía en columna.

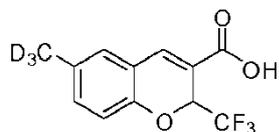
40

¹H RMN (400 MHz, *d*₆-DMSO), δ 7,88 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 5,91(m,1H), 4,24(dd,2H),1,26(t,3H)

MS (MM-ES+APCI), *m/z*: 290 (M + H⁺)

45

Etapa 3: Ácido 6-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxílico



5 El producto resultante (0,3 g, 1,0 mmol) de la etapa 2 se disolvió en una solución (20 ml, alcohol/agua = 10/1), después se añadió lentamente con NaOH (0,12 g, 3,0 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Al final de la reacción, el sistema de reacción se evaporó para retirar el alcohol, se ajustó el pH a 3 y se extrajo con acetato de etilo/agua, y la fase orgánica se secó y se evaporó al vacío para obtener 0,14 g del producto (54 %).

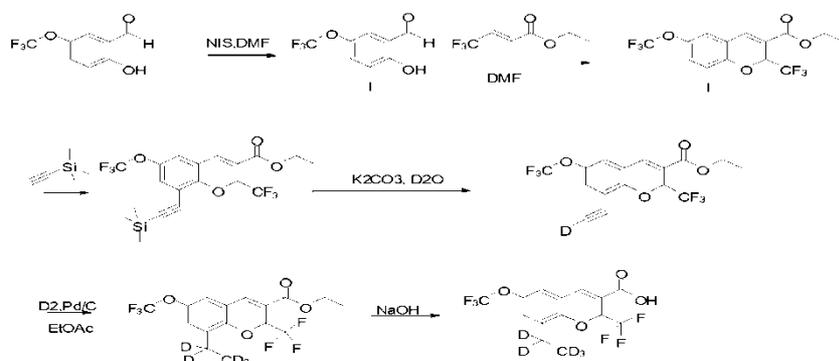
10 ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO), δ 7,80 (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 6,91 (d, 1 H), 5,83(m, 1 H)

MS (MM-ES+APCI), m/z: 260 (M - H⁺)

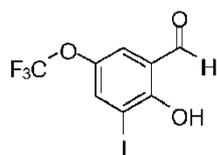
Forma de realización 2

15

Ácido 8-(etil-D5)-6-(trifluorometoxi)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxílico



20 Etapa 1: 2-hidroxi-3-yodo-5-(trifluorometoxi) benzaldehído

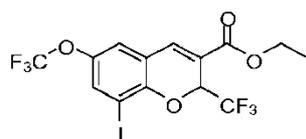


25 Se disolvió 2-hidroxi-5-(trifluorometoxi) benzaldehído (2,0 g, 9,7 mmol) en DMF (20 ml) y después se añadió en lotes con NIS (5,4 g, 24 mmol). La mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Al final de la reacción, se añadió una solución saturada de tiosulfato sódico y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó y se evaporó al vacío para obtener el producto (0,30 g, 78 %) por cromatografía en columna.

30 ^1H RMN (400 MHz, d -CDCl₃), δ 11,75 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,42 (s,1H)

MS (MM-ES+APCI), m/z: 331 (M - H⁺)

Etapa 2: 8-Yodo-6-(trifluorometoxi)-2-(trifluorometil)-2H-cromen- 3-carboxilato de etilo



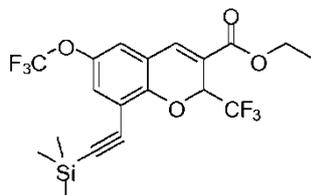
35

40 El producto resultante (2,5 g, 7,5 mmol) de la etapa 1, trietilamina (2 ml) y 4,4,4-trifluorocrotonato de etilo (5,1 g, 30 mmol) se mezclaron en DMF (10 ml), y después el sistema se calentó a 85 °C para reacción durante 48 h. Al final de la reacción, el sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió con agua y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó y se evaporó al vacío para obtener 2,5 g del producto (69 %) por cromatografía en columna.

^1H RMN (400 MHz, *d*-CDCl₃), δ 7,60 (s, 2H), 7,10 (s, 1 H), 5,81 (m, 1 H), 4,30(dd, 2H), 1,33(m,3H)

MS (MM-ES+APCI), *m/z*: 481 (M-H⁺)

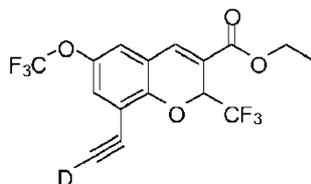
5 Etapa 3: 6-(trifluorometoxi)-2-(trifluorometil)-8-((trimetilsilil)etnil) -2*H*-cromen-3-carboxilato de etilo



10 El producto resultante (2,5 g, 5,2 mmol) de la etapa 2, CuI (0,29 g, 1,5 mmol), tetra(trifenilfosfina)paladio (0,60 g, 0,50 mmol) y trietilamina (1,2 ml) se mezclaron en tolueno (20 ml), y el sistema se agitó durante 2 días a temperatura ambiente bajo la protección de nitrógeno. Al final de la reacción, el sistema de reacción se añadió con agua y después se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó y se evaporó al vacío para obtener 2,2 g del producto (94 %) por cromatografía en columna.

15 MS (MM-ES+APCI), *m/z*: 453 (M+H⁺)

Etapa 4: 8-(etnil-D1)-6-(trifluorometoxi)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxilato de etilo

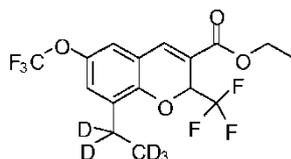


20 El producto resultante (2,3 g, 5,0 mmol) de la etapa 3 y K₂CO₃ (1,4, 10 mmol) se añadieron en alcohol (20 ml), y el sistema se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se añadió con D₂O (20 ml). La solución mixta se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó y se evaporó al vacío para obtener 1,5 g del producto (79 %) por cromatografía en columna.

25 ^1H RMN (400 MHz, *d*-CDCl₃), δ 7,65 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,79 (m, 1H), 4,35(dd,2H), 1,27(t,3H)

MS (MM-ES+APCI), *m/z*: 382 (M+H⁺)

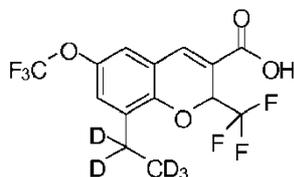
30 Etapa 5: 8-(etil-D5)-6-(trifluorometoxi)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxilato



35 En una botella cerrada herméticamente se añadieron el producto resultante (0,90 g, 2,4 mmol) de la etapa 4, Pd/C (0,1 g) y acetato de etilo (1,2 ml) y después se pasó a través de D₂ para su reemplazo hasta que la botella cerrada herméticamente se llenó con D₂ (30 Psi (206,84 kPa)). El sistema se hizo reaccionar durante 1 h a temperatura ambiente y después se filtró con kieselguhr, y el filtrado se secó y se evaporó al vacío para obtener 0,9 g del producto (96 %) por cromatografía en columna.

40 MS (MM-ES+APCI), *m/z*: 390 (M+H⁺)

Etapa 6: Ácido 8-(etil-d5)-6-(trifluorometoxi)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico



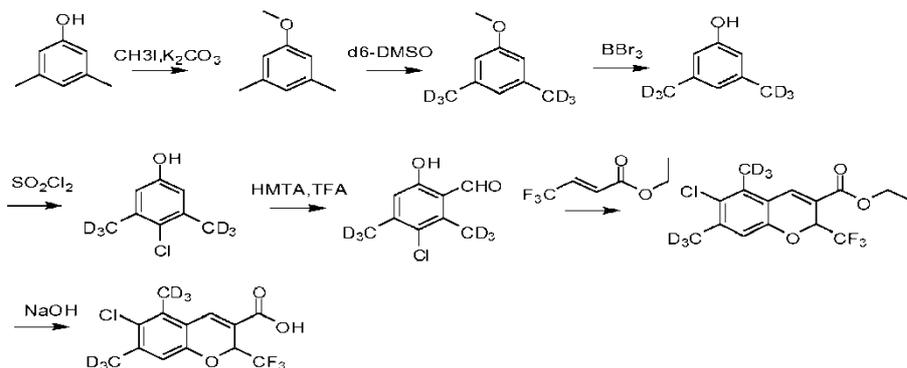
El producto resultante (0,9 g, 2,3 mmol) de la etapa 5 se disolvió en una solución mixta (30 ml, tetrahidrofurano/metanol/agua = 10/1/1), y la solución se añadió lentamente con NaOH (0,9 g, 24 mmol) y después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al final de la reacción, el sistema de reacción se evaporó para retirar el metanol, después se ajustó el pH a 3 y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó y se evaporó al vacío para obtener 0,5 g del producto (62 %).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $d\text{-CDCl}_3$), δ 7,79 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 5,73(m,1H)

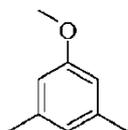
MS (MM-ES+APCI), m/z: 360 (M-H^+)

Forma de realización 3

Ácido 6-cloro-5,7-(dimetil-D6)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxílico



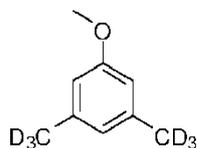
Etapa 1: 1-metoxi-3, 5-dimetilbenceno



Se añadieron 3,5-xilenol (10 g, 0,082 mol) y carbonato potásico anhidro (34 g, 0,25 mol) en DMF (150 ml) y después se añadió por goteo yodometano (12,8 g, 0,090 mmol) en un baño de hielo. El sistema se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al final de la reacción, el sistema de reacción se enfría a temperatura ambiente, se añadió con agua y después se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, después se secó y se evaporó al vacío para obtener 10 g del producto (90 %) por cromatografía en columna.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $d\text{-CDCl}_3$), δ 6,60(s, 1 H), 6,53 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,29 (s, 6H)

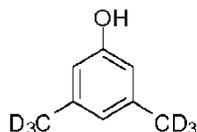
Etapa 2: 1-metoxi -3,5-(dimetil-D6)-benceno



El producto resultante (6,0 g, 0,044 mol) de la etapa 1, terc-butóxido potásico (20 g, 0,18 mol) y DMSO deuterado (15 ml) se añadieron en una botella de una boca, y el sistema se reemplazó con argón y después se hizo reaccionar a 120 °C durante 3 h. El sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió con una cantidad apropiada de óxido de deuterio, se osciló y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó al vacío. El líquido obtenido se trató de nuevo y las operaciones post-tratamiento se repitieron para obtener 5 g del producto (80 %).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$), δ 6,56(s, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 3,7(s, 3H)

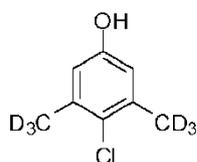
Etapa 3: 3,5-(dimetil-D6)-fenol



5 El producto resultante (5 g, 0,035 mol) de la etapa 2 se disolvió en diclorometano anhidro (20 ml) y después se añadió gota a gota con una solución en diclorometano (20 ml) de tribromuro de boro (17,6 g, 0,070 mol) en un baño de hielo, después de la adición gota a gota, el sistema continuó en agitación durante 2 h. Al final de la reacción, el sistema de reacción se vertió en hielo agua y después se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se evaporó al vacío para obtener 4 g del producto (89 %) por cromatografía en columna.

^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO), δ 9,06(s, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 6,36(s, 1 H)

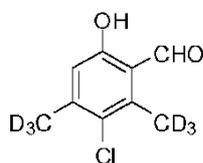
Etapa 4: 4-cloro-3,5-(dimetil-D6)-fenol



15 El producto resultante (1,2 g, 9,4 mmol) de la etapa 3 y SO_2Cl_2 (1,27, 9,4 mmol) se añadieron en CCl_4 (20 ml), y el sistema se calentó a reflujo durante 5 h y después se evaporó al vacío para obtener 1 g del producto (65 %) por cromatografía en columna.

^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO), δ 9,37(s, 1 H), 6,57 (s, 2H)

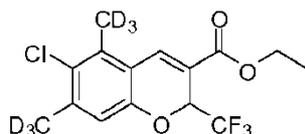
Etapa 5: 3-cloro-6-hidroxi-2,4-(dimetil-D6)-benzaldehído



25 El producto resultante (1,0 g, 6,2 mmol) de la etapa 4 se disolvió en ácido trifluoroacético (10 ml), y el sistema se agitó durante 1 h a 80 °C y después se añadió lentamente con hexametenotetramina (1 g, 7,1 mmol). El sistema se hizo reaccionar a 80 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió con 10 ml de agua y después se agitó durante 0,5 h. Al final de la reacción, se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó al vacío para obtener 0,50 g del producto (42 %) por cromatografía en columna.

30 ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO), δ 11,39(s, 1H), 10,36 (s, 1 H), 6,86 (s, 1 H)

Etapa 6: 6-cloro-5,7-(dimetil-D6)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxilato de etilo

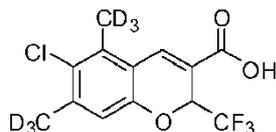


40 El producto resultante (0,50, 2,6 mmol) de la etapa 5, 4,4,4-trifluorocrotonato de etilo (1,7 g, 10,1 mmol) y carbonato potásico anhidro (0,36 g, 5,6 mmol) se disolvieron en DMF (20 ml), y después el sistema se agitó durante 2 h a 90 °C. Al final de la reacción, el sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió con agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó y se evaporó al vacío para obtener 0,60 g del producto (67 %) por cromatografía en columna.

45 ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO), δ 7,98(s, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 6,0 (m, 1H), 4,28 (dd, 2H), 1,27 (t, 3H)

MS (MM-ES+APCI), m/z: 342(M + H⁺)

Etapa 7: ácido etil 6-cloro-5,7-(dimetil-D6)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxílico



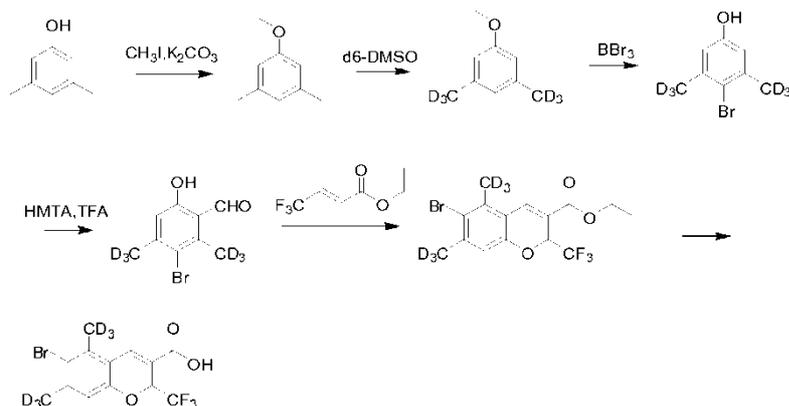
5 El producto resultante (0,60 g, 1,76 mol) de la etapa 6, hidróxido sódico (704 mg, 17,6 mmol), alcohol (20 ml) y agua (2 ml) se añadieron en una botella de una boca, y el sistema se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al final de la reacción, el sistema de reacción se evaporó para retirar el alcohol, después se ajustó el pH a 3 y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se evaporó al vacío para obtener 0,50 g del producto (91 %).

^1H RMN (400 MHz, $d\text{-CDCl}_3$), δ 8,09(s, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 5,63 (m, 1 H)

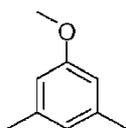
MS (MM-ES+APCI), m/z : 312(M - H^+)

Forma de realización 4

Ácido 6-bromo-5,7-(dimetil-D6)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxílico



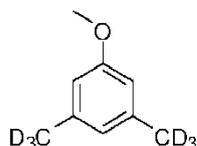
20 Etapa 1: 1-metoxi-3,5-dimetilbenceno



25 Se añadieron 3,5-xilenol (10 g, 0,082 mol) y carbonato potásico anhidro (34 g, 0,25 mol) en DMF (150 ml) y después se añadió por goteo yodometano (12,8 g, 0,090 mmol) en un baño de hielo. El sistema se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al final de la reacción, el sistema de reacción se añadió con agua y después se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, después se secó y se evaporó al vacío para obtener 10 g del producto (90 %) por cromatografía en columna.

^1H RMN (400 MHz, $d\text{-CDCl}_3$), δ 6,60(s, 1 H), 6,53 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,29 (s, 6H)

35 Etapa 2: 1-metoxi -3,5-(dimetil-D6)-benceno

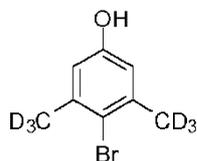


40 El producto resultante (6,0 g, 0,044 mol) de la etapa 1, terc-butóxido potásico (20 g, 0,18 mol) y DMSO deuterado (15 ml) se añadieron en una botella de una boca, y el sistema se reemplazó con argón y después se hizo reaccionar a 120 °C durante 3 h. El sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió con una cantidad

apropiada de óxido de deuterio, se osciló y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó al vacío. El líquido obtenido se trató de nuevo y las operaciones post-tratamiento se repitieron para obtener 5 g del producto (80 %).

5 ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO), δ 6,56(s, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 3,7(s,3H)

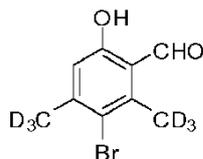
Etapa 3: 4-bromo-3,5-(dimetil-D6)-fenol



10 En condiciones anhidras, en una botella de una boca, el producto resultante (1,0 g, 8,0 mol) de la etapa 2 se disolvió en diclorometano (10 ml) y después se añadió gota a gota con una solución en diclorometano (10 ml) de tribromuro de boro (4,0 g, 16 mmol) en un baño de hielo, después de la adición gota a gota, el sistema continuó en agitación durante 2 h. Al final de la reacción, el sistema de reacción se vertió en hielo agua y después se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se evaporó al vacío para obtener 1,3 g del producto (80 %) por cromatografía en columna.

15 ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO), δ 9,06(s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,36(s, 1 H)

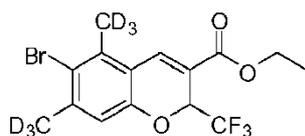
20 Etapa 4: 3-bromo-6-hidroxi-2,4-(dimetil-D6)-benzaldehído



25 El producto resultante (0,50 g, 2,4 mmol) de la etapa 3 se disolvió en ácido trifluoroacético (5 ml) y después se añadió lentamente con hexametenotetramina (0,41 g, 2,9 mmol). El sistema se hizo reaccionar a 80 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió con 10 ml de agua y después se agitó durante 0,5 h. Al final de la reacción, se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó al vacío para obtener 0,45 g del producto (79 %) por cromatografía en columna.

30 ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO), δ 11,9(s, 1H), 10,03 (s, 1 H), 7,77(s, 1H), 7,69(s, 1 H)

Etapa 5: 6-bromo-5,7-(dimetil-D6)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxilato de etilo

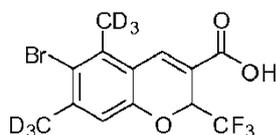


35 El producto resultante (0,45 g, 1,9 mmol) de la etapa 4, 4,4,4-trifluorocrotonato de etilo (1,3 g, 7,6 mmol) y carbonato potásico anhidro (2,6 g, 1,9 mmol) se disolvieron en DMF (10 ml), y después el sistema se agitó durante 2 h a 90 °C. Al final de la reacción, el sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió con agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó y se evaporó al vacío para obtener 0,40 g del producto (55 %) por cromatografía en columna.

40 ^1H RMN (400 MHz, d -CDCl₃), δ 7,88(s, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 5,7(m, 1 H), 4,3(dd, 2H), 1,35(t, 3H)

45 MS (MM-ES+APCI), m/z: 384 (M-H⁺)

Etapa 6: ácido etil 6-bromo-5,7-(dimetil-D6)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxílico



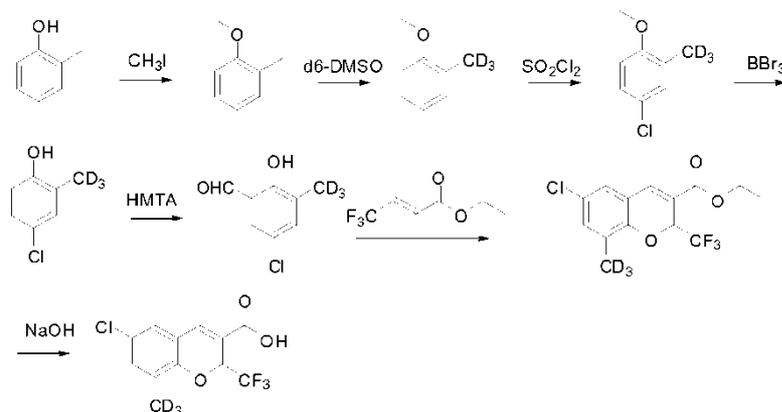
El producto resultante (0,4 g, 1,3 mol) de la etapa 5, hidróxido sódico (0,52 g, 13 mol), alcohol (20 ml) y agua (2 ml) se añadieron en una botella de una boca sucesivamente, y el sistema se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al final de la reacción, el sistema de reacción se ajustó con el 7 % del ácido clorhídrico hasta un pH a 7, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se evaporó al vacío para obtener 0,30 g del producto (84 %).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $d\text{-CDCl}_3$), δ 8,01 (s, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 5,77(m, 1 H)

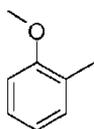
10 MS (MM-ES+APCI), m/z: 356 (M-H⁺)

Forma de realización 5

15 Ácido 6-cloro-8-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxílico



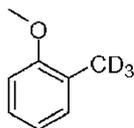
Etapa 1: 1-metoxi-2-metilbenceno



20 Se disolvieron o-cresol (3,0 g, 0,028 mol) y carbonato potásico anhidro (7,7 g, 0,056 mol) en 50 ml de DMF y después se añadió por goteo yodometano (3,9 g, 0,028 mmol) en un baño de hielo. El sistema se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al final de la reacción, el sistema de reacción se añadió con agua y después se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, después se secó y se evaporó al vacío para obtener 3 g del producto (89 %) por cromatografía en columna.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$), δ 7,15(m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,84 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,10(s, 3H)

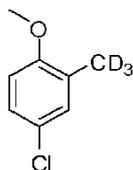
30 Etapa 2: 1-metoxi-2-(metil-D3)-benceno



35 El producto resultante (3 g, 0,024 mol) de la etapa 1, terc-butóxido potásico (10,8 g, 0,096 mol) y DMSO deuterado (15 ml) se añadieron en una botella de una boca, y el sistema se reemplazó con argón y después se hizo reaccionar a 120 °C durante 3 h. El sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió con una cantidad apropiada de óxido de deuterio, se osciló y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó al vacío para obtener 1 g del producto (33 %).

40 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$), δ 7,15(m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,84 (m, 1H), 3,77 (s, 3H)

Etapa 3: 4-cloro-1-metoxi-2-(metil-D3)-benceno

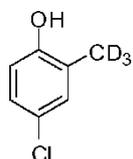


- 5 El producto resultante (1,0 g, 8 mmol) de la etapa 2 y SO_2Cl_2 (2,16 g, 16 mmol) se mezclaron en CCl_4 (30 ml), y el sistema se calentó a reflujo durante 5 h y se evaporó al vacío para obtener 1 g del producto (78 %) por cromatografía en columna.

^1H RMN (400 MHz, $d\text{-CDCl}_3$), δ 7,09(d, 2H), 6,80 (d, 1 H), 3,80(s, 3H)

10

Etapa 4: 4-cloro-2-(metil-D3)-fenol



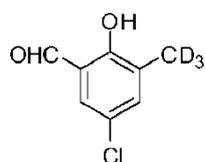
- 15 En condiciones anhidras, en una botella de una boca, el producto resultante (1,0 g, 6,3 mol) de la etapa 3 se disolvió en diclorometano (10 ml) y después se añadió gota a gota con una solución en diclorometano (10 ml) de tribromuro de boro (1,6 g, 12,6 mmol) en un baño de hielo, después de la adición gota a gota, el sistema continuó en agitación durante 4 h. Al final de la reacción, el sistema de reacción se vertió en hielo agua y después se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se evaporó al vacío para obtener 0,8 g del producto (87 %) por cromatografía en columna.

20

^1H RMN (400 MHz, $d\text{-CDCl}_3$), δ 7,11 (s, 1 H), 7,06(d, 1 H), 6,70(d,1H)

25

Etapa 5: 5-cloro-2-hidroxi-3-(metil-D3)-benzaldehído

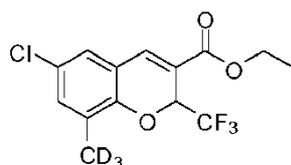


- 30 El producto resultante (0,80 g, 5,5 mmol) de la etapa 4 se disolvió en ácido trifluoroacético (5 ml) y después se añadió lentamente con hexametilentetramina (0,92 g, 6,6 mmol). El sistema se hizo reaccionar a 80 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió con 10 ml de agua y se agitó durante 0,5 h. Al final de la reacción, se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó al vacío para obtener 0,55 g del producto (57 %) por cromatografía en columna.

35

^1H RMN (400 MHz, $d\text{-CDCl}_3$), δ 11,18(s, 1 H), 9,84 (s, 1 H), 7,55(d, 2H)

Etapa 6: 6-cloro-8-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3- carboxilato de etilo

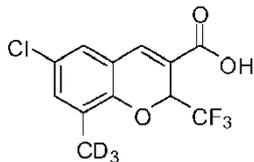


- 40 El producto resultante (0,50, 2,6 mmol) de la etapa 5, 4,4,4-trifluorocrotonato de etilo (1,7 g, 10,1 mmol) y carbonato potásico anhidro (0,36 g, 5,6 mmol) se disolvieron en DMF (20 ml), y después el sistema se agitó durante 2 h a 90 °C. Al final de la reacción, el sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió con agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó y se evaporó al vacío para obtener 0,50 g del producto (50 %) por cromatografía en columna.

^1H RMN (400 MHz, $d\text{-CDCl}_3$), δ 7,65(s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,07(s, 1H), 5,73(m, 1H), 4,30(m, 2H), 1,27(m, 3H)

Etapa 7: Ácido 6-cloro-8-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxílico

5



El producto resultante (0,50 g, 1,54 mol) de la etapa 6, hidróxido sódico (624 mg, 15,6 mmol), alcohol (20 ml) y agua (2 ml) se añadieron en una botella de una boca, y el sistema se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al final de la reacción, el sistema de reacción se evaporó para retirar el alcohol, después se ajustó el pH a 3 y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se evaporó al vacío para obtener 0,40 g del producto (88 %).

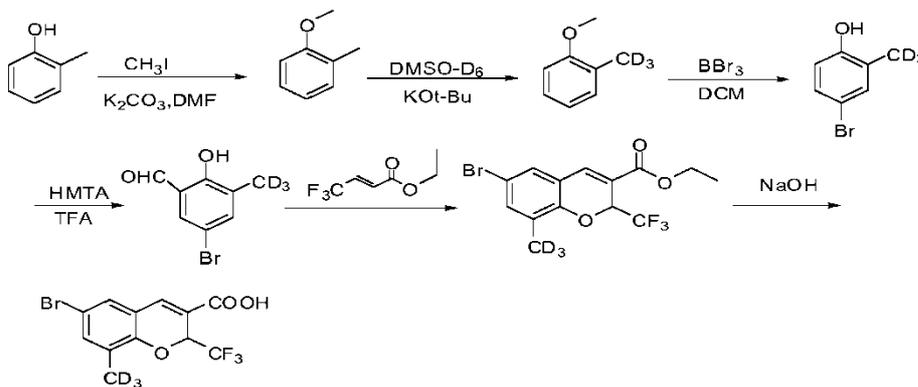
10

^1H RMN (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$), δ 13,4(s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,46(s, 1H), 7,35(s, 1H), 5,96(m, 1 H)

15

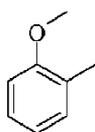
Forma de realización 6

Ácido 6-bromo-8-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxílico



20

Etapa 1: 1-metoxi-2-metilbenceno



25

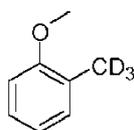
Se disolvieron o-cresol (5 g, 0,046 mol) y carbonato potásico anhidro (19,17 g, 0,14 mol) en DMF (75 ml) y después se añadió gota a gota yodometano (6,65 g, 0,046 mmol) en un baño de hielo. El sistema se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al final de la reacción, el sistema de reacción se añadió con agua y después se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, después se secó y se evaporó al vacío para obtener el producto 4,72 g (83,5 %) por cromatografía en columna.

30

MS(MM-ES+APCI), m/z : 123 ($M^+ + H^+$)

Etapa 2: 1-metoxi-2-(metil-D3)-benceno

35

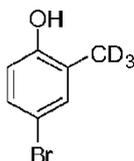


El producto resultante (1 g, 8,02 mmol) de la etapa 1, terc-butóxido potásico 3,68 g (33,0 mmol) y DMSO deuterado (2,5 ml) se añadieron en una botella de una boca, y el sistema se reemplazó con argón y después se hizo reaccionar

a 120 °C durante 3 h. El sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió con una cantidad apropiada de óxido de deuterio, se osciló y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó al vacío. El líquido obtenido se trató de nuevo y las operaciones post-tratamiento se repitieron para obtener el producto 0,85 g (83 %).

5 ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO), δ ppm 7,15 (m, 2H), 6,92 (d, 1 H, J = 0,4 Hz), 6,84 (d, 1 H, J = 22,4 Hz), 3,77 (s,3H)

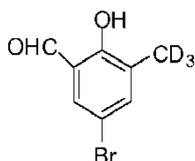
Etapa 3: 4-bromo-2-(metil-D3)-fenol



10 El producto resultante (0,85 g, 6,8 mmol) de la etapa 2 se disolvió en diclorometano anhidro (20 ml) y después se añadió gota a gota con una solución en diclorometano (25 ml) de tribromuro de boro (1,6 g, 12,6 mmol) en un baño de hielo, y el sistema se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Al final de la reacción, el sistema de reacción se vertió en hielo agua y después se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se evaporó al vacío para obtener el producto 0,68 g (53 %) por cromatografía en columna.

15 ^1H RMN (400 MHz, d -CDCl₃), δ ppm 7,24(s,1H), 7,17(d,1H,J = 10,8 Hz), 6,65(d,1H,J = 8,4 Hz)

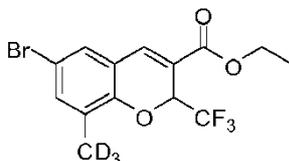
20 Etapa 4: 5-bromo-2-hidroxi-3-(metil-D3)-benzaldehído



25 El producto resultante (0,68 g, 3,6 mmol) de la etapa 3 se disolvió en ácido trifluoroacético (5 ml), y el sistema se agitó durante 1 h a 80 °C y después se añadió lentamente con hexametilentetramina (0,61 g, 4,3 mmol). El sistema se hizo reaccionar a 80 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió con 10 ml de agua y se agitó durante 0,5 h. Al final de la reacción, se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó al vacío para obtener 0,21 g del producto (26,7 %) por cromatografía en columna.

30 ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO), δ ppm 10,88(s,1H), 10,03(s,1H), 7,77(s,1H), 7,67(s,1H)

Etapa 5: 6-bromo-8-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3- carboxilato de etilo

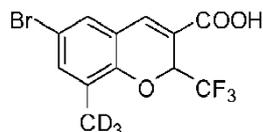


35 El producto resultante (0,21 g, 0,96 mmol) de la etapa 4, 4,4,4-trifluorocrotonato de etilo (0,65 g, 3,80 mmol) y carbonato potásico anhidro (0,133 g, 0,96 mmol) añadidos en una botella de una boca se disolvieron en DMF (10 ml), y después el sistema se agitó durante 6 h a 80 °C. El sistema se añadió con agua y después se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó y se evaporó al vacío para obtener 100 mg del producto (28,2 %) por cromatografía en columna.

40 ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO), δ ppm 7,91 (s,1 H), 7,63(s,1 H), 7,49(s,1 H), 6,05(m,1 H), 4,25 (dd,2H,J = 6 Hz), 1,27(t,3H)

45

Etapa 6: ácido 6-bromo-8-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxílico



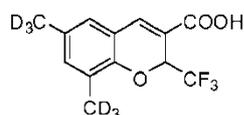
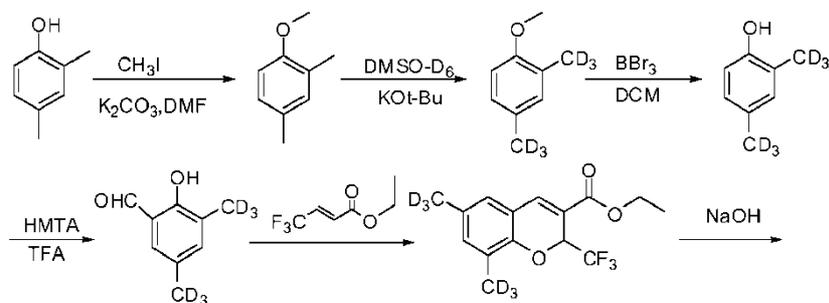
5 El producto resultante (100 mg, 0,27 mol) de la etapa 5, hidróxido sódico (109 mg, 0,27 mmol), alcohol (2 ml) y agua (0,2 ml) se añadieron en una botella de una boca, y el sistema se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al final de la reacción, el sistema de reacción se ajustó con un pH de 3, y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se evaporó al vacío para obtener 89 mg del producto (96,1 %).

10 ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO), δ ppm 7,82(s,1H), 7,56(s,1H), 7,46(s,1H), 5,95(m,1H)

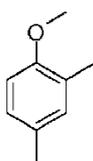
MS(MM-ES+APCI), m/z: 339 (M - H⁺)

15 Forma de realización 7

Ácido 6,8-(dimetil-D6)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxílico



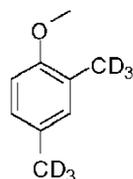
20 Etapa 1: 1-metoxi-2,4-dimetilbenceno



25 Se disolvieron 2,4-dimetilfenol (7,5 g, 0,062 mol) y carbonato potásico anhidro (25,4 g, 0,18 mol) en DMF (75 ml) y después se añadió gota a gota yodometano (8,83 g, 0,062 mol) en un baño de hielo. El sistema se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al final de la reacción, el sistema de reacción se añadió con agua y después se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, después se secó y se evaporó al vacío para obtener 7,11 g del producto (85 %) por cromatografía en columna.

30 MS(MM-ES+APCI), m/z: 137 (M + H⁺)

Etapa 2: 1-metoxi-2,4-(dimetil-D6)-benceno

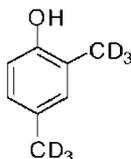


35

El producto resultante (5 g, 0,037 mol) de la etapa 1, terc-butóxido potásico (16,473 g, 0,15 mol) y DMSO deuterado (12 ml) se añadieron en una botella de una boca, y el sistema se reemplazó con argón y después se hizo reaccionar a 120 °C durante 3 h. El sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió con una cantidad apropiada de óxido de deuterio, se osciló y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó al vacío. El líquido obtenido se trató de nuevo y las operaciones post-tratamiento se repitieron para obtener 2,86 g del producto (54,7 %).

^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO), δ ppm 6,93 (d,1H,J = 2 Hz), 6,90(s,1H), 6,77(d,1H), 3,71 (s,3H)

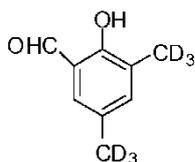
10 Etapa 3: 2,4-(dimetil-D6)-fenol



El producto resultante (5 g, 0,035 mol) de la etapa 2 se disolvió en diclorometano anhidro (80 ml) y después se añadió gota a gota con una solución en diclorometano (80 ml) de tribromuro de boro (17,6 g, 0,070 mol) en un baño de hielo, después de la adición gota a gota, el sistema continuó en agitación durante 4 h. Al final de la reacción, el sistema de reacción se vertió en hielo agua y después se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se evaporó al vacío para obtener 3,32 g del producto (73,6 %) por cromatografía en columna.

^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO), δ ppm 8,87(s,1H), 6,81(s,1H), 6,73(d,1H), 6,60(d,1H)

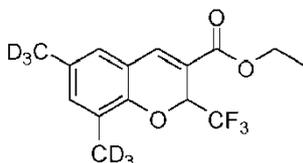
Etapa 4: 2-hidroxi-3,5-(dimetil-D6)-benzaldehído



El producto resultante (3,32 g, 0,026 mol) de la etapa 3 se disolvió en ácido trifluoroacético (20 ml), y el sistema se agitó durante 1 h a 80 °C y después se añadió lentamente con hexametenotetramina (4,37 g, 0,031 mol). El sistema se hizo reaccionar a 80 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió con 10 ml de agua y se agitó durante 0,5 h. Al final de la reacción, se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó al vacío para obtener 2,04 g del producto (49,6 %) por cromatografía en columna.

^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO), δ ppm 10,78(s,1H), 9,98(s,1H), 7,37(s,1H), 7,31(s,1H)

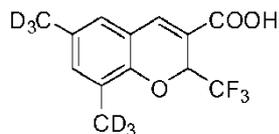
Etapa 5: 6,8-(dimetil-D6)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxilato de etilo



El producto resultante (2,02 g, 0,013 mol) de la etapa 4, 4,4,4-trifluorocrotonato de etilo (4,30 g, 0,026 mol) y carbonato potásico anhidro (1,76 g, 0,013 mol) se disolvieron en DMF (70 ml), y después el sistema se agitó durante 6 h a 80 °C. Al final de la reacción, el sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió con agua y después se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó y se evaporó al vacío para obtener 2,35 g del producto (60,1 %) por cromatografía en columna.

^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO), δ ppm 7,84(s,1H), 7,13(s,1H), 7,09(s,1H), 5,94(m,1H), 4,25(dd,1 H), 1,27(t,3H)

Etapa 6: Ácido 6,8-(dimetil-D6)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxílico



5 El producto resultante (2,35 g, 7,68 mmol) de la etapa 5, hidróxido sódico (3 g, 76,8 mmol), alcohol (40 ml) y agua (4 ml) se añadieron en una botella de una boca sucesivamente, y el sistema se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al final de la reacción, el sistema de reacción se ajustó con un pH de 3, y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se evaporó al vacío para obtener 1,61 g del producto (75,4 %).

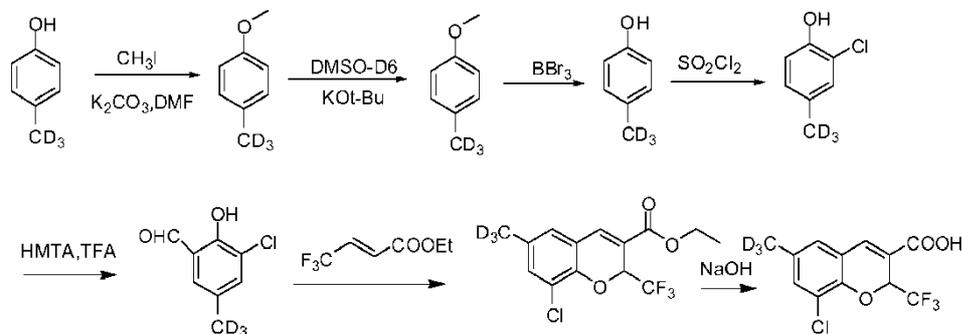
10

^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO), δ ppm 13,19(s,1H), 7,77(s,1H), 7,10(s,1H), 7,80(s,1H), 5,88(m,1H)

MS(MM-ES+APCI), m/z: 277 (M - H⁺)

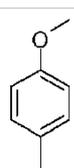
15 Forma de realización 8

Ácido 8-cloro-6-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxílico



20

Etapa 1: 1-metoxi-4-metilbenceno

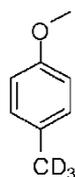


25 Se añadieron p-cresol (20 g, 0,19 mol) y carbonato potásico anhidro (75 g, 0,54 mol) en DMF (500 ml) y después se añadió gota a gota yodometano (27 g, 0,19 mol) en un baño de hielo. El sistema se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al final de la reacción, el sistema de reacción se añadió con agua y después se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, después se secó y se evaporó al vacío para obtener 20 g del producto (86 %) por cromatografía en columna.

30

MS(MM-ES+APCI), m/z: 123 (M + H⁺)

Etapa 2: 1-metoxi-4-(metil-D3)-benceno



35

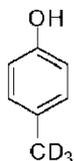
40 El producto resultante (20 g, 0,16 mol) de la etapa 1, terc-butóxido potásico (76 g, 0,64 mol) y DMSO deuterado (60 ml) se añadieron en una botella de una boca, y el sistema se reemplazó con argón y después se hizo reaccionar a 120 °C durante 3 h. El sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió con una cantidad apropiada de óxido de deuterio, se osciló y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se

secó y se evaporó al vacío. El líquido obtenido se trató de nuevo y las operaciones post-tratamiento se repitieron para obtener 10 g del producto (50 %).

MS(MM-ES+APCI), m/z: 126 (M + H⁺)

5

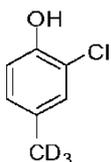
Etapa 3: 4-(metil-D3)-fenol



10 El producto resultante (2,0 g, 0,016 mol) de la etapa 2 se disolvió en diclorometano anhidro (40 ml) y después se añadió gota a gota con una solución en diclorometano (40 ml) de tribromuro de boro (8,0 g, 0,032 mol) en un baño de hielo, después de la adición por goteo, el sistema continuó en agitación durante 2 h. Al final de la reacción, el sistema de reacción se vertió en hielo agua y después se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se evaporó al vacío para obtener 1 g del producto (58 %) por cromatografía en columna.

15

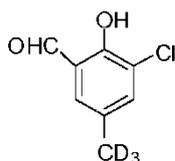
Etapa 4: 2-cloro-4-(metil-D3)-fenol



20 El producto resultante (1,0 g, 9,0 mmol) de la etapa 3 y SO₂Cl₂ (1,2 g, 9,0 mmol) se añadieron en CCl₄ (20 ml), y el sistema se calentó a reflujo durante 5 h y después se evaporó al vacío para obtener 0,60 g del producto (46 %) por cromatografía en columna.

20

25 Etapa 5: 3-cloro-2-hidroxi-5-(metil-D3)-benzaldehído



25

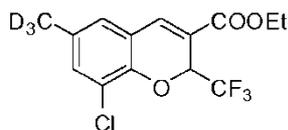
30 El producto resultante (0,60 g, 4,1 mmol) de la etapa 4 se disolvió en ácido trifluoroacético (20 ml), y el sistema se agitó durante 1 h a 80 °C y después se añadió lentamente con hexametilnotetramina (0,69 g, 4,9 mmol). El sistema se hizo reaccionar a 80 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió con 10 ml de agua y después se agitó durante 0,5 h. Al final de la reacción, se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó al vacío para obtener 0,25 g del producto (35 %) por cromatografía en columna.

30

35

¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO), δ 10,9(s, 1 H), 10,11 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H)

Etapa 6: 8-cloro-6-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3- carboxilato de etilo



40

45 El producto resultante (0,25 g, 1,4 mmol) de la etapa 5, 4,4,4-trifluorocrotonato de etilo (0,48 g, 2,8 mmol) y carbonato potásico anhidro (0,46 g, 2,8 mmol) se disolvieron en DMF (10 ml), y después el sistema se agitó durante 3 h a 90 °C. Al final de la reacción, el sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió con agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó y se evaporó al vacío para obtener 0,2 g del producto (44 %) por cromatografía en columna.

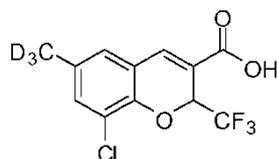
45

^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO), δ 7,39(s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 6,1 (m, 1H) ,4,27 (dd, 2H), 1,30 (t, 3H)

MS (MM-ES+APCI), m/z: 325(M + H⁺)

5

Etapa 7: ácido 8-cloro-6-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxílico



10 El producto resultante (0,20 g, 0,60 mmol) de la etapa 6, hidróxido sódico (0,48 g, 12 mmol), alcohol (20 ml) y agua (2 ml) se añadieron en una botella de una boca, y el sistema se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al final de la reacción, el sistema de reacción se ajustó con un pH de 3 y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se evaporó al vacío para obtener 0,15 g del producto (85 %).

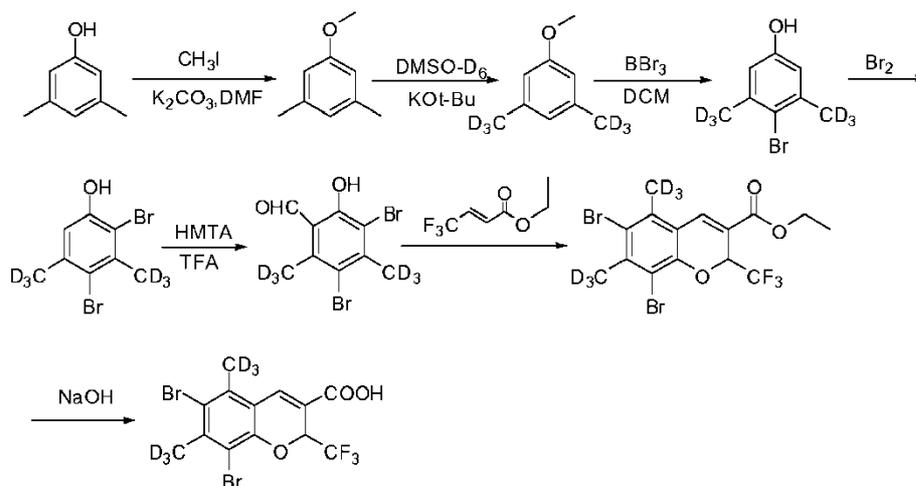
15 ^1H RMN (400 MHz, d -CDCl₃), δ 8,09(s, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 5,63 (m, 1 H)

MS (MM-ES+APCI), m/z: 395(M - H⁺)

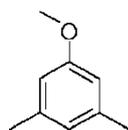
Forma de realización 9

20

Ácido 6,8-dibromo-5,7-(dimetil-D6)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxílico



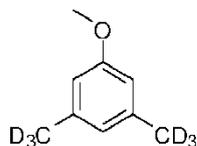
25 Etapa 1: 1-metoxi-3, 5-dimetil-benceno



30 Se añadieron 3,5-xilenol (10 g, 0,082 mol) y carbonato potásico anhidro (34 g, 0,25 mol) en DMF (150 ml) y después se añadió gota a gota yodometano (12,8 g, 0,090 mol) en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al final de la reacción, el sistema de reacción se añadió con agua y después se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, después se secó y se evaporó al vacío para obtener 10 g del producto (90 %) por cromatografía en columna.

35 ^1H RMN (400 MHz, d -CDCl₃), δ 6,60(s, 1 H), 6,53 (s, 2H), 3,77(s, 3H), 2,29 (s, 6H)

Etapa 2: 1-metoxi -3,5-(dimetil-D6)-benceno

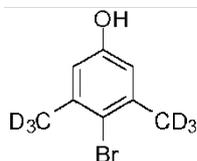


5 El producto resultante (6,0 g, 0,044 mol) de la etapa 1, terc-butóxido potásico (20 g, 0,18 mol) y DMSO deuterado (15 ml) se añadieron en una botella de una boca, y el sistema se reemplazó con argón y después se hizo reaccionar a 120 °C durante 3 h. El sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió con una cantidad apropiada de óxido de deuterio, se osciló y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó al vacío. El líquido obtenido se trató de nuevo y las operaciones post-tratamiento se repitieron para obtener 5 g del producto (80 %).

^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO), δ 6,56(s, 1 H), 6,55(s, 1H), 6,53 (s, 1 H), 3,7(s, 3H)

Etapa 3: 4-bromo-3,5-(dimetil-D6)-fenol

15

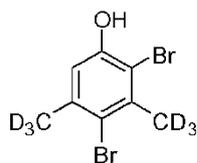


20 En condiciones anhidras, en una botella de una boca, el producto resultante (1,0 g, 8,0 mmol) de la etapa 2 se disolvió en diclorometano (10 ml) y después se añadió gota a gota con una solución en diclorometano (10 ml) de tribromuro de boro (4,0 g, 16 mmol) en un baño de hielo, después de la adición gota a gota, el sistema continuó en agitación durante 2 h. Al final de la reacción, el sistema de reacción se vertió en hielo agua y después se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se evaporó al vacío para obtener 1,3 g del producto (80 %) por cromatografía en columna.

25 ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO), δ 9,92(s, 1 H), 6,58(s, 2H).

Etapa 4: 2,4-dibromo-3,5-(dimetil-D6)-fenol

30

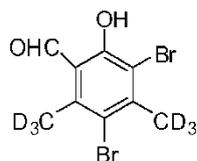


35 En condiciones anhidras, el producto resultante (1 g, 4,83 mmol) de la etapa 3 se disolvió en diclorometano (10 ml) y después se añadió gota a gota con una solución en diclorometano (5 ml) de bromo líquido (0,81 g, 5,07 mmol) en un baño de hielo, después de la adición gota a gota, el sistema continuó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. Al final de la reacción, el sistema de reacción se añadió con una solución de hidrogenosulfito sódico para eliminar el exceso de bromo, se evaporó para retirar diclorometano y se extrajo con acetato de etilo/agua. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se evaporó al vacío para obtener 1,25 g del producto (90,5 %) por cromatografía en columna.

40 ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO), δ 10,30(s, 1 H), 6,82 (s, 1 H)

Etapa 5: 3,5-dibromo-2-hidroxi-4,6-(dimetil-D6)-benzaldehído

45



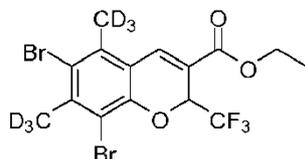
El producto resultante (0,50 g, 1,75 mmol) de la etapa 4 se disolvió en ácido trifluoroacético (5 ml), y la mezcla se añadió lentamente con hexametenotetramina (0,29 g, 2,10 mmol). El sistema se hizo reaccionar a 80 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió con 10 ml de agua y después se agitó durante 0,5 h. Al final de la reacción, se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica

se lavó con salmuera, se secó y se evaporó al vacío para obtener 0,34 g del producto (61,9 %) por cromatografía en columna.

^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO), δ 12,72(s, 1 H), 10,30 (s, 1 H)

5

Etapa 6: 6,8-dibromo-5,7-(dimetil-D6)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxilato de etilo

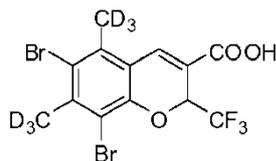


10 El producto resultante (0,34 g, 1,08 mmol) de la etapa 5, 4,4,4-trifluorocrotonato de etilo (0,72 g, 4,32 mmol) y carbonato potásico anhidro (0,15 g, 1,08 mmol) se disolvieron en DMF (6 ml), y después el sistema se agitó durante 6 h a 90 °C. Al final de la reacción, el sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió con agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó y se evaporó al vacío para obtener 0,12 g del producto (23,9 %) por cromatografía en columna.

15

^1H RMN (400 MHz, d -CDCl₃), δ 7,95(s, 1H), 5,80(m, 1H), 4,34(dd, 2H), 1,36(t, 3H)

Etapa 7: ácido 6,8-dibromo-5,7-(dimetil-D6)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxílico



20

25 El producto resultante (0,12 g, 0,26 mmol) de la etapa 6, hidróxido sódico (0,10 g, 2,6 mmol), alcohol (4 ml) y agua (0,4 ml) se añadieron en una botella de una boca, y el sistema se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sistema de reacción se ajustó con ácido clorhídrico al 7 % hasta un pH de 7 y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se evaporó al vacío para obtener 43 mg del producto (38,0 %).

25

^1H RMN (400 MHz, d -CDCl₃), δ 8,08(s, 1 H), 5,77(m, 1 H)

30 MS (MM-ES+APCI), m/z :435 (M-H⁺)

Forma de realización 10

Ácido 7-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxílico

35

El método sintético se refiere a forma de realización 1.

^1H RMN (400 MHz, d -CDCl₃), δ 7,86(s, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 7,00 (s, 1H), 6,75 (d, 1 H), 5,36 (m, 1 H)

40 Forma de realización 11

Ácido 6-cloro-7-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxílico

El método sintético se refiere a forma de realización 1.

45

^1H RMN (400 MHz, d -CDCl₃), δ 8,03(s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 5,46 (m, 1 H)

Forma de realización 12

50 Ácido 6-cloro-8-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxílico

El método sintético se refiere a forma de realización 1.

^1H RMN (400 MHz, d -CDCl₃), δ 8,01 (s, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 5,35 (m, 1 H)

55

Forma de realización 13

Ácido 7,8-(dimetil-D6)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxílico

El método sintético se refiere a forma de realización 1.

5 ^1H RMN (400 MHz, *d*-CDCl₃), δ 7,95 (s, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 5,56(m, 1 H)

Forma de realización 14

10 Los compuestos de benzopirano deuterado de diferentes concentraciones se mezclaron de forma uniforme con COX-1 ovina y COX-2 recombinante humana para su incubación durante 15 min, respectivamente, y después el sistema se añadió con Heme y ADHP para su incubación durante 2 min más, y finalmente se añadió con ácido araquidónico en sustrato. La intensidad de emisión de luz del producto de reacción a 595 nm se detectó inmediatamente por un lector de microplacas bajo una luz de excitación a 530 nm. Los resultados mostraron que los compuestos de benzopirano deuterado pueden inhibir significativamente la tasa de reacción enzimática de COX-2 y tienen buena selectividad. En el ensayo con sangre entera, se recogió sangre venosa de donantes sanos con un tubo sin anticoagulante y un tubo de heparina, los compuestos de benzopirano deuterado de diferentes concentraciones (1×10^{-8} a 1×10^{-4}) se mezclaron con la sangre y en tubo sin anticoagulante, el sobrenadante se recogió después de la coagulación de la sangre y después se midió por ELISA en cuanto al rendimiento de TXB₂; y los compuestos de benzopirano deuterado de diferentes concentraciones (1×10^{-8} a 1×10^{-4}) se mezclaron con la sangre en el tubo de heparina, la mezcla se añadió con lipopolisacárido hasta que la concentración final fue de 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, se mezcló uniformemente y después se mantuvo en reposo durante una noche a 37 °C, el sobrenadante se recogió por centrifugación y después se midió por ELISA en cuanto al rendimiento de PGE₂. De acuerdo con los efectos de inhibición de los compuestos de benzopirano deuterado sobre las dos isomerasas y los efectos de inhibición de los compuestos de benzopirano deuterado sobre TXB₂/PGE₂ en la sangre, los valores de la concentración inhibitoria al 50 % (CI50) se calculan como se muestra en la tabla 1. (Los compuesto usados fueron los compuestos preparados en las formas de realización 1-9 y expresados por Fármaco N.º en la tabla 1, y GIBH-1004, GIBH-1006, GIBH-1008, GIBH-1010, GIBH-1012, GIBH-1014, GIBH-1016, GIBH-1018 y GIBH-1051 eran correspondientes a los compuestos preparados en las formas de realización 1-9, respectivamente).

30 Tabla 1 Inhibición CI50 de parte de los compuestos sobre dos isomerasas COX e inhibición CI50 sobre la generación de TXB₂/PGE₂ en el ensayo de sangre entera

Drug No.	COX-1	COX-2	TXB ₂	PGE ₂
GIBH-1006	>100 μM	56,06 nM	20,5 μM	79,5 μM
GIBH-1004	>100 μM	>10 μM	>100 μM	67,5 μM
GIBH-1016	>100 μM	179,5 nM	>100 μM	>100 μM
GIBH-1008	>100 μM	61,75 nM	65,1 μM	78,5 μM
GIBH-1010	>100 μM	67,10 nM	38,9 μM	>100 μM
GIBH-1012	>100 μM	54,46 nM	>100 μM	>100 μM
GIBH-1014	31,75 μM	36,84 nM	>100 μM	45,22 μM
GIBH-1018	>100 μM	63,74 nM	>100 μM	78,90 μM
GIBH-1051	5,446 μM	84,10 nM	70,64 μM	>100 μM

35 Puede observarse a partir del ensayo de actividad enzimática según se muestra en la tabla 1 que, una serie de compuestos de la presente invención tiene un nivel nanomolar de valores inhibición CI50 sobre la actividad de la COX-2 recombinante humana y tiene una inhibición relativamente deficiente sobre la actividad de COX-1. Se indica que COX-2 tiene una mejor sección de inhibición. Por ejemplo, el valor de CI50 de la enzima COX-2 del compuesto GIBH-1008 es 61,75 nanomoles, mientras que el valor de CI50 de COX-1 es mayor de 100 micromoles. Por lo tanto, una relación de la selectividad del compuesto GIBH-1008 con respecto a COX-2 con respecto a la selectividad del compuesto GIBH-1008 con respecto a COX-1 es mayor de 1619, una relación de la selectividad del compuesto GIBH-1018 con respecto a COX-2 con respecto a la selectividad del compuesto GIBH-1018 con respecto a COX-1 es mayor de 1569, y una relación de la selectividad del compuesto GIBH-1014 con respecto a COX-2 con respecto a la selectividad del compuesto GIBH-1014 con respecto a COX-1 es 862. El ensayo de actividad enzimática de COX de sangre entera humana también indica que los compuestos GIBH1014 y GIBH1018 y el compuesto GIBH-1014 tienen mejor selectividad con respecto a la inhibición de la enzima COX-2 de células sanguíneas.

Forma de realización 15

50 Ensayo sobre farmacocinética y biodisponibilidad de ratas: Cuatro ratas macho SD por grupo, dosis única, administración oral de 2,5-25 mg/kg, en vena 1-5 mg/kg, se recogen muestras de sangre animal en los puntos temporales apropiados después de la administración del fármaco, anticoagulación con heparina, 3000 rpm x 10 min, recoger sobrenadante, almacenar a -20 °C para análisis por LC/MS. Las muestras sanguíneas emplean acetonitrilo para precipitar proteína, 16000 rpm x 30 min, y el sobrenadante se usa para análisis por LC/MS. Los datos se realizan con un ajuste de parámetros por DAS2.0, y la biodisponibilidad de la administración oral de los compuestos se calcula de acuerdo con los datos AUC. Los resultados se refieren a la siguiente tabla.

55

Tabla 3 Resultados de estudio de farmacocinética de parte de los compuestos

	Rata PK							
	El número de animales	Dosis mg/kg	AUC ug/l x h	Cmáx ug/l	t1/2 h	Tmáx h	% de BA	Vd l/kg
GIBH-1006	♂4	25	511440,9	29525	9,54	1,625	78,6	0,68
GIBH-1004	♂4	25	180839,6	34150	2,88	0,563	46,1	0,58
GIBH-1016	♂4	2,5	4325,4	4405	1,04	0,187	65,1	0,94
GIBH-1008	♂4	10	118331,4	20900	2,1	1,167	92,8	0,26
GIBH-1010	♂4	10	84789,7	21399	3,35	0,5	111,8	0,57
GIBH-1012	♂4	2,5	38881,9	8945	3,37	0,5	110,7	
GIBH-1014	♂4	10	142687	35300	5,2	0,417	107,4	0,53
GIBH-1018	♂4	2,5	28340,5	11805	2,43	0,271	90,6	0,31
GIBH-1051	♂4	2,5	13028,2	4485	1,759	0,688	63,7	1,004

5 AUC (Área bajo la curva): El área bajo la curva de la concentración de fármaco en plasma sanguíneo frente al tiempo, que representa la biodisponibilidad del fármaco (la fracción de fármaco absorbida por el cuerpo humano). Cuanto mayor es el AUC, mayor es la biodisponibilidad; de otro modo, la biodisponibilidad es baja. El AUC se denomina "área bajo la curva concentración-tiempo". Por ejemplo, el valor de AUC de GIBH-1006 es el más alto, por lo que la biodisponibilidad de GIBH-1006 también es máxima.

10 Cmáx: La concentración máxima se refiere a la concentración de plasma-fármaco máxima sobre la curva de concentración-tiempo, es decir, la concentración sérica máxima que un fármaco puede conseguir después de que el fármaco se haya administrado. La concentración máxima está estrechamente relacionada con las aplicaciones clínicas de un fármaco. El fármaco puede tener un efecto evidente después de que la concentración del fármaco alcance la concentración máxima, mientras que el fármaco puede tener una respuesta tóxica si la concentración del fármaco está más allá de un intervalo seguro. Además, la concentración máxima también es un indicador importante para la medición de la absorción y seguridad de la preparación.

15 T1/2 (tiempo de semivida): Es el tiempo requerido para que la concentración en plasma del fármaco disminuya en un 50 %, que refleja la velocidad de eliminación por biotransformación o excreción.

20 Tmáx (Tiempo máximo): Tiempo requerido para que la curva de concentración de fármaco en el plasma humano alcance la mayor concentración (concentración máxima). Un tiempo de pico corto indica una rápida absorción y efecto y un corto tiempo de residencia; y un tiempo de pico largo indica una lenta absorción y efecto y un largo tiempo de residencia. Tmáx es un índice importante de la investigación de la aplicación y preparación del fármaco.

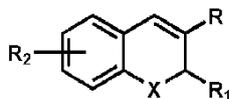
25 BA (biodisponibilidad): La velocidad y grado de absorción en la circulación sistémica. BA se divide adicionalmente en biodisponibilidad absoluta y biodisponibilidad relativa. La biodisponibilidad absoluta es un porcentaje de absorción de otras formas y dosis de este fármaco por organismo cuando este fármaco se administra por vía intravenosa y se utiliza al 100 %; y la biodisponibilidad relativa es un porcentaje de utilización de otras formas de este fármaco cuando una cierta forma (por ejemplo, preparación en agua para administración oral) se unifica al 100 %.

30 Vd (volumen de distribución aparente): Una relación de la cantidad de fármacos en el cuerpo con respecto a la concentración en plasma del fármaco cuando los fármacos alcanzan un equilibrio dinámico en el cuerpo. De acuerdo con la concentración plasmática (c), se estima un volumen que la cantidad total (A) de compuestos administrados tiene que ocupar, es decir, $Vd = A/c$ (unidad: ml o ml/kg (peso corporal)). Cuando más pequeño es el Vd, más rápida es la excreción y más corto es el tiempo de residencia; por el contrario, cuanto mayor es el Vd, más lenta es la excreción y más largo es el tiempo de residencia. Vd es un volumen teórico, no un volumen específicamente fisiológico en el cuerpo. Sin embargo, Vd puede reflejar el grado de distribución de los fármacos o el grado de unión con macromoléculas en los tejidos.

35 Las formas de realización que se han mencionado anteriormente son simplemente varias implementaciones de la presente invención. Aunque estas formas de realización se han descrito específicamente y en detalle, estas formas de realización no se considerarán como limitación alguna a la presente patente. Ha de apreciarse que, los expertos en la materia pueden hacer diversas variaciones y mejoras sin apartarse del concepto de la presente invención, y estas variaciones y mejoras están dentro del alcance de protección de la presente invención. Por lo tanto, el alcance de protección de la presente invención está sujeto a las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de benzopirano deuterado de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

en el que X es O

R es carboxilo;

10

R₁ es trifluorometilo; y

R₂ es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en deuterometilo, deuterio-etilo, trifluorometoxi, cloro, bromo y yodo, siendo por lo menos un R₂ deuterio-metilo o deuterio-etilo.

15

2. Compuesto de benzopirano deuterado o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, caracterizado por que el compuesto se selecciona de entre:

20

ácido 6-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico;

ácido 8-(etil-D5)-6-(trifluorometoxi)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico;

25

ácido 6-cloro-5,7-(dimetil-D6)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico;

ácido 6-bromo-5,7-(dimetil-D6)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico;

30

ácido 6-cloro-8-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico;

ácido 6-bromo-8-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico;

ácido 8-cloro-6-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico; y

35

ácido 6,8-dibromo-5,7-(dimetil-D6)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico.

3. Compuesto de benzopirano deuterado o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 2, caracterizado por que el compuesto es ácido 6-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico o una sal del mismo.

40

4. Compuesto de benzopirano deuterado o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 2, caracterizado por que el compuesto es ácido 8-(etil-D5)-6-(trifluorometoxi)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico o una sal del mismo.

45

5. Compuesto de benzopirano deuterado o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 2, caracterizado por que el compuesto es ácido 6-cloro-5,7-(dimetil-D6)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico o una sal del mismo.

50

6. Compuesto de benzopirano deuterado o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 2, caracterizado por que el compuesto es ácido 6-bromo-5,7-(dimetil-D6)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico o una sal del mismo.

55

7. Compuesto de benzopirano deuterado o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 2, caracterizado por que el compuesto es ácido 6-cloro-8-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico o una sal del mismo.

60

8. Compuesto de benzopirano deuterado o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 2, caracterizado por que el compuesto es ácido 6-bromo-8-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico.

9. Compuesto de benzopirano deuterado o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 2, caracterizado por que el compuesto es ácido 8-cloro-6-(metil-D3)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromen-3-carboxílico o una sal del mismo.

10. Compuesto de benzopirano deuterado o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 2,

caracterizado por que el compuesto es ácido 6,8-dibromo-5,7-(dimetil-D6)-2-(trifluorometil)-2H-cromen-3-carboxílico o una sal del mismo.

- 5 11. Compuesto de benzopirano deuterado o sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su utilización en la preparación de fármacos antiinflamatorios y analgésicos o la preparación de fármacos para prevenir o tratar tumores.
- 10 12. Compuesto de benzopirano deuterado o sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su utilización en el tratamiento de la inflamación, caracterizada por artritis reumatoide, artritis gotosa, osteoartritis y raquitismo; o por uno de entre lupus eritematoso sistémico, psoriasis, eccema, inflamación de la piel e inflamación posparto, enfermedad intestinal, gastritis, síndrome del intestino irritable, dolor de cabeza, exarteritis, tiroiditis, anemia aplásica, retinitis, conjuntivitis, retinopatía, uveítis, hemeralopía, lesión tislular ocular aguda, infección vírica y fibrosis quística, rinitis alérgica, dolor posparto, dolor dental, dolor muscular, dolor por cáncer, aneurisma, inflamación de placas coronarias, inflamación causada por bacterias, inflamación causada por virus, inflamación causada por cirugía, hiperplasia vascular ocular, hiperplasia vascular retiniana, y úlcera gástrica.
- 15 13. Compuesto de benzopirano deuterado o sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su utilización en el tratamiento de tumores, caracterizado por que el tumor es uno de entre hemangioma, endometriosis, tumor estromal gastrointestinal, linfoma histiocítico, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células escamosas, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de piel, carcinoma de células escamosas, carcinoma nasofaríngeo y leucemia.
- 20 14. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de benzopirano deuterado o sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25