



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 270 984**

(51) Int. Cl.:

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/453 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **01909906 .8**

(86) Fecha de presentación : **27.02.2001**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1261603**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **04.12.2002**

(54) Título: **Derivados de flavonas, su procedimiento de preparación, su aplicación como medicamentos.**

(30) Prioridad: **29.02.2000 FR 00 02528**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

(73) Titular/es: **Aventis Pharma S.A.**
20, avenue Raymond Aron
92160 Antony, FR

(72) Inventor/es: **Haesslein, Jean-Luc;**
Lefrancois, Dominique;
Uridat, Eric y
Zhang, Jidong

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de flavonas, su procedimiento de preparación, su aplicación como medicamentos.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de flavonas, su procedimiento de preparación, nuevo método de desprotección de éteres metílicos, nuevos intermediarios obtenidos, su aplicación como medicamentos, las composiciones farmacéuticas que las incluyen y la nueva utilización de tales derivados de flavonas. La invención tiene así por objeto nuevos derivados de flavonas que poseen propiedades anti-proliferadoras y, particularmente, derivados de flavonas dotados de un efecto inhibidor con respecto a proteínas quinasas ciclina-dependientes, es decir "cdk" en abreviado, que se utilizarán en lo que sigue del texto. El estudio de los mecanismos moleculares que controlan el ciclo celular ha permitido poner de manifiesto la función reguladora de las cdk así definidas. Las cdk son proteínas constituidas por al menos dos subunidades, una subunidad catalítica (de la que la cdk2 es el prototipo) y una subunidad reguladora (ciclina). Se conoce así un cierto número de cdk. Las cdk forman por tanto complejos proteicos de los que cada uno está implicado en una fase del ciclo celular. Numerosos documentos de la bibliografía describen la existencia y la función de las cdk, como ejemplo, se puede citar en particular el documento WO 97/20842.

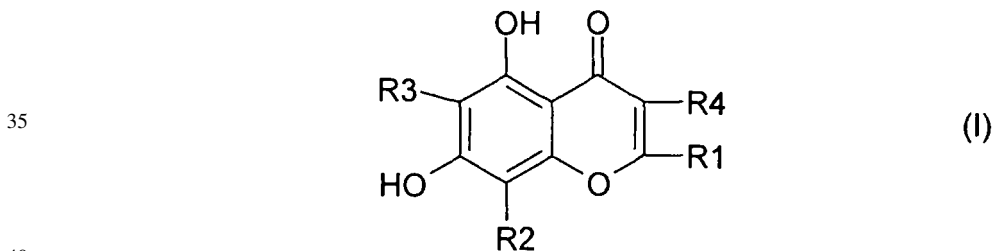
El documento EP-A-0 366 061 describe derivados de 4H-1-benzopiran-4-ona utilizables para el tratamiento de tumores.

El documento de H.H. SEDLACEK *et al.*: "FLAVOPIRIDOL" INTERNAT. JOURNAL OF ONCOLOGY, vol. 9, 1996, páginas 1143-68 describe el flavopiridol como nuevo inhibidor de quinasa para el tratamiento de tumores.

El documento EP-A-0 241 003 describe derivados de 4H-1-benzopiran-4-ona como analgésicos, inmunosupresores y antialérgicos.

Se han descrito diversos inhibidores de quinasas como la butirolactona, flavopiridol y 2-(2-hidroxietilamino)-6-bencilamino-9-metilpurina, denominada olomucina.

La presente invención tiene así por objeto productos de fórmula (I):



en la cual

R2 y R3 son tales que uno representa un átomo de hidrógeno y el otro representa un radical piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o varios radicales hidroxilo y alquilo, pudiendo adoptar alternativamente R2 y R3 los mismos valores para proporcionar los isómeros correspondientes;

R4 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o fenilo opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos de halógeno,

R1 representa un radical fenilo, opcionalmente sustituido con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno; radical ciclohexilo, ciano; nitro; hidroxilo, carboxi libre, salificado o esterificado, tetrazolilo, -NH₂, -NH (alquilo), -N(alquilo)(alquilo); SO₂-NH-CO-NHR₅, en el que R₅ representa un radical alquilo o fenilo; fenilo; alquilo, alcoxi o fenoxi, CF₃; OCF₃; pirazolinilo el mismo opcionalmente sustituido con uno o varios radicales escogidos entre radicales alquilo y átomos de halógeno, entendiéndose que en los radicales anteriores, los radicales alquilo y alcoxi son lineales o ramificados e incluyen como máximo 4 átomos de carbono,

Caracterizado por que estos productos de fórmula (I) son los siguientes:

- trifluoroacetato de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona
- trifluoroacetato de 2-(4-ciclohexilfenil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona
- trifluoroacetato de 4-[5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-oxo-4H-benzopiran-2-il]-benzonitrilo

ES 2 270 984 T3

- trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-4H-benzopiran-4-ona
- trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[3-(fenoxi)-fenil]-4H-benzopiran-4-ona
- trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-6-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[3-(fenoxi)-fenil]-4H-benzopiran-4-ona
- 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-(3-nitrofenil)-4H-benzopiran-4-ona
- trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-2-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona
- trifluoroacetato del ácido 4-[8-[(3S,4R)-3-acetiloxi-1-metil-4-piperidinil]-5,7-dihidroxi-4-oxo-4H-benzopiran-2-il]-2,5-dicloro-benzoico
- hidrocloreto de 2,5-dicloro-4-[5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-oxo-4H-benzopiran-2-il]-benzoato de metilo
- trifluoroacetato de 2-[4-(dietilamino)-fenil]-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona
- trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[3-(trifluorometoxi)-fenil]-4H-benzopiran-4-ona
- trifluoroacetato de 2-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona
- trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[4-(trifluorometoxi)-fenil]-4H-benzopiran-4-ona
- trifluoroacetato del ácido 4-[5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-oxo-4H-benzopiran-2-il]-benzoico
- trifluoroacetato de 2-(3-[(4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-fenil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona
- trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-2-[3-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-fenil]-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona
- trifluoroacetato de 2-[2,5-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona
- trifluoroacetato de 2-(2-clorofenil)-5,7-dihidroxi-6-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereómeras, así como las sales por adición de ácidos minerales y orgánicos o de bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

En los productos de fórmula (I) y en lo que sigue:

- el término radical alquilo lineal o ramificado indica los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo e igualmente heptilo, octilo, nonilo y decilo así como sus isómeros de posición lineales o ramificados,

- el término radical alcoxi lineal o ramificado indica los radicales metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi lineal, secundario o terciario, pentoxi o hexoxi así como sus isómeros de posición lineales o ramificados.

- el término átomo de halógeno indica los átomos de cloro, bromo, yodo o flúor y, preferentemente, el átomo de cloro, bromo o flúor,

- los términos NH(alk) y NH(alk)(alk) indican un radical amino sustituido respectivamente con uno o dos radicales alquilo, siendo tales radicales alquilo lineales o ramificados e incluyendo preferentemente como máximo 4 átomos de carbono,

ES 2 270 984 T3

- el término acilamino indica los radicales $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(alk)$ y $-C(O)-N(alk)(alk)$: en estos radicales, $NH(alk)$ y $N(alk)(alk)$ tienen los significados anteriormente indicados,

El o los radicales carboxi de los productos de fórmula (I) pueden estar salificados o esterificados por grupos diversos conocidos por un experto en la técnica, entre los que se pueden citar, por ejemplo:

- entre los compuestos de salificación, bases minerales tales como, por ejemplo, un equivalente de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o amonio o bases orgánicas tales como, por ejemplo, metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-dimetiletanolamina, tris(hidroximetil)amino-metano, etanolamina, piridina, picolina, dicitclohexilamina, morfolina, bencilamina, procaína, lisina, arginina, histidina, N-metil-glucamina,

- entre los compuestos de esterificación, los radicales alquilo para formar grupos alcoxi-carbonilo tales como, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo o benciloxycarbonilo, pudiendo estar sustituidos estos radicales alquilo con radicales escogidos, por ejemplo, entre átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquiltio, amino o arilo como, por ejemplo, en los grupos clorometilo, hidroxipropilo, metoximetilo, propioniloximetilo, metiltiometilo, dimetilaminoetilo, bencilo o fenetilo.

Las sales por adición de ácidos minerales u orgánicos de los productos de fórmula (I) pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, acético, trifluoroacético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, ascórbico, ácidos alquilmonosulfónicos tales como, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico, ácidos alquildisulfónicos tales como, por ejemplo, ácido metanodisulfónico, ácido alfa,beta-etanodisulfónico, ácidos arilmonosulfónicos tales como ácido bencenosulfónico y ácidos arildisulfónicos.

Se puede recordar que la estereoisomería puede ser definida en su sentido amplio como la isomería de los compuestos que tienen las mismas fórmulas desarrolladas, pero en la que los diferentes grupos están dispuestos de forma diferente en el espacio, tales como particularmente en los ciclohexanos monosustituidos, cuyo sustituyente puede estar en la posición axial o ecuatorial, y las diferentes conformaciones rotacionales posibles de los derivados de etano. No obstante, existe otro tipo de estereoisomería, debida a las configuraciones espaciales diferentes de los sustituyentes fijados, ya sea sobre enlaces dobles, ya sea sobre ciclos, que se denomina a menudo isomería geométrica o isomería cis-trans. El término estereoisómeros se utiliza en la presente solicitud en su sentido más amplio y se refiere, por tanto, al conjunto de estos compuestos indicados con anterioridad.

La presente invención tiene más particularmente por objeto productos de fórmula (I) tal como se definió con anterioridad en la que R1 tiene el significado indicado anteriormente, R2 y R3 son tales que uno representa un átomo de hidrógeno y el otro representa un radical piperidinilo opcionalmente sustituido con un radical hidroxilo sobre un eslabón carbonado y un radical alquilo sobre el átomo de nitrógeno y R4 representa un átomo de hidrógeno,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas enantiómeras y diastereoisómeras, así como sus sales por adición de ácidos minerales y orgánicos o de bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene todavía más particularmente por objeto productos de fórmula (I) tal como se definió con anterioridad, que responden a las fórmulas siguientes:

- trifluoroacetato de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

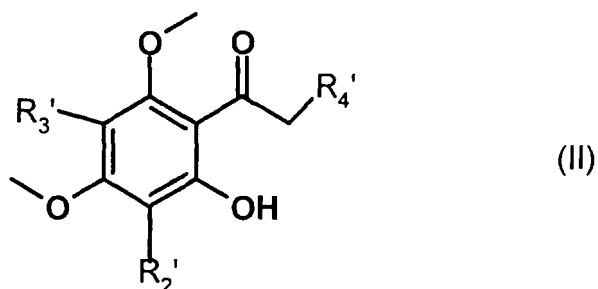
- trifluoroacetato de 2-(2,5-dicloro-3-tienil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

- trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-(5-metil-3-isoxazolil)-4H-benzopiran-4-ona

- trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[5-(trifluorometil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il]-4H-benzopiran-4-ona

- trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-6-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[3-(fenoxi)-fenil]-4H-benzopiran-4-ona.

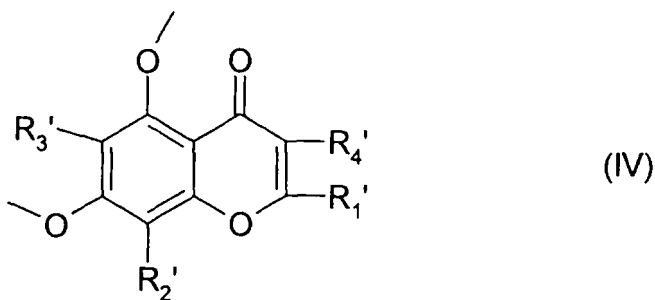
La presente invención tiene todavía pro objeto un procedimiento de preparación de productos de fórmula (I), tal como se definió con anterioridad, caracterizados porque se somete el compuesto de fórmula (II):



en la que R_2' , R_3' y R_4' tienen los significados indicados con anterioridad respectivamente para R_2 , R_3 y R_4 , en los cuales las funciones reactivas opcionales están opcionalmente protegidas con grupos protectores, a una reacción con un compuesto de fórmula (III):

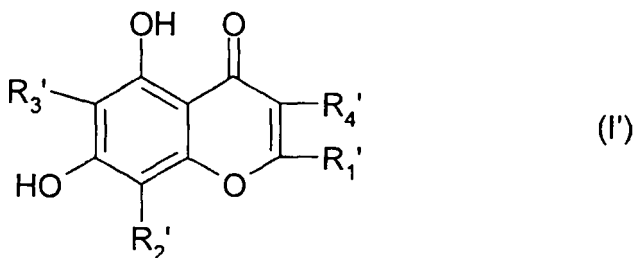


en la que R_1' tiene el significado indicado con anterioridad para R_1 , en la que las opcionales funciones reactivas están opcionalmente protegidas con grupos protectores y X representa un átomo de halógeno o un radical alcoxi que incluye como máximo 6 átomos de carbono, para obtener el producto de fórmula (IV):



en la que R_1' , R_2' , R_3' y R_4' tienen los significados indicados con anterioridad,

producto de fórmula (IV) que se somete a una reacción de desprotección de los radicales hidroxilo, para obtener un producto de fórmula (I')



en la que R_1' , R_2' , R_3' y R_4' tienen los significados indicados con anterioridad,

productos de fórmula (I') que pueden ser productos de la fórmula (I) y que, para obtener los productos de fórmula (I) u otros, se pueden someter, si se desea y si es necesario, a una o varias de las reacciones de transformación siguientes, en un orden cualquiera:

- a) una reacción de esterificación de la función ácida,
- b) una reacción de saponificación de la función éster en función ácida,
- c) una reacción de oxidación del grupo alquiltio en el correspondiente sulfóxido o sulfona,
- d) una reacción de transformación de la función cetona en función oxima,

e) una reacción de reducción de la función carboxi libre o esterificada en función alcohol,

f) una reacción de transformación de la función alcoxi en función hidroxilo o incluso de la función hidroxilo en función alcoxi,

g) una reacción de oxidación de la función alcohol en función aldehído, ácido o cetona,

h) una reacción de transformación del radical nitrilo en tetrazolilo,

i) una reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden portar las funciones reactivas protegidas,

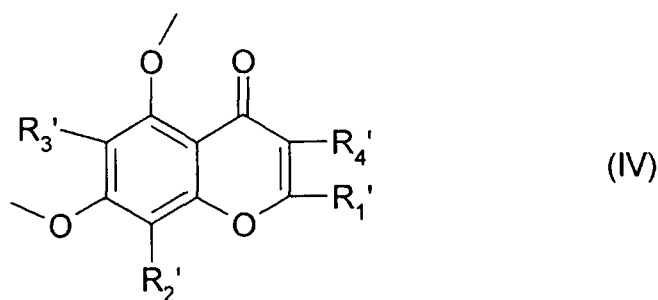
j) una reacción de salificación por un ácido mineral u orgánico o por una base, para obtener la sal correspondiente,

k) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas en productos desdoblados,

estando dichos productos de fórmula (I) así obtenidos en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

Se puede apreciar que tales reacciones de transformación de sustituyentes en otros sustituyentes se pueden efectuar igualmente sobre los productos de partida, así como sobre los intermedios tales como los definidos con anterioridad, antes de proseguir la síntesis según las reacciones indicadas en el procedimiento anteriormente descrito.

La presente invención tiene particularmente por objeto un procedimiento de desprotección de las funciones hidroxilo de un producto de fórmula (IV) tal como se define a continuación:



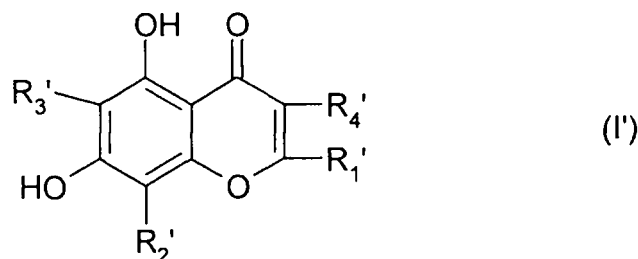
en la que R_1' , R_2' , R_3' y R_4' tienen los significados anteriormente indicados,

caracterizado porque se somete el producto de fórmula (IV) ya sea a la acción de ácido yodhídrico soportado por una resina en un disolvente polar anhidro,

ya sea a la acción de una sal de ácido yodhídrico tal como HI-Py en un disolvente polar anhidro,

ya sea a la acción de ácido yodhídrico concentrado,

para obtener un producto de fórmula (I'):



en la que R_1' , R_2' , R_3' y R_4' tienen los significados indicados con anterioridad,

productos de fórmula (I') que pueden ser productos de fórmula (I) y que, para obtener otros productos de fórmula (I), pueden ser sometidos, si se desea y es necesario, a una o varias de las reacciones de transformaciones siguientes, en un orden cualquiera:

a) una reacción de esterificación de la función ácida,

ES 2 270 984 T3

b) una reacción de saponificación de la función éster en función ácida,

c) una reacción de oxidación del grupo alquiltio en el correspondiente sulfóxido o sulfona,

5 d) una reacción de transformación de la función cetona en función oxima,

e) una reacción de reducción de la función carboxi libre o esterificada en función alcohol,

10 f) una reacción de transformación de la función alcoxi en función hidroxilo o incluso de la función hidroxilo en función alcoxi,

g) una reacción de oxidación de la función alcohol en función aldehído, ácido o cetona,

15 h) una reacción de transformación del radical nitrilo en tetrazolilo,

i) una reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden portar las funciones reactivas protegidas,

j) una reacción de salificación por un ácido mineral u orgánico o por una base, para obtener la sal correspondiente,

20 k) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas en productos desdoblados,

estando dichos productos de fórmula (I) así obtenidos en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

25 En el procedimiento anteriormente indicado, se somete el producto de fórmula (IV) a la acción de ácido yodhídrico soportado por una resina tal como, por ejemplo, la Reillex-piridina[®]-402 polímera (poli-4-vinilpiridina) o incluso poli-2-vinilpiridina.

30 En las condiciones preferentes de realización de la invención, el procedimiento anteriormente descrito se puede realizar como se indicó sobre el esquema de la figura 1 descrita con posterioridad: tal procedimiento se puede realizar así de la forma siguiente: la reacción del producto de fórmula (II) con un producto de fórmula (III) para proporcionar un producto de fórmula (IV) se puede realizar particularmente según cuatro métodos diferentes denominados A1, B1, C1 y D1:

35 Los tres primeros utilizan el producto de fórmula (III) en la que X representa un radical alcoxi y se puede realizar de la forma siguiente:

40 para A1 el producto de fórmula (II) se somete primeramente 1) a la acción de K⁺OtBu (terc-butilato de potasio) en un disolvente tal como DMF, seguidamente 2) a la acción del compuesto de fórmula (III) y finalmente 3) a la acción de ácido clorhídrico concentrado; para B1 el producto de fórmula (II) se somete primeramente 1) a la acción de una base tal como hidruro de sodio NaH en un disolvente tal como DMSO o DMF, seguidamente 2) a la acción del compuesto de fórmula (III) y finalmente 3) a la acción de ácido clorhídrico concentrado;

45 para C1 el producto de fórmula (II) se somete primeramente 1) a la acción de una base tal como hidruro de sodio NaH en un disolvente tal como THF y en presencia de etanol en cantidad catalítica (2 gotas) y éter de corona-dibenzo-18-C-6-, seguidamente 2) a la acción del compuesto de fórmula (III) y finalmente 3) a la acción de ácido clorhídrico concentrado.

50 El cuarto método D1 utiliza el producto de fórmula (III) en la que X representa un átomo de halógeno y se puede realizar de la forma siguiente:

55 el producto de fórmula (II) 1) se somete en primer lugar a la acción de una base tal como hidruro de sodio NaH en un disolvente tal como THF o incluso DMF, seguidamente 2) a la acción del compuesto de fórmula (III) en la que X representa un átomo de halógeno, seguidamente 3) nuevamente a la acción de una base tal como hidruro de sodio NaH en un disolvente tal como THF o incluso DMF y finalmente 4) a la acción de ácido clorhídrico concentrado en ácido acético (en una proporción 1:10).

60 El producto de fórmula (IV) así obtenido puede ser sometido a una reacción de desprotección de los radicales hidroxilo para proporcionar un producto de fórmula (I'), particularmente según tres métodos diferentes denominados A2, B2 y C2:

- para A2 el producto de fórmula (IV) es sometido a la acción de ácido yodhídrico concentrado a 130°C durante una hora,

65 - para B2 el producto de fórmula (IV) es sometido a 130°C, en un disolvente tal como DMF o incluso DMA, durante 12 a 48 horas, a la acción de ácido yodhídrico soportado por una resina, por ejemplo la resina Reillex-piridina[®]-402, preparada como se indica en la parte experimental,

ES 2 270 984 T3

- para C2, el producto de fórmula (IV) es sometido a la acción de una sal de ácido yodhídrico tal como HI-Py (hidroyoduro de piridina) a 130°C en un disolvente tal como DMA o DMF durante 3 a 12 horas.

5 Los productos de fórmula (IV) pueden constituir así productos de fórmula (I) en la que las dos funciones hidroxilo están protegidas y que proporcionan, por tanto, después de una reacción según A2, B2 o C2, un producto de fórmula (I) tal como se definió con anterioridad.

10 Los productos de fórmula (IV) pueden constituir igualmente productos de fórmula (I) en la que las dos funciones hidroxilo están protegidas, pero igualmente otras funciones opcionalmente reactivas pueden estar protegidas: los productos de fórmula (IV), después de una desprotección de los radicales hidroxilo tras una reacción según A2, B2 o C2, pueden constituir entonces productos de fórmula (I') en la que las funciones opcionalmente reactivas pueden estar protegidas.

15 Según los valores de R₁', R₂', R₃' y R₄', los productos de fórmula (I') constituyen o no productos de fórmula (I), y pueden proporcionar productos de fórmula (I), o pueden ser transformados en otros productos de fórmula (I) siendo sometidos a una o varias de las reacciones a) a k) indicadas con anterioridad.

20 Así, las diversas funciones reactivas que pueden portar ciertos compuestos de las reacciones definidas con anterioridad pueden estar protegidas, si es necesario: se trata, por ejemplo, de los radicales hidroxilo, azilo, carboxi libre o incluso amino y monoalquilamino, que pueden estar protegidos por grupos protectores apropiados.

Se puede citar la siguiente lista, no exhaustiva, de ejemplos de protección de funciones reactivas:

25 - los grupos hidroxilo pueden estar protegidos, por ejemplo, por radicales alquilo tales como terc-butilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, metoximetilo, tetrahidropiraniolo, bencilo o acetilo,

- los grupos amino pueden estar protegidos, por ejemplo, por radicales acetilo, tritilo, bencilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, ftalimido u otros radicales conocidos en la química de los péptidos,

30 - los grupos acilo tal como el grupo formilo pueden estar protegidos, por ejemplo, en forma de cetales o tiocetales cíclicos o no cíclicos tales como dimetil- o dietil-cetal o etileno-dioxiacetal, o dietiltiocetal o etileno-ditiocetal,

35 - las funciones ácidas de los productos descritos con anterioridad pueden estar amidificadas, si se desea, por una amina primaria o secundaria, por ejemplo, cloruro de metileno, en presencia, por ejemplo, de hidrocloreto de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida a temperatura ambiente,

- las funciones ácidas pueden estar protegidas, por ejemplo, en forma de ésteres formados con ésteres fácilmente escindibles tales como ésteres bencílicos o terc-butilílicos, o ésteres conocidos en la química de los péptidos.

40 Las reacciones a la que pueden estar sometidos los productos de fórmulas (IV) y (I) tal como se definieron con anterioridad, si se desea o es necesario, se pueden realizar, por ejemplo, como se indica a continuación.

45 a) Los productos anteriormente descritos, si se desea, pueden ser objeto, sobre las eventuales funciones carboxi, de reacciones de esterificación que se pueden realizar según los métodos habituales conocidos por un experto en la técnica.

50 b) Las eventuales transformaciones de las funciones éster en función ácida de los productos anteriormente descritos se pueden realizar, si se desea, en las condiciones habituales conocidas por un experto en la técnica, particularmente por hidrólisis ácida o alcalina, por ejemplo, mediante sosa o potasa en un medio alcohólico tal como, por ejemplo, en metanol o incluso por ácido clorhídrico o sulfúrico.

55 c) Los eventuales grupos alquiltio de los productos anteriormente descritos pueden ser transformados, si se desea, en las funciones sulfóxido o sulfona correspondientes en las condiciones habituales conocidas por un experto en la técnica tales como, por ejemplo, mediante perácidos como, por ejemplo, ácido peracético o ácido metacloroperbenzoico o incluso por ozono, oxono, peryodato de sodio en un disolvente tal como, por ejemplo, cloruro de metileno o dioxano a temperatura ambiente.

60 La obtención de la función sulfóxido puede estar favorecida por una mezcla equimolar del producto que incluye un grupo alquiltio y el reactivo, tal como particularmente un perácido. La obtención de la función sulfona puede estar favorecida por una mezcla del producto que incluye el grupo alquiltio con un exceso de reactivo tal como, particularmente, un perácido.

65 d) La reacción de transformación de una función cetona en oxima se puede realizar en las condiciones habituales conocidas por un experto en la técnica tales como, particularmente, una acción en presencia de una hidroxilamina opcionalmente sustituida en O en un alcohol tal como, por ejemplo, etanol, a temperatura ambiente o calentando.

e) Las eventuales funciones carboxi libre o esterificado de los productos anteriormente descritos pueden ser reducidas, si se desea, a la función alcohol por métodos conocidos por un experto en la técnica; las eventuales funciones

carboxi esterificado pueden ser reducidas, si se desea, a la función alcohol por métodos conocidos por un experto en la técnica y, particularmente, mediante hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como, por ejemplo, tetrahydrofurano incluso dioxano o éter etílico. Las eventuales funciones carboxi libre de los productos anteriormente descritos pueden ser reducidas, si se desea, a la función alcohol, particularmente, mediante hidruro de boro.

f) Las eventuales funciones alcoxi tales como particularmente metoxi de los productos anteriormente descritos pueden ser transformadas, si se desea, en la función hidroxilo en las condiciones habituales conocidas por un experto en la técnica y, particularmente, según las condiciones descritas con posterioridad en la parte experimental.

g) Las eventuales funciones alcohol de los productos anteriormente descritos pueden ser transformadas, si se desea, en la función aldehído o ácido mediante oxidación en las condiciones habituales conocidas por un experto en la técnica tales como, por ejemplo, mediante la acción de óxido de manganeso, para obtener aldehídos o por medio del reactivo de Jones para acceder a los ácidos.

h) Las eventuales funciones nitrilo de los productos anteriormente descritos pueden ser transformadas, si se desea, en tetrazolilo en las condiciones habituales conocidas por un experto en la técnica tales como, por ejemplo, por cicloadición de un nitruro metálico tal como, por ejemplo, nitruro de sodio o nitruro de trietil-estaño sobre la función nitrilo, como se indica en el método descrito en el artículo de referencia que sigue:

J. Organometallic Chemistry., 33, 337 (1971) Kozima S. & Coll. Se puede apreciar que la reacción de transformación de un carbamato en urea y, particularmente de un sulfonilcarbamato en sulfonil-urea se puede realizar, por ejemplo, a reflujo en un disolvente como, por ejemplo, tolueno en presencia de la amina adecuada. Debe entenderse que las reacciones anteriormente descritas se pueden efectuar como se indica o incluso, en su caso, según otros métodos habituales conocidos por un experto en la técnica.

i) La eliminación de los grupos protectores tales como, por ejemplo, los anteriormente indicados, se puede efectuar en las condiciones habituales conocidas por un experto en la técnica, particularmente, mediante una hidrólisis ácida efectuada con un ácido tal como ácido clorhídrico, benceno-sulfónico o para-tolueno-sulfónico, fórmico o trifluoroacético o incluso mediante una hidrogenación catalítica.

El grupo ftalimido puede ser eliminado mediante una hidrazina. Se encontrará una lista de los diferentes grupos protectores utilizables, por ejemplo, en la patente BF 2.499.995.

j) Los productos anteriormente descritos, si se desea, pueden ser objeto de reacciones de salificación, por ejemplo, mediante un ácido mineral u orgánico o mediante una base mineral u orgánica según los métodos habituales conocidos por un experto en la técnica.

k) Las eventuales formas ópticamente activas de los productos anteriormente descritos se pueden preparar mediante desdoblamiento de las mezclas racémicas según los métodos habituales conocidos por un experto en la técnica.

Se proporcionan ilustraciones de tales reacciones anteriormente definidas en la preparación de los ejemplos descritos con posterioridad. Los productos de fórmula (I) tales como los anteriormente definidos, así como sus sales por adición de ácidos, presentan interesantes propiedades farmacológicas.

Los productos de la presente invención tales como los definidos con anterioridad poseen propiedades inhibitoras de quinasas de una gran selectividad.

Las cdk desempeñan una función central en el inicio, desarrollo y consecución de los acontecimientos del ciclo celular y así, las moléculas inhibitoras de cdk son susceptibles de limitar las proliferaciones celulares no deseadas tales como las observadas en cánceres, psoriasis, crecimiento de hongos, parásitos (animales, protistas); tales moléculas inhibitoras de cdk son así igualmente susceptibles de intervenir en la regulación de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer.

Las quinasas particularmente sensibles a los efectos inhibidores de los derivados de la presente invención son particularmente cdk1, cdk2, cdk4, cdk5 y cdk7.

Los productos de la presente invención, por tanto, están dotados de propiedades antimitóticas.

Los productos de la presente invención poseen, además de sus propiedades inhibitoras específicas de quinasas, efectos celulares interesantes tales como propiedades antiproliferadoras y, particularmente, efectos sobre la apoptosis. Se sabe por trabajos descritos en la bibliografía, tales como en el documento WO 97/20842, que existen relaciones entre el ciclo celular y la apoptosis. Entre las vías que conducen a la apoptosis, algunas son dependiente de las quinasas.

Los productos de la presente invención son particularmente útiles para la terapia de tumores.

Los productos de la invención pueden aumentar así igualmente los efectos terapéuticos de agentes antitumorales actualmente utilizados.

Los productos de fórmula (I) de la presente invención poseen por tanto muy en particular propiedades antimitóticas y anti-neurodegenerativas.

Estas propiedades justifican su aplicación en el campo terapéutico y la invención tiene particularmente por objeto, a modo de medicamentos, los productos de fórmula (I) tales como se definieron anteriormente, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales por adición de ácidos minerales y orgánicos o de bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dicho productos de fórmula (I).

La invención tiene así más particularmente por objeto, a modo de medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se definió con anterioridad, así como las sales por adición de ácidos minerales y orgánicos o de bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

La invención tiene muy particularmente por objeto, como medicamentos, los productos descritos a continuación en los ejemplos y, particularmente, los productos de fórmula (I) tales como se definen con anterioridad, que responden a las fórmulas siguientes:

- trifluoroacetato de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

- trifluoroacetato de 2-(2,5-dicloro-3-tienil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

- trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-(5-metil-3-isoxazolil)-4H-benzopiran-4-ona

- trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[5-(trifluorometil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il]-4H-benzopiran-4-ona

- trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-6-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[3-(fenoxi)-fenil]-4H-benzopiran-4-ona,

así como las sales por adición de ácidos minerales y orgánicos o de bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

Los medicamentos objeto de la invención encuentran su empleo como antimitóticos en la quimioterapia de cánceres o incluso en el tratamiento de psoriasis, parasitosis tales como las debidas a protistas o a hongos o incluso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o en el tratamiento de la apoptosis neuronal. La invención se extiende a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los medicamentos como se definieron con anterioridad.

Tales composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir igualmente, en su caso, principios activos de otros medicamentos antimitóticos tales como, particularmente, los basados en taxol, cis-platino, agentes intercalantes de ADN y otros.

Estas composiciones farmacéuticas pueden ser administradas por vía bucal, por vía parenteral o por vía local en aplicación tópica sobre la piel y las mucosas o por inyección por vía intravenosa o intramuscular.

Estas composiciones pueden ser sólidas o líquidas y presentarse en todas las formas farmacéuticas actualmente utilizadas en medicina humana como, por ejemplo, comprimidos simples o en grageas, píldoras, tabletas, cápsulas, gotas, granulados, preparaciones inyectables, pomadas, cremas o geles; se preparan según los métodos habituales. El principio activo puede ser incorporado a excipientes habitualmente empleados en estas composiciones farmacéuticas tales como talco, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no acuosos, materias grasas de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes dispersantes o emulsionantes o conservantes.

La posología habitual, variable según el producto utilizado, el sujeto tratado y la infección de que se trate puede ser, por ejemplo, de 0,05 a 5 g por día para un adulto, preferentemente de 0,1 a 2 g por día.

Entre los productos de partida de fórmula (III), algunos son conocidos y pueden ser obtenidos en el comercio o pueden ser preparados según métodos habituales conocidos por un experto en la técnica.

Algunos productos de partida de fórmula (II) pueden ser preparados como se indica en la solicitud de patente número FR9807677; se puede citar particularmente el producto de partida de fórmula (II) en la que R3 y R4 representan los dos átomos de hidrógeno y R2 representa el radical piperidinilo sustituido con un radical hidroxilo en un eslabón carbonado y metilo en el átomo de nitrógeno. Tal producto es particularmente 1-[2-hidroxi-4,6-dimetoxi-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-fenil]-etanona denominado igualmente (-)-cis-acetoflocino-piperidinol o incluso acetoflocinopiperidol, preparado como se indica en la solicitud de patente número FR9807677.

ES 2 270 984 T3

Entre los productos de partida de fórmula (III), algunos son conocidos y pueden ser obtenidos en el comercio o pueden ser preparados según métodos habituales conocidos por un experto en la técnica.

Entre los productos de partida comerciales de fórmula (III) en la que X representa el radical alcoxi, se pueden citar, por ejemplo, los productos de fórmula (III) siguientes:

- 2-cloro-4-fluorobenzoato de metilo,
- 2,5-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de metilo,
- 2,5-diclorotereftalato de dimetilo,
- 2,5-dimetilfuran-3-carboxilato de metilo.

Entre los productos de partida comerciales de fórmula (III) en la que X representa un átomo de halógeno se pueden citar, por ejemplo, los productos de fórmula (III) siguientes:

- cloruro de 3-(trifluorometoxi)benzoilo,
- cloruro de 3-(trifluorometil)-4-(fluoro)benzoilo.

Se pueden preparar incluso en particular ciertos productos de partida a partir de productos disponibles en el comercio, por ejemplo, sometiéndolos a una o varias de las reacciones descritas con anterioridad en los apartados a) a k), realizadas en las condiciones igualmente descritas con anterioridad.

La parte experimental posterior proporciona ejemplos de tales productos de partida.

La presente invención tiene finalmente por objeto, como productos industriales nuevos, productos de fórmula (IV) tales como los definidos con anterioridad.

La invención tiene así particularmente por objeto composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, uno al menos de los medicamentos que se definieron con anterioridad.

La invención tiene muy particularmente por objeto composiciones farmacéuticas tales como las definidas con anterioridad, caracterizadas porque son utilizadas como medicamentos antimitóticos, en particular para la quimioterapia de cánceres o incluso para el tratamiento de psoriasis, de parasitosis tales como las debidas a hongos o a protistas o de la enfermedad de Alzheimer.

La invención tiene igualmente de forma muy particular por objeto composiciones farmacéuticas tales como las definidas con anterioridad, caracterizadas porque son utilizadas como medicamentos antineurodegenerativos, particularmente anti-apoptosis neuronal.

La presente invención tiene particularmente por objeto la utilización de productos de fórmula (I) tal como se definió con anterioridad para la preparación de medicamentos destinados a la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas a una desregulación de la secreción y/o de la actividad de proteínas tirosinas quinasas. La invención tiene particularmente por objeto la utilización de los productos de fórmula (I) tal como se definió con anterioridad para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres, al tratamiento de psoriasis, de parasitosis tales como las debidas a hongos o a protistas, al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o al tratamiento de afecciones neurodegenerativas, particularmente la apoptosis neuronal.

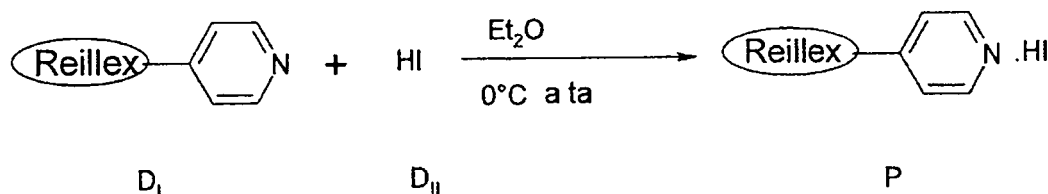
Los ejemplos siguientes ilustran la invención, sin no obstante limitarla.

1) Preparación del reactivo de hidroyoduro de piridina (Py-HI)

Se introducen a temperatura ambiente 500 cm³ de éter etílico anhidro, 10 cm³ de piridina (m=79,10) (d=0,978, 123,6 mmol, 1,2 eq), 13,5 cm³ de HI (ácido yodhídrico) (57%) (M=127,91) (d=1,7, 102,3 mmol) gota a gota.

Al final de la introducción del HI, se elimina la fase etérea por trasvase, se aclara el precipitado pastoso con éter y seguidamente se recrystaliza en 30 ml de EtOH absoluto a reflujo. Después de filtrar y secar bajo vacío, se obtiene el producto esperado en forma de cristales blancos. Peso: 16,87 g.

2) Preparación del reactivo Reillex-Py-HI



Los compuestos utilizados son DI y DII definidos como sigue:

DI: polímero Reillex TM 402 reticulado con 2% de DVB-4-piridina (~ 7 mmol/g).

DII: ácido yodhídrico HI (57%) de 1,70 (~ 7,6 M).

En 350 ml de éter Et₂O que contiene 10 g (~ 70 mmol) de DI, se añaden a 0°C 18,42 ml (~ 140 mmol) de DII bajo argón. La temperatura se eleva lentamente hasta temperatura ambiente y se deja una noche.

La solución obtenida es seguidamente filtrada, la resina se lava seguidamente con éter (3x), etanol (1x) y seguidamente de nuevo con éter (1x). Después de un paso bajo vacío, se obtienen 21 g de producto esperado, es decir, Reillex-Py.HI; el producto obtenido es tal que 11 g de HI (ácido yodhídrico) son fijados sobre DI y la molaridad del producto obtenido es por tanto: (11/128)/21=0,004 M/g=4 mmol/g.

Ejemplo 1

Trifluoroacetato de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopirán-4-ona

Etapa a)

2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopirán-4-ona

1) Condensación: *1-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-[2-hidroxi-4,6-dimetoxi-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]fenil]-1,3-propanodiona*

Bajo N₂, se introducen 380 mg de NaH al 50% en aceite (M=24) (8 mmol-4 eq) y 9,5 cm³ de DMSO/NK₂O, 618 mg de 1-[2-hidroxi-4,6-dimetoxi-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-fenil]-etanona denominada también acetoflocinopiperidol (2 mmol) preparada como se indica en la solicitud de patente número FR9807677. Se agita 1 h a temperatura ambiente y seguidamente se introducen 1,13 g de 2-cloro-4-fluoro-benzoato de metilo (M=188,59) (6 mmol-3 eq) y se mantiene bajo agitación durante 20 horas a temperatura ambiente.

2) Ciclación: *2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopirán-4-ona*

Se añade al medio de reacción obtenido con anterioridad en el apartado 1) 3 cm³ de HCl al 36% (36 mmol-18 eq) y se lleva seguidamente a 50°C durante 2 h. Se vuelve a temperatura ambiente, se vierte en agua con hielo y seguidamente se lleva a pH básico mediante la adición de sosa concentrada, se extrae 3 veces con 50 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH: 9/1, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ anhidro y se lleva a sequedad bajo vacío. Se obtienen 1,5 g de un aceite marrón que se somete a cromatografía sobre sílice, 0,04-0,06 mm en CH₂Cl₂/MeOH: 90/10. Se aísla el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 90 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: CDCl₃ δ(ppm)

1,57(dl), 3(enmascarado): 2H; 2,11(t,1), 3,05(enmascarado): 2H; 2,28(m), 3,05(m): 2H; 2,37(s): CH₃-N; 3,50(ddd): 1H; 3,95(s,1): 1H(ecuatorial); 3,97(s), 4,00(s): 6H; 6,43(s): 1H; 6,46(s): 1H; 7,14(ddd): 1H; 7,30(dd): 1H; 7,60(dd): 1H.

Etapa b)

Trifluoroacetato de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopirán-4-ona

En un matraz de 30 cm³ con refrigerante a reflujo, bajo N₂, se introducen 90 mg del producto de dimetoxi (0,2 mmol) obtenido en la etapa a) anterior, 1,8 cm³ de DMF anhidra y 550 mg de Reillex-piridina-HI (≈ 4 mmol/g) (22

ES 2 270 984 T3

mmol-11 eq) obtenido como se indicó en la preparación 2 anterior. Se lleva a 130°C durante 24 h y a 150°C durante 4 h. Se vuelve seguidamente a temperatura ambiente, se diluye con CH₃CN, se filtra sobre Iena, se aclara mediante CH₃CN y seguidamente se añaden 1,5 g de resina PTBD (es decir, 1,5,7-triazabicyclo-[4,4,0]dec-5-eno) (2,6 mmol/g) (4 mmol-20 eq). Se agita 20 h a temperatura ambiente, se filtra sobre Iena, se lava con CH₃CN y seguidamente se extrae con 20 cm³ de CH₃CN/TFA: 95/05 bajo agitación. Se filtra sobre Iena, se aclara mediante CH₃CN/TFA: 95/05 y seguidamente se lleva a sequedad bajo vacío. Se recuperan 160 mg de un producto amorfo color naranja que se recoge por medio de 5 cm³ de eluyente de HPLC descrito con posterioridad. Se filtra bajo succión -0,45 μm y seguidamente se inyecta 3 veces en HPLC preparativa: Kromasil C18-10 μm-500 x 22 μm-λ = 225 nm-15 ml/minuto con un eluyente de CH₃CN/H₂O/TFA: 35/65/0,1. Se reúnen las fracciones apropiadas que se concentran bajo vacío y seguidamente se liofilizan. Se aísla el producto esperado en forma de un sólido amarillo con un peso de 42 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

1,83(dl), 2,98(m): 2H; 3,08(m), 3,36 (enmascarado): 2H; 3,29 m): 2H; 3,44(m): 1H(axial); 2,72(d): CH₃-N; 4,06 (sl): 1H(ecuatorial); 6,00(sl): =H; 6,39(s): 1H; 6,60(s): 1H; 7,47(ddd): 1H; 7,75(dd): 1H; 7,92(dd): 1H; 9,30(sl): N⁺H; 11,30(sl), 12,97(s): 2 OH.

Ejemplo 2

Trifluoroacetato de 2-(2,5-dicloro-3-tienil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

Etapa a)

2-(2,5-dicloro-3-tienil)-5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

1) Condensación: 1-(2,5-dicloro-3-tienil)-3-[2-hidroxi-4,6-dimetoxi-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]fenil]-1,3-propanodiona

En un matraz de 30 cm³, bajo N₂, se introducen 310 mg de NaH al 50% en aceite (M = 24) (6,5 mmol-4 eq), 10 cm³ de THF anhidro, 500 mg de acetoflocinopiperidol (1,6 mmol) por fracciones, 2 gotas de EtOH y 12 mg de dibenzo-18-corona-6 (M = 360,41) (0,03 mol-2% molar). Se agita 5 minutos a temperatura ambiente y seguidamente se introducen 1,02 g de 2,5 dicloro-3-tiofenocarboxilato de metilo (M = 211,07) (4,8 mmol-3 eq) y se lleva a reflujo durante 4 h 30.

2) Ciclación: 2-(2,5-dicloro-3-tienil)-5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

Se añade al medio de reacción obtenido con anterioridad en el apartado 1) 10 cm³ de HCl al 36% (116 mmol-72 eq) y se mantiene a reflujo durante 2 h. Se vuelve a temperatura ambiente, se vierte en 100 cm³ de NaOH (2N), se extrae con 2 x 100 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH: 8/2, se lava con una solución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se lleva a sequedad bajo vacío. Se obtienen 0,76 g de una resina negra que se somete a cromatografía sobre sílice 0,04-0,06 mm en CH₂Cl₂/MeOH: 80/20. Se aísla así el producto esperado que pesa 147 mg.

Análisis

Espectro IR: Absorción en la región OH/NH

-C=O: 1644 cm⁻¹; Sistema conjugado aromático: 1594, 1567, 1538, 1493 cm⁻¹.

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

1,51(dl), 3,03(enmascarado): 2H; 2,11(t,1), 2,95(enmascarado): 2H; 2,27(enmascarado), 2,94(enmascarado): 2H; 2,28(s): CH₃-N; 3,36(enmascarado): 1H(axial); 3,76(s,l): 1H(ecuatorial); 3,89(s), 3,93(s): 6H; 4,49(sl): OH; 6,66(s): 1H; 6,51(s): 1H; 7,76(s): 1H.

Etapa b)

Trifluoroacetato de 2-(2,5-dicloro-3-tienil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

En un matraz de 20 cm³ con refrigerante a reflujo, bajo N₂, se introducen 115 mg del compuesto de dimetoxi obtenido en la etapa a) anterior (0,24 moles), 2,4 cm³ de DMA y 506 mg de piridina-HI (M = 207,01) (2,4 mmol-10 eq) obtenida como se indicó en la preparación 1 anterior. Se lleva a 130°C durante 18 h. Se vuelve seguidamente a temperatura ambiente, se diluye con CH₃CN y seguidamente se añaden 1,9 g de resina PTBD (2,6 mmol/g) (4,9 mmol-20 eq). Se agita 1 h 30 a temperatura ambiente, se filtra sobre Iena, se lava con CH₃CN y seguidamente se

ES 2 270 984 T3

extrae con 10 cm³ de CH₃CN/TFA: 95/05 bajo agitación. Se filtra sobre Iena, se aclara por medio de CH₃CN/TFA: 95/05 y seguidamente se lleva a sequedad bajo vacío. Se recuperan 217 mg de una resina marrón que se recoge por medio de 10 cm³ de MeOH y se saponifica por medio de 1 cm³ de NaOH (2N) (2 mmol-8 eq).

- 5 Se lleva seguidamente a 60°C durante 5 h 30 y se vuelve a temperatura ambiente durante 1 noche. Se lleva a sequedad bajo vacío. Se obtienen 350 mg de un sólido marrón que se recoge por medio de 6,5 cm³ de eluyente de HPLC descrito con posterioridad. Se filtra con succión-0,45 µm y seguidamente se inyecta 4 veces en HPLC preparativa: Kromasil C18-10µm-500 x 22 mm-λ = 225 nm con eluyente de: CH₃CN/H₂O/TFA: 40/60/0,1-15 ml/minuto. Se reúnen las fracciones apropiadas, que se concentran bajo vacío y seguidamente se liofilizan. Se aísla el producto
10 esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 28 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

- 15 1,83(d), 3,03(m): 2H; 2,79(s): CH₃-N; 3,13(m), 3,42(enmascarado): 2H; 3,26(enmascarado), 3,36(enmascarado): 2H; 3,54(d): 1H(axial); 4,13(s): 1H(ecuatorial); 6,35(s): 1H; 6,73(s): 1H; 7,62(s): 1H; 9,37(sl), 11,31(sl), 12,9(s): 3H (móviles).

20 Ejemplo 3

Trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-(5-metil-3-isoxazolil)-4H-benzopirran-4-ona

25 Etapa a)

5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-(5-metil-3-isoxazolil)-4H-benzopirran-4-ona

- 1) Condensación: 1-[2-hidroxi-4,6-dimetoxi-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]fenil]-3-(5-metil-3-isoxazolil)-1,3-propanodiona
30

En un matraz de 30 cm³, bajo N₂, se introducen 310 mg de NaH al 50% en aceite (M=24) (6,5 mmol-4 eq), 10 cm³ de THF anhidro, 500 mg de acetofloclonopiperidol (1,6 mmol) por fracciones, 2 gotas de EtOH y 12 mg de dibenzo-18-corona-6-(M=360,41) (0,03 mmol-2% molar). Se agita ½ h a temperatura ambiente y seguidamente se introducen 684
35 mg de 5-metil-3-isoxazolcarboxilato de metilo (M=141,13) (4,8 mmol-3 eq). Se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 18 h.

- 2) Ciclación: *5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-(5-metil-3-isoxazolil)-4H-benzopirran-4-ona*
40

Se añaden al medio de reacción obtenido anteriormente en el apartado 1) 10 cm³ de HCl al 36% (116 mmol-72 eq) y se lleva seguidamente a 50°C durante 2 h. Se vuelve a temperatura ambiente, se vierte en 100 cm³ de NaOH (2N), se extrae con 2 x 200 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH: 8/2, se lava con una solución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se lleva a sequedad bajo vacío. Se obtienen 650 mg de un sólido color beige que se somete a
45 cromatografía sobre sílice 0,04-0,06 mm en CH₂Cl₂/MeOH: 90/10 y seguidamente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH: 90/10/1. Se aísla el producto esperado en forma de un sólido color beige que pesa 418 mg.

Análisis

50 Espectro IR, absorción en región OH/NH

-C=O: 1658 cm⁻¹; Sistema conjugado + aromático: 1628, 1595, 1568 cm⁻¹.

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

- 55 1,47(dl), 3,14(m): 2H; 1,97(t,l), 2,93(dl): 2H;

2,20(enmascarado), 2,88(dl): 2H; 2,23(s): CH₃-N; 3,29(dl): 1H(axial); 3,94(enmascarado): 1H(OH); 3,69(s,l): 1H (ecuatorial); 3,90(s), 3,94(s): 6H; 6,66(s): 1H; 6,72(s), 6,93(s): 2H; 2,51(enmascarado): 3H.

60

Etapa b)

Trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-(5-metil-3-isoxazolil)-4H-benzopirran-4-ona

65

En un matraz de 30 cm³ con refrigerante a reflujo, bajo N₂, se introducen 90 mg del compuesto de dimetoxi obtenido en la etapa a) anterior (0,22 mmol), 2,5 cm³ de DMF anhidra y 538 mg de Reillex-piridina-HI (≈ 4 mmol/g) (2,15 mmol-10 eq); se lleva a 130°C durante 18 h 45 y a 150°C durante 5 h 30. Se vuelve seguidamente a temperatura

ES 2 270 984 T3

ambiente, se diluye con CH₃CN, se filtra sobre Iena, se aclara mediante CH₃CN y seguidamente se añaden 1,7 g de resina PTBD (2,6 mmol/g) (4,4 mmol-20 eq). Se agita 1 h a temperatura ambiente, se filtra sobre Iena, se lava con CH₃CN y seguidamente se extrae con 20 cm³ de CH₃CN/TFA: 95/05 bajo agitación. Se filtra sobre Iena, se aclara con CH₃CN/TFA: 95/05 y seguidamente se lleva a sequedad bajo vacío. Se recuperan 205 mg de un barniz amarillo que se recoge por medio de 3 cm³ de eluyente de HPLC descrito con posterioridad. Se filtra bajo succión-0,45 μm y seguidamente se inyecta en 3 veces en HPLC preparativa: Kromasil C18-10 μm-500 x 22 mm-λ = 225 nm-15 ml/minuto con eluyente de CH₃CN/H₂O/TFA: 30/70/0,1. Se reúnen las fracciones apropiada, que se concentran bajo vacío y seguidamente se liofilizan. Se aísla el producto esperado en forma de un sólido color crema con un peso de 43 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

1,85(dl), 3,35(enmascarado): 2H; 2,55(s): 3H; 2,80(s): N-CH₃; 3,14(m), 3,47(m): 2H; 3,36(enmascarado): 2H; 3,47(m): 1H(axial); 4,07(sl): 1H(ecuatorial); 6,39(s): 1H; 6,94, 7,00: 2H; 5,77(sl), 9,40(sl), 11,32(sl), 12,87(s): 4H (móviles).

Ejemplo 4

Trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[5-(trifluorometil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il]-4H-benzopiran-4-ona

Etapas a)

5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[5-(trifluorometil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il]-4H-benzopiran-4-ona

1) Condensación: 1-[2-hidroxi-4,6-dimetoxi-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]fenil]-3-[5-(trifluorometil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il]-1,3-propanodiona

En un matraz seco de 50 cm³, bajo N₂, se introducen 310 mg de NaH al 50% en aceite (M=24) (6,5 mmol-4 eq), 10 cm³ de THF anhidro, 500 mg de acetoflocinopiperidol (1,6 mmol) por fracciones, 2 gotas de EtOH y 12 mg de dibenzo-18-corona-6-(M=360,41) (0,03 mmol-2% molar). Se agita ½ h a temperatura ambiente, seguidamente se introducen 1,3 g de 5-(trifluorometil)-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (M=270,21) (4,8 mmol-3 eq). Se lleva a reflujo durante 2 h 30.

2) Ciclación: 5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[5-(trifluorometil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il]-4H-benzopiran-4-ona

Se añade al medio de reacción obtenido con anterioridad en el apartado 1) 10 cm³ de HCl al 36% (116 mmol-72 eq) y se lleva seguidamente a 80°C durante 1 h. Se vuelve a temperatura ambiente, se vierte en 100 cm³ de NaOH (2N), se extrae con 2 x 200 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH: 8/2, se lava con una solución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se lleva a sequedad bajo vacío. Se obtienen 3,72 g de un aceite naranja que se somete a cromatografía sobre sílice 0,04-0,06 mm en CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH: 90/10/0,2 y seguidamente 90/10/1. Se aísla el producto esperado en forma de una espuma color beige que pesa 454 mg.

Análisis

Espectro IR: absorción en la región OH/NH

-C=O: 1656 cm⁻¹; Sistema conjugado + aromático: 1627, 1596, 1570, 1500 cm⁻¹.

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

1,47(dl), 3,03(m): 2H; 1,97(t,l), 2,87(enmascarado): 2H; 2,87(enmascarado), 2,18(enmascarado): 2H; 2,21(s): CH₃-N; 3,29(enmascarado): 1H(axial); 3,71(s,l): 1H(ecuatorial); 3,90(s), 3,94(s): 6H; 4,32(dl): 1H(OH); 6,31(s): 1H; 6,67(s): 1H; 7,63(sl): 5H; 8,55(s): 1H.

Etapas b)

Trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[5-(trifluorometil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il]-4H-benzopiran-4-ona

En un matraz de 30 cm³ con refrigerante a reflujo, bajo N₂, se introducen 117 mg del producto de dimetoxi obtenido con anterioridad en la etapa a) (0,22 mmol), 2,5 cm³ de DMF anhidra, 538 mg de Reillex-piridina-HI (≈ 4 mmol/g) (2,15 mmol-10 eq).

ES 2 270 984 T3

Se lleva a 130°C durante 37 h y a 150°C durante 5 h.

Se vuelve seguidamente a temperatura ambiente, se diluye con CH₃CN, se filtra sobre Iena, se aclara por medio de CH₃CN y seguidamente se añaden 1,7 g de resina PTBD (2,6 mmol/g) (4,4 mmol-20 eq). Se agita 4 h 30 a temperatura ambiente, se filtra sobre Iena, se lava con CH₃CN y seguidamente se extrae mediante 20 cm³ de CH₃CN/TFA: 95/05 bajo agitación. Se filtra sobre Iena, se aclara por medio de CH₃CN/TFA: 95/05 y seguidamente se lleva a sequedad bajo vacío. Se recuperan 195 mg de una resina amarilla que se recoge por medio de 5 cm³ de eluyente de HPLC descrito con posterioridad. Se filtra bajo succión-0,45 μm y seguidamente se inyecta en dos veces en HPLC preparativa: Kromasil C18-10 μm-500 x 22 mm λ = 225 nm-15 ml/minuto con un eluyente de CH₃CN/H₂O/TFA: 40/60/0,1. Se reúnen las fracciones apropiadas, que se concentran bajo vacío y seguidamente se liofilizan. Se aísla el producto esperado en forma de un sólido ligeramente amarillo que pesa 83 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

1,79(dl), 3,08(m): 2H; 2,79(d): CH₃-N; 3,10(m), 3,45(m): 2H; 3,28(tl), 3,38(m): 2H; 3,51(m): 1H(axial); 4,08(sl): 1H(ecuatorial); 6,39(s): 1H; 6,55(s): 1H; 6,27(sl): 1H(OH); 7,64(sl): 5H; 8,54(s): 1H; 9,43(sl): 1H NH⁺; 11,34(sl), 12,94(s): 2H(OH).

Ejemplo 5

Trifluoroacetato de 4-[5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-oxo-4H-benzopirán-2-il]ciclohexanocarboxilato de metilo

Etapa a)

4-[5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-oxo-4H-benzopirán-2-il]ciclohexanocarboxilato de metilo

1) Condensación: *4-[3-[2-hidroxi-4,6-dimetoxi-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]fenil]-1,3-dioxopropil]-ciclohexanocarboxilato de metilo*

En un matraz de 30 cm³, bajo N₂, se introducen 390 mg de NaH al 50% en aceite M = 24 (8 mmol-4 eq), 10 cm³ de DMSO/NK20 y se añaden 618 mg de acetoflocinopiperidol (2 mmol). Se agita 1 h a temperatura ambiente y seguidamente se introducen 1,1 cm³ (600 mg) de 1,4-ciclohexanodicarboxilato de dimetilo (M = 200,24) (3 mmol-3 eq). Se mantiene bajo agitación durante 20 h. Se trata la reacción vertiendo en agua con hielo y se lleva a pH 7 mediante la adición de HCl 2N. Se extrae con una mezcla CH₂Cl₂/MeOH:90/10. Se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se lleva a sequedad bajo vacío en un evaporador rotatorio. El producto en bruto obtenido que pesa 3,58 g, se somete a cromatografía sobre sílice 0,04-0,06 mm en CH₂Cl₂/MeOH: 80/20. SE aíslan las fracciones que contienen el producto esperado, que se lleva a sequedad y se seca bajo vacío; se obtiene así el producto esperado en forma de una resina que pesa 300 mg.

2) Ciclación: *4-[5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-oxo-4H-benzopirán-2-il]-ciclohexanocarboxilato de metilo*

En un matraz bajo agitación se introducen 300 mg del producto anterior del apartado 1) (0,62 mmol), 1,5 cm³ de DMSO anhidro y 0,063 cm³ de HCl conc. al 36% (0,75 mmol-1,2 eq). Se lleva el medio a 50°C durante 1 h. La reacción se termina, se vierte en agua con hielo, se lleva a pH 9-10 mediante la adición de sosa conc. (1,5 cm³). Se extrae por 3 veces en 20 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH:90/10, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se lleva a sequedad.

Se somete a cromatografía sobre columna de sílice de 0,04-0,06 mm en eluyente de CH₂Cl₂/MeOH: 80/20 y se aísla el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 145 mg: el producto TRANS es mayoritario.

Análisis

Espectro H¹ RMN: CDCl₃ δ (ppm)

2,50(tt): 1H; 2,35(tt): 1H; 1,45(m), 2,11(m), 2,14(m), 1,59(m): 8H; 2,48(s): N-CH₃; 2,41, 3,22: 2H; 2,25, 3,22: 2H; 1,66, 3,22: 2H; 3,92(1): 1H(ec); 3,41 (ddd): 1H(axial); 2,80(1): OH; 3,70(s), 3,94(s), 3,96(s): 9H; 6,00(s): 1H; 6,40(s): 1H.

ES 2 270 984 T3

Etapa b)

Trifluoroacetato de 4-[5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-oxo-4H-benzopirán-2-il]-ciclohexanocarboxilato de metilo

A) Desbloqueo: trifluoroacetato de ácido 4-[5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-(formiloxi)-1-metil-4-piperidinil]-4-oxo-4H-benzopirán-2-il]ciclohexanocarboxílico

En un matraz de 30 cm³ con refrigerante a reflujo, bajo N₂, se introducen 120 mg del producto de dimetoxi obtenido con anterioridad en la etapa a) (0,26 mmol), 2,6 cm³ de DMA anhidro y 540 mg de HI-piridina M = 207,01 (2,6 mmol-10 eq). Se lleva a 130°C durante 20 h. Se vuelve seguidamente a temperatura ambiente, se diluye con CH₃CN seguidamente se añaden 1,9 g de resina PTBD (2,6 mmol/g) (5,2 mmol-20 eq). Se agita 2 h a temperatura ambiente, se filtra sobre Iena, se lava con CH₃CN y seguidamente se extrae mediante 10 cm³ de CH₃CN/TFA: 95/05 bajo agitación. Se filtra sobre Iena, se aclara por medio de CH₃CN/TFA: 95/05 y seguidamente se lleva a sequedad bajo vacío. Se obtienen así 160 mg de producto esperado.

B) Esterificación: trifluoroacetato de 4-[5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-oxo-4H-benzopirán-2-il]-ciclohexanocarboxilato de metilo

En un matraz bajo agitación, y en argón, se introducen 160 mg del producto obtenido en el apartado A) anterior (0,26 mmol supuestos), 1,6 cm³ de metanol y 0,25 cm³ de ClSiMe₃ (M = 108,64, d = 0,856). Se deja a 50°C durante 48 h. Se lleva a sequedad bajo vacío en un evaporador rotatorio. Se obtienen así 150 mg de producto que se purifica por HPLC; los 150 mg de producto así obtenidos se disuelven en 1 cm³ de solución de CF₃CO₂Na a 0,5 M/l, a los que se añaden 2 cm³ de eluyente de HPLC: CH₃CN/H₂O/TFA: 35/65/0,1. Se filtra bajo succión-0,45 µm y seguidamente se inyecta en 3 veces en HPLC preparativa: Kromasil C18-10 µm-500 x 22 mm-λ=225 nm-15 ml/minuto. Se reúnen las fracciones apropiadas, que se concentran bajo vacío y seguidamente se liofilizan. Se aísla el producto esperado en forma de un sólido que pesa 48 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

2,79: N-CH₃; 3,35: 2H; 5,74: 1H(OH); 4,00(sl): 1H(ec); 3,40(enmascarado): 1H(axial); 3,13, 1,79: 2H; 3,47, 3,12: 2H; 3,63(s): 3H; 2,59, 1,96, 1,65, 1,48, 2,03, 2,44: 10H; 6,14: 1H; 6,30: 1H; 9,34(sl), 11,1: 3H.

Ejemplo 6

Trifluoroacetato de 2-(4-ciclohexilfenil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopirán-4-ona

Etapa a)

2-(4-ciclohexilfenil)-5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopirán-4-ona

1) Condensación: 1-(4-ciclohexilfenil)-3-[2-hidroxi-4,6-dimetoxi-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]fenil]-1,3-propanodiona

En matraz de 30 cm³, se introducen 288 mg de NaH al 50% en aceite (M = 24) (4,5 mmol-4 eq), 4,5 cm³ de DMSO/NK20 y 0,464 mg de acetoflocinopiperidol (1,5 mmol). Se agita 1 h a temperatura ambiente y seguidamente se introducen 0,982 mg de 4-ciclohexil-benzoato de metilo (M = 218,3) (4,5 mmol-3 eq) y se mantiene bajo agitación durante 20 h.

2) Ciclación: 2-(4-ciclohexilfenil)-5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopirán-4-ona

Se añaden al medio de reacción obtenido con anterioridad en el apartado 1) 3,25 cm³ de HCl al 36% (39 mmol-25 eq) y se lleva seguidamente a 50°C durante 3 h. Se vuelve a temperatura ambiente, se trata diluyendo con 5 cm³ de agua y se añaden 3,5 cm³ de NaOH 12 N, se extrae por 3 veces con 20 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH: 9/1, se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se lleva a sequedad bajo vacío. Se obtienen 1,4 g de un aceite marrón que se somete a cromatografía sobre sílice, 0,04-0,06 mm, en CH₂Cl₂/MeOH:90/10. Se aísla el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 300 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: CDCl₃ δ (ppm)

1,2, 1,95: 10H; 2,58(tt): 1H; 2,41(s): N-CH₃; 3,96(s), 3,99(s): 6H; 2,33(dl), 3,15: 2H; 4,09(sl): 1H(ec); 3,61(ddd): 1H(axial); 3,12, 1,64: 2H; 2,15, 3,09: 2H; 6,44(s): 1H; 6,64(s): 1H; 7,37, 7,74: 4H.

ES 2 270 984 T3

Etapa b)

Trifluoroacetato de 2-(4-ciclohexilfenil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopirran-4-ona

En un matraz de 20 cm³ con refrigerante a reflujo, bajo N₂, se introducen 113 mg del producto de dimetoxi obtenido en la etapa a) anterior (0,24 mmol) y 1,3 cm³ de HI (57%). Se lleva a 130°C durante 1 h 30. Se vuelve seguidamente a temperatura ambiente, se diluye con 3 cm³ de MeOH, se lleva a pH 10 mediante la adición de 2 cm³ de solución de sosa 6 M/l. Se filtra bajo succión-0,45 µm y seguidamente se inyecta en 4 veces en HPLC preparativa: Kromasil C18-10 µm-500 x 22mm-λ=225 nm-15 ml/minuto con eluyente de MeOH/H₂O/TFA:75/25/0,1. Se reúnen las fracciones apropiadas, que se concentran bajo vacío y seguidamente se liofiliza. Se aísla así el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 41 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

1,28, 1,73: 2H; 1,82, 1,41: 4H; 1,45, 1,82: 4H; 2,62(m): 1H; 2,82(s): CH₃-N; 1,83, 3,20: 2H; 3,20, 3,47: 2H; 3,40: 2H; 3,54(dl): 1H(axial); 4,10(sl): 1H(ecuatorial); 6,35(s): 1H; 6,89(s): 1H; 8,02: 2H; 7,45: 2H; 5,98(l): 1H(OH); 9,44 (l), 11,17(l), 13,20(l): 3H móviles.

Ejemplo 7

Trifluoroacetato de 4-[5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-oxo-4H-benzopirran-2-il]-benzonitrilo

Etapa a)

4-[5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-oxo-4H-benzopirran-2-il]-benzonitrilo

1) Condensación: 4-[3-[2-hidroxi-4,6-dimetoxi-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]fenil]-1,3-dioxopropil]-benzonitrilo

En un matraz de 20 cm³, bajo N₂, se introducen 392 mg de NaH al 50% en aceite (M = 24) (8 mmol-4 eq), 10 cm³ de DMSO/NK20 y 618 mg de acetoflocinopiperidol (2 mmol). Se agita 1 h a temperatura ambiente, seguidamente se introducen 996 mg de 4-cianobenzoato de metilo (M = 161,16) (6 mmol-3 eq). Se mantiene bajo agitación durante 20 h a temperatura ambiente.

2) Ciclación: 4-[5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-oxo-4H-benzopirran-2-il]-benzonitrilo

Se añade al medio de reacción obtenido con anterioridad en el apartado 1) 3 cm³ de HCl al 36% (36 mmol-18 eq) y se lleva seguidamente a 50°C durante 1 h 30. Se retorna a temperatura ambiente. El producto esperado precipita en el medio. Se filtra el precipitado, se lava con éter y se seca bajo vacío. El producto obtenido está en forma de hidrocloreto bajo la forma de un sólido amarillo que pesa 1,4 g. El producto obtenido es liberado de su sal por tratamiento con sosa 1 N y extraído por medio de una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH:90/10, 3 veces 20 cm³. Se obtienen así 600 mg de producto esperado.

Análisis

Espectro IR: Absorción en región OH/NH

-CN: 2228 cm⁻¹; C=O: 1650 cm⁻¹; Sistema conjugado + aromático: 1619, 1594, 1568, 1557, 1497 cm⁻¹

Espectro H¹ RMN: CDCl₃ δ (ppm)

7,93, 7,82AA'BB': 4H; 6,69(s): 1H; 6,47(s): 1H; 4,01(s), 3,98(s): 6H; 4,0: 1H; 2,39(s): CH₃-N; 3,10(m), 1,61: 2H; 3,09(m), 2,11(t): 2H; 3,15(m), 3,28: 2H; 1,80: 1H(OH); 3,51(m): 1H.

Etapa b)

Trifluoroacetato de 4-[5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-oxo-4H-benzopirran-2-il]benzonitrilo

En un matraz de 30 cm³ con refrigerante a reflujo, bajo N₂, se introducen 112 mg del compuesto de dimetoxi obtenido con anterioridad en la etapa a) (0,26 mmol), 2,6 cm³ de DMF anhidra y 732 Reillex-piridina-HI (≈ 4 mmol/g)(2,86 mmol-10 eq) obtenida en la preparación 2) anterior. Se lleva a 130°C durante 40 h. Se retorna seguidamente a temperatura ambiente, se diluye con MeOH, se filtra sobre Iena, se aclara con MeOH y seguidamente se lleva hasta sequedad bajo vacío en un evaporador rotatorio. Se pesa el producto en bruto obtenido: 500 mg. Este producto

ES 2 270 984 T3

se pone en solución en 6 cm³ de solución de sosa, 6 M/l de MeOH (pH del medio ~ 10). Se filtra bajo succión 0,45 µm y seguidamente se inyecta en 6 veces en HPLC preparativa: Kromasil C18-10 µm-500 x 22 µm-λ = 225 nm-15 ml/minuto con eluyente de MeOH/H₂O/TFA: 55/45/0,1. Se reúnen las fracciones apropiadas, que se concentran bajo vacío y seguidamente se liofilizan. Se aísla así el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 75 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

3,16, 1,81(dl): 2H; 2,83: CH₃-N; 3,16, 3,47(enmascarado): 2H; 3,40(enmascarado): 2H; 3,53(tl): 1H(ec); 4,09(sl): 1H(axial); 6,39(s): 1H; 7,09(s): 1H; 8,30, 8,05AA'BB': 4H; 5,97, 11,31, 13,03, 9,42: 4H móviles.

Ejemplo 8

Trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4H-benzopiran-4-ona

Etapas a)

5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-4H-benzopiran-4-ona

En un matraz de 30 cm³, bajo N₂, provisto de un refrigerante, se introducen 200 mg de producto de nitrilo obtenido en la etapa a) del ejemplo 7 (M=420,47)(0,47 mmol), 4 cm³ de tolueno seco y 180 mg de nitrato de trimetil-estaño (M=205,81)(0,87 mmol, 1,85 eq). Se lleva a reflujo durante 43 h y seguidamente se enfría y se filtra el precipitado formado. Se lava y se seca bajo vacío durante una noche. Se obtienen así 300 mg de producto en bruto. El producto en bruto se somete a cromatografía sobre sílice 0,04-0,06 en CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH: 78/20/02. Se aísla así el producto esperado en forma de un sólido que pesa 174 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

3,38(enmascarado): 2H; 4,06(sl): 1H(ecuatorial); 3,60(dl): 1H(axial); 3,33(enmascarado), 1,83(dl): 2H; 3,27, 3,38 (enmascarados): 2H; 2,81(s): N-CH₃; 6,70(s): 1H; 6,67(s): 1H; 3,91(s): 3H; 3,94(s): 3H; 5,53(sl): 1H(OH); 8,06, 8,20 AA'BB': 4H.

Etapas b)

Trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-4H-benzopiran-4-ona

En un matraz de 30 cm³ con refrigerante a reflujo, bajo N₂, se introducen 120 mg del producto de dimetoxi obtenido en la etapa a) anterior (0,26 mmol), 2,4 cm³ de DMF anhidra y 700 mg de Reillex-piridina-HI (≈ 4 mmol/g)(2,86 mmol-11 eq) obtenido en la preparación 2) anterior. Se lleva a 130°C durante 40 h. Se retorna seguidamente a temperatura ambiente, se filtra sobre Iena, se aclara por medio de MeOH y seguidamente mediante DMF. El producto sólido obtenido se lava con agua y se seca bajo vacío. Se obtienen 209 mg de producto en bruto. Este producto en bruto se pone en solución en aproximadamente 4cm³ del eluyente de HPLC: CH₃CN/H₂O/TFA: 25/75/0,1. El medio se lleva a pH 10 mediante la adición de sosa 2 N (0,45 cm³). Se filtra con succión 0,45 µm y seguidamente se inyecta en 5 veces en HPLC preparativa: Kromasil C18-10 µm-500 x 22 µm-λ = 225 nm-15 ml/minuto. Se reúnen las fracciones apropiadas que se concentran bajo vacío y seguidamente se liofilizan. Se aísla así el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 88 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

3,43(sl): 2H; 4,11(sl): 1H(ec); 3,57(dl): 1H(ax); 3,20(enmascarado), 1,84(dl): 2H; 3,21(enmascarado), 3,49(dl): 2H; 2,84(s): N-CH₃; 7,08(s): 1H; 6,38(s): 1H; 8,29, 8,35 AA'BB': 4H; 5,99(sl): 1H(OH); 9,36(sl), 11,25(sl); 13,11 (s): 3H(móviles).

ES 2 270 984 T3

Ejemplo 9

Trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[3-(fenoxi)-fenil]-4H-benzopiran-4-ona

Etapa a)

5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[3-(fenoxi)fenil]-4H-benzopiran-4-ona

1) Condensación: *1-[2-hidroxi-4,6-dimetoxi-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]fenil]-3-[3-(fenoxi)fenil]-1,3-propanodiona*

En un matraz de 10 cm³, bajo N₂, se introducen 196 mg de NaH al 50% en aceite (M=24)(4 mmol-4 eq), 5 cm³ de DMSO-NK20 y 309 mg de acetoflocinopiperidol (1 mmol). Se agita 1 h a temperatura ambiente, seguidamente se introducen 685 mg de 3-(fenoxi)-benzoato de metilo (M=228,2)(3 mmol, 3 eq). Se mantiene bajo agitación durante 20 horas. Se trata el con 3,5 cm³ de HCl 1 N hasta pH 6-7, se extrae con 3 veces 10 cm³ de cloruro de metileno, seguidamente se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se lleva hasta sequedad bajo vacío. Se obtienen así 1,5 g de producto en bruto.

2) Ciclación: *5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[3-(fenoxi)fenil]-4H-benzopiran-4-ona*

En un matraz de 10 cm³ se introducen 474 mg de producto en bruto (0,32 mmoles) obtenido con anterioridad en el apartado 1) 0,5 cm³ de HCl al 33% (6 mmol-18 eq). Se lleva seguidamente a 50°C durante 2 h. Se retorna a temperatura ambiente, se diluye con 5 cm³ de agua, se añaden 0,55 cm³ de NaOH al 32%, se extrae por 3 veces con 10 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH: 9/1, se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se lleva a sequedad bajo vacío. Se obtienen 150 mg de un aceite marrón que se somete a cromatografía sobre sílice 0,04-0,06 mm en CH₂Cl₂/MeOH: 95/05. Se obtiene así el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 220 mg.

Análisis

Espectro IR: Absorción en la región OH/NH

-C=O: 1646 cm⁻¹; Sistema conjugado + aromático: 1620, 1597, 1578, 1489 cm⁻¹.

Espectro H¹ RMN: CDCl₃ δ (ppm)

2,33(s): N-CH₃; 3,95(s), 3,98(s): 6H; 6,44(s): 1H; 6,62(s): 1H; 1,57(m), 3,10(m): 2H; 2,10(m), 2,98(m): 2H; 2,03(m), 3,02(m): 2H; 3,48(ddd): 1H(ax); 3,93(l): 1H(ec); 7,06: 2H; 7,16: 1H; 7,38: 2H; 7,19(ddd): 1H; 7,45(dd): 1H; 7,50(t): 1H; 7,56(ddd): 1H.

Etapa b)

Trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[3-(fenoxi)-fenil]-4H-benzopiran-4-ona

En un matraz de 30 cm³ con refrigerante a reflujo, bajo N₂, se introducen 200 mg del producto de dimetoxi obtenido en la etapa a) anterior (0,41 mmol) y 3 cm³ de HI al 47% (1604 mmol, 40 eq) y se lleva a 130°C durante 1 h 30. Se detiene la reacción y se lleva hasta sequedad bajo vacío en un evaporador rotatorio. Se recuperan 340 mg de un producto amorfo color naranja que se recoge en 6 cm³ de eluyente HPLC descrito con posterioridad. Se filtra con succión 0,45 μm y seguidamente se inyecta en 4 veces en HPLC preparativa: Kromasil C18-10 μm-500 x 22 μm-λ = 225 nm-15 ml/minuto con eluyente de MeOH/H₂O/TFA: 65/35/0,1. Se reúnen las fracciones apropiadas, que se concentran bajo vacío y seguidamente se liofilizan. Se aísla el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 25 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

2,78(s): N-CH₃; 3,23, 3,33: 2H; 4,07: 1H; 3,49: 1H; 3,14, 1,80: 2H; 3,14, 3,37: 2H; 5,99: 1H(OH); 6,93: 1H; 6,36: 1H; 13,11, 11,23: 2H(móviles); 7,68: 1H; 7,26: 1H; 7,69: 1H; 7,91: 1H; 7,11: 2H; 7,45: 2H; 7,21: 1H.

ES 2 270 984 T3

Ejemplo 10

Trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-6-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[3-(fenoxi)-fenil]-4H-benzopiran-4-ona

En la etapa b) del ejemplo 9, se aisló un segundo producto bajo la forma de un sólido amarillo que pesaba 16 mg.

Análisis

Espectro ^1H RMN: DMSO D_6 δ (ppm)

2,74: N-Me; 3,29: 2H; 4,07: 1H; 3,40: 1H; 1,62, 3,05: 2H; 3,06, 3,36: 2H; 6,96: 1H; 6,45: 1H; 7,71: 1H; 7,18: 1H; 7,57: 1H; 7,84: 1H; 7,09: 2H; 7,44: 2H; 7,19: 1H; 13,58: 1H(móvil); 9,08(sl): 2H móviles.

Ejemplo 11

5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-(3-nitrofenil)-4H-benzopiran-4-ona

Etapa a)

1-[4,6-dimetoxi-3-[(3S,4R)-3-[(etoxicarbonil)oxi]-1-metil-4-piperidinil]-2-hidroxi-fenil]etanona

En un matraz de 30 cm^3 , bajo N_2 , se introducen 19 ml de CH_2Cl_2 y 1,13 g de acetoflocinopiperidol (3,65 mmol) y seguidamente, a -78°C , se introducen gota a gota 348 μl de cloroformiato de etilo ($\text{C}_3\text{H}_5\text{ClO}_2$, $M=108,52$, $d=1,139$, 3,65 mmol, 1,0 eq). Se deja el medio de reacción retornar a temperatura ambiente lentamente y se deja 48 h a esta temperatura. El medio de reacción se diluye en 100 ml de CH_2Cl_2 , se lava seguidamente dos veces con H_2O con 10% de NaHCO_3 y una vez con H_2O saturada con NaCl. Después de secar sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora y se obtienen 1,23 g de producto esperado.

Análisis

Espectro ^1H RMN: CDCl_3 δ (ppm)

1,19(t, $J=7$): 3H; 4,02(qd): 2H; 1,54(m), 3,10(m): 2H; 2,08(m), 3,01(m): 2H; 2,31(sl): N-CH₃; 3,09(m), 2,32 (enmascarado): 2H; 4,90(l): 1H(ec); 3,35(ddd, $J=2,5-4,0-13,0$): 1H(ax); 2,61(s): 3H; 3,84 (s), 3,89(s): 6H; 5,90(s): 1H; 14,34(s): 1H(OH).

Espectro IR: OH bajo forma quelada.

-C=O: 1733 cm^{-1} , C=O + aromático: 1612, 1598 (max), 1582 (ep), 1503 cm^{-1} (f).

Etapa b)

5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-[(etoxicarbonil)oxi]-1-metil-4-piperidinil]-2-(3-nitrofenil)-4H-benzopiran-4-ona

En un matraz de 60 cm^3 , bajo N_2 , se introducen 1,09 g del producto obtenido en la etapa a) anterior (2,87 mmol) y 15 cm^3 de THF anhidro, y seguidamente a 0°C se introducen rápidamente 462 mg de tBuOK ($M=112$)(4,12 mmol-1,4 eq).

Después de 1 h a esta temperatura, se introducen 692 mg de cloruro de 3-nitro-benzoilo ($M=185,57$)(3,73 mmol-1,3 eq). Se deja el medio retornar a temperatura ambiente y se agita durante 12 h. Se introducen seguidamente a temperatura ambiente 398 mg de tBuOK ($M=112$)(3,45 mmol-1,2 eq). Se lleva el medio a 65°C y se deja durante 4 h. Se introducen seguidamente 15 ml de AcOH y 1,5 ml de HCl concentrado y se lleva a 65°C durante 4 h. Se retorna a temperatura ambiente y se evaporan los disolventes bajo vacío. Los residuos se recogen en 200 cm^3 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 9/1, se lavan con una solución saturada de NaHCO_3 y H_2O saturada con NaCl. Se seca sobre MgSO_4 y se lleva a sequedad bajo vacío. Se obtienen 3,7 g de un sólido marrón que se somete a cromatografía sobre sílice, 0,04-0,06 mm en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 90/10. Se aísla el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 205 mg.

Análisis

Espectro ^1H RMN: CDCl_3 δ (ppm)

3,25, 2,49: 2H; 2,39(s): CH₃-N; 3,12, 3,18: 2H; 2,73, 3,22: 2H; 3,63(td): 1H(ax); 3,96(s), 4,01(s): 6H; 1,06: 3H; 3,94: 2H; 5,0(sl): 1H(ec); 6,44(s): 1H; 6,72(s): 1H; 8,78(s): 1H; 8,38(dd): 1H; 8,40, 8,30: 1H; 7,78(t): 1H.

ES 2 270 984 T3

Etapa c)

5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-(3-nitrofenil)-4H-benzopiran-4-ona

- 5 En un matraz de 10 cm³, bajo N₂, se introducen 200 mg de producto obtenido en la etapa b) anterior (0,34 mmol), 2,4 ml de etanol y 0,4 ml de NaOH (2 N)(0,8 mmol, 2; 35 eq). Se agita el medio a temperatura ambiente durante 2 h y se diluye en 4,8 ml de H₂O y se deja evaporar el etanol durante una noche. Se filtran los precipitados sobre sílice sinterizada y se lava con H₂O (3 x 2 ml) y éter (5 ml). Después de secar bajo vacío, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 132 mg.

Etapa d)

5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-(3-nitrofenil)-4H-benzopiran-4-ona

- 15 En un matraz de 30 cm³ con refrigerante a reflujo, bajo N₂, se introducen 100 mg del compuesto de dimetoxi obtenido en la etapa c) anterior (0,23 mmol), 2,3 cm³ de DMF anhidra y 624 mg de Reillex-piridina-HI (≈ 4 mmol/g)(2,5 mmol-11 eq) obtenido en la preparación 2). Se lleva a 130°C durante 24 h. Se retorna seguidamente a temperatura ambiente, se diluye con MeOH (5 ml), se filtra sobre Iena, se aclara con MeOH (2 x 5 ml). Se evapora bajo vacío el metanol, los residuos se recogen en 2,0 ml de una solución de MeOH/H₂O/CF₃COONa (50/50, 0,5 M), el pH del medio de esta mezcla se ajusta a 8-9 con MeOH (N). Se filtra sobre Iena, se lava con H₂O (3 x 3 ml). Se aísla después de secar bajo vacío el producto esperado en forma de un sólido amarillo = 80 mg.

Análisis

- 25 Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

1,52, 2,81: 2H; 2,84, 3,30: 2H; 2,96, 3,24: 2H; 2,62(s): CH₃-N; 3,43: 1H; 4,08(sl): 1H; 5,78(s): 1H; 6,97(s): 1H; 7,86(t): 1H; 8,40, 8,46: 2H; 8,72: 1H; 12,76: 1H(OH).

- 30 Ejemplo 12

Trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-2-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

- 35 Etapa a)

5,7-dimetoxi-2-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-ona

- 40 En un matraz de 60 cm³, bajo N₂, se introducen 52 mg de NaH al 50% en aceite (M=24)(1,08 mmol, 1,2 eq) y 9,0 cm³ de THF anhidro y seguidamente a -78°C se introducen 344 mg del producto obtenido en la etapa a) del ejemplo 11 (0,90 mmol). Después de 1 h a esta temperatura, se introducen 225 μl de cloruro de 4-fluoro-3-(trifluorometil)-benzoilo (M=226,56)(d=1,493, 1,50 mmol, 1,7 eq). Se deja que el medio retorne a temperatura ambiente y se agita durante 12 h. Se introducen seguidamente a 0°C 129 mg de NaH al 50% en aceite (M=24)(2,69 mmol, 3,0 eq). Se deja el medio bajo agitación a temperatura ambiente durante 72 h. Se introducen seguidamente 9 ml de AcOH y 1 ml de HCl concentrado. Se lleva seguidamente a 65°C durante 3 h. Se retorna a temperatura ambiente y se evaporan los disolventes bajo vacío. Los residuos se recuperan con 100 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH: 9/1, se lavan con una solución saturada de NaHCO₃ y H₂O saturada con NaCl. Se seca sobre MgSO₄ anhidro y se lleva hasta sequedad bajo vacío. Se obtienen 703 mg de un aceite que se somete a cromatografía sobre sílice 0,04-0,06 mm en CH₂Cl₂/MeOH: 90/10. Se aísla así el producto esperado en forma de un sólido amarillo=148 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: CDCl₃ δ (ppm)

- 55 2,60(m), 3,46(m): 2H; 4,17(sl): 1H; 3,52(m): 1H; 1,67(dl), 3,31(m): 2H; 3,29(m), 2,41(m): 2H; 3,48(sl): 6H; 6,42(sl), 6,52(s): 2H; 7,37(t): 1H; 8,16(sl): 1H; 7,94(sl): 1H.

Etapa b)

- 60 *Trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-2-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona*

- 65 En un matraz de 30 cm³ con refrigerante a reflujo bajo N₂, se introducen 139 mg del compuesto de dimetoxi obtenido en la etapa a) anterior (0,29 mmol), 2,9 cm³ de DMF anhidra y 725 mg de Reillex-piridina-HI (≈ 4 mmol/g)(2,9 mmol-10 eq) obtenido como se indica en la preparación 2) anterior. Se lleva a 130°C durante 42 h. Se retorna seguidamente a temperatura ambiente, se diluye con CH₃CN (10 ml), se filtra sobre Iena, se aclara con CH₃CN (2 x 10 ml) y seguidamente se añaden 2,23 g de resina PTBD (2,6 mmol/g)(5,8 mmol-20 eq). Se agita a una noche a temperatura ambiente, se filtra sobre Iena, se lava por medio CH₃CN (100 ml) y seguidamente se extrae por medio 20 cm³

ES 2 270 984 T3

CH₃CN/TFA: 95/05 bajo agitación. Se filtra sobre Iena, se aclara con CH₃CN/TFA: 95/05 (2 x 10 ml) y seguidamente se lleva hasta sequedad bajo vacío. Se recuperan 144 mg de un producto amorfo color naranja que se recupera con 3 cm³ de eluyente HPLC: CH₃CN/H₂O/TFA: 35/65/0,1. Se filtra con succión 0,45 µm y seguidamente se inyecta en 2 veces en HPLC preparativa: Kromasil C18-10 µm-500 x 22 mm-λ=225 nm-15 ml/minuto. Se reúnen las fracciones apropiadas, que se concentran bajo vacío y seguidamente se liofilizan. Se obtiene así el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 76,2 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

1,83, 3,09: 2H; 2,80(s): N-Me; 3,13, 3,41: 2H; 3,34: 2H; 3,53(dl), 4,11(sl): 1H(ax), 1H(ec); 6,32: 1H; 7,13: 1H; 7,47(t): 1H; 8,39(dd): 1H; 8,43(d): 1H.

Ejemplo 13

Trifluoroacetato de 2-(2-cloro-3-piridinil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopirán-4-ona

Etapa a)

2-cloro-3-piridinocarboxilato de (3S,4R)-4-[2-(2-cloro-3-piridinil)-5,7-dimetoxi-4-oxo-4H-benzopirán-8-il]-1-metil-3-piperidinilo

En un matraz de 60 cm³, bajo N₂, se introducen 586 mg de acetoflocinopiperidol (DI) (1,89 mmol) y 19,0 cm³ de THF anhidro. Seguidamente a 0°C se introducen 400 mg de NaH al 50% en aceite (M = 24) (8,3 mmol-4,4 eq). Después de 1 h a esta temperatura, se introducen 1,70 g de cloruro de 2-cloro-3-piperidinocarboxilato (M = 176,569) (5,67 mmol, 3 eq). El medio de reacción se deja 1 h a 0°C, 4 h a temperatura ambiente y 12 h a 65°C. Se deja en un medio retornar a temperatura ambiente y se introducen seguidamente 110 mg de NaH al 50% en aceite (M = 24) (2,27 mmol-1,2 eq). Se agita el medio a temperatura ambiente durante 1 h y a 4 h a 65°C. Se introducen seguidamente 19 ml de AcOH y 1,9 ml de HCl concentrado y se lleva a 80°C durante 12 h. Se retorna a temperatura ambiente y se evaporan los disolventes bajo vacío. Los residuos se recuperan en 150 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH: 9/1, se lavan dos veces por medio de una solución de NaOH (1 N) y H₂O saturada de NaCl. Se seca sobre MgSO₄ anhidro y se lleva a sequedad bajo vacío. Se obtienen 2,5 g de los productos en bruto que se someten a cromatografía sobre sílice, 0,04-0,06 mm, en CH₂Cl₂/MeOH/NH₃.H₂O:90:10:01. Se aísla el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 315 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: CDCl₃ δ (ppm)

3,23(dl), 2,37(dl): 2H; 3,07(tl), 1,79(dl): 2H; 3,05, 2,09(tl): 2H; 2,30(s): CH₃-N; 3,62(td): 1H(axial); 5,39(sl): 1H(ec); 3,99(s), 3,85(s): 6H; 6,40(s): 1H; 6,50(s): 1H; 7,23(dd): 1H; 7,97(dd): 1H; 8,45(dd): 1H; 7,39(dd): 1H; 7,85(dd): 1H; 8,53(dd): 1H.

Etapa b)

2-(2-cloro-3-piperidinil)-5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopirán-4-ona

En un matraz de 10 cm³, bajo N₂, se introducen 300 mg del producto obtenido en la etapa a) anterior (0,53 mmol), 1,06 ml de etanol y 0,53 ml de NaOH (2 M) (1,06 mmol, 2 eq). Se agita el medio a temperatura ambiente durante 4 h y se diluye en 20 ml de H₂O, y se extrae seguidamente dos veces con CH₂Cl₂/MeOH: 9/1 (2 x 25 ml). Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con agua saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan hasta sequedad. Se obtiene el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 166 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: CDCl₃ δ (ppm)

2,99, 1,57(dd): 2H; 2,06(tl), 3,0: 2H; 2,23(dl), 3,0: 2H; 2,32(s): CH₃-N; 3,98(s), 4,01(s): 6H; 3,50(ddd): 1H(axial); 3,92(sl): 1H(ec); 3,26: 1H(OH); 6,48: 1H; 6,48: 1H; 8,57(dd): 1H; 7,44(dd): 1H; 7,92(dd): 1H.

Espectro SM: MH⁺=431+; 413+

Espectro IR:

OH 3532 cm⁻¹; C=O 1653 cm⁻¹; Sistema conjugado + aromático: 1631, 1598, 1574, 1561, 1494 cm⁻¹.

ES 2 270 984 T3

Etapa c)

Trifluoroacetato de 2-(2-cloro-3-piridinil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopirran-4-ona

5 En un matraz de 30 cm³ con refrigerante a reflujo, bajo N₂, se introducen 144 mg del producto dimetoxi obtenido en la etapa b) (0,33 mmol), 3,3 cm³ de DMF anhidra y 725 mg de Reillex-piridina-HI (≈ 4 mmol/g) (2,9 mmol-10 eq) obtenido como se indica en la preparación 2) anterior. Se lleva a 130°C durante 42 h. Se retorna seguidamente a temperatura ambiente, se diluye con CH₃CN (10 ml), se filtra sobre Iena, se aclara mediante CH₃CN (2 x 10 ml) y seguidamente se añaden 2,6 g de resina PTBD (2,6 mmol/g) (6,7 mmol-20 eq). Se agita 1 h a temperatura ambiente, se filtra sobre Iena, se lava con CH₃CN (100 ml) y seguidamente se extrae mediante 20 cm³ de CH₃CN/TFA: 95/05 bajo agitación. Se filtra sobre Iena, se aclara mediante CH₃CN/TFA:95/05 (2 x 10 ml) y seguidamente se lleva a sequedad bajo vacío. Se recuperan 156 mg de un producto amorfo color naranja que se recoge por medio de 6 cm³ de eluyente HPLC CH₃CN/H₂O/TFA:25/75/0,1. Se filtra con succión-0,45 μm y seguidamente se inyecta en 3 veces en HPLC preparativa:Kromasil C18-10 μm-500 x 22 mm-λ=225 nm-15 ml/minuto. Se reúnen las fracciones apropiadas que se concentran bajo vacío y seguidamente se liofilizan. Se aísla así el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 30 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

1,82, 2,95: 2H; 2,73(sl): N-CH₃; 3,07; 3,36: 2H; 3,29: 2H; 3,45(enmascarado): 1H(axial); 4,07(sl): 1H(ec); 6,01: 1H(OH); 6,39(s): 1H; 6,71(s): 1H; 7,68(dd): 1H; 8,28(dd): 1H; 8,65(dd): 1H; 9,30, 11,34(s), 12,32(s): 3H(móviles).

Espectro SM: MH⁺=403+

Ejemplo 14

Trifluoroacetato de ácido 4-[8-[(3S,4R)-3-acetiloxi-1-metil-4-piperidinil]-5,7-dihidroxi-4-oxo-4H-benzopirran-2-il]-2,5-dicloro-benzoico

Etapa a)

2,5-dicloro-4-[5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-oxo-4H-benzopirran-2-il]-benzoato de metilo

1) Condensación: 2,5-dicloro-4-[3-[2-hidroxi-4,6-dimetoxi-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]fenil]-1,3-dioxopropil]-benzoato de metilo

En un matraz de 30 cm³, bajo N₂, se introducen 550 mg de tBuOK (M = 112,22) (4,5 mmol-3 eq) y 7 cm³ de DMF/NK20. Se enfría a 0°C y se añaden 460 mg de acetoflocinopiperidol (1,5 mmol). Se agita 1 h a temperatura ambiente, seguidamente se introducen 1079 mg de 2,5-dicloro-1,4-bencenodicarboxilato de dimetilo (M = 263,98) (4,5 mmol-3 eq). Se mantiene bajo agitación durante 17 h a temperatura ambiente. Se trata la reacción vertiendo agua, se lleva a pH = 7 mediante la adición de HCl 1 N. Se extrae por 3 veces en 20 cm³ de una mezcla CH₂Cl₂/MeOH:90/10, se lava con agua y se seca bajo vacío. Se obtienen así 1,34 g de producto en bruto.

2) Ciclación: 2,5-dicloro-4-[5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-oxo-4H-benzopirran-2-il]-benzoato de metilo

En un matraz bajo agitación se introducen 1,3 g de producto en bruto obtenido anteriormente en el apartado 1), 6,5 cm³ de DMF y 0,625 cm³ de HCl al 36% (7,5 mmol-5 eq). Se lleva seguidamente a 50°C durante 2 h. Se retorna a temperatura ambiente, se vierte en agua y añaden 0,65 cm³ de NaOH (12 N), se extrae por 3 veces en 20 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH: 9/1, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ anhidro y se lleva a sequedad bajo vacío. Se obtienen 1,3 g de un aceite marrón que se somete a cromatografía sobre sílice, 0,04-0,06 mm, en CHCl₃/MeOH:90/10. Se aísla el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 210 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: CDCl₃ δ (ppm)

1,56, 2,99: 2H; 3,99(s): 3H; 2,35(s): N-CH₃; 3,97(s), 3,99(s): 6H; 2,03, 2,97: 2H; 2,20, 3,00: 2H; 3,91: 1H(ec); 3,45(ddd): 1H(axial); 3,19: 1H(OH); 6,45(s): 1H; 6,54(s): 1H; 7,30(s): 1H; 7,87(s): 1H.

ES 2 270 984 T3

Etapa b)

Trifluoroacetato de ácido 4-[8-[(3S,4R)-3-acetiloxy-1-metil-4-piperidinil]-5,7-dihidroxi-4-oxo-4H-benzopiran-2-il]-2,5-dicloro-benzoico

En un matraz de 30 cm³ con refrigerante a reflujo, bajo N₂, se introducen 130 mg del compuesto del dimetoxi obtenido en la etapa a) (0,25 mmol), 2,5 cm³ de dimetilacetamida anhidra y 517 mg de HI-piridina (M = 207,1) (2,5 mmol-10 eq) obtenido como se indicó con anterioridad en la preparación 1). Se lleva a 130°C durante 20 h. Se retorna seguidamente a temperatura ambiente, se añaden 2,5 cm³ de CH₃CN y seguidamente se añaden al medio 1,9 g de resina PTBD (2,6 mmol/g) (5 mmol-20 eq). Se agita 2 h a temperatura ambiente, se filtra sobre Iena, se lava con CH₃CN y seguidamente se extrae con 10 cm³ de CH₃CN/TFA:95/05 bajo agitación. Se filtra sobre Iena, se aclara mediante CH₃CN/TFA:95/05 y seguidamente se lleva a sequedad bajo vacío. Se recuperan 180 mg de un producto amorfo color naranja que se recoge en 7 cm³ de eluyente de HPLC CH₃CN/H₂O/TFA: 27/73/0,1. Se filtra con succión-0,45 μm y seguidamente se inyecta en 4 veces en HPLC preparativa: Kromasil C18-10 μm-500 x 22 μm-λ=225 nm-15 ml/minuto. Se reúnen las fracciones apropiadas, que se concentran bajo vacío y seguidamente se liofilizan. Se aísla el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 32 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

2,07(d), 3,07(m); 2H; 3,16(m), 3,47(m); 2H; 3,50(m); 2H; 2,74(d); CH₃-N⁺H; 5,11(sl), 1,78(s); 1H(ec); 1,78(s); 3H; 3,59(enmascarado); 1H(axial); 6,37(s); 1H; 6,68(s); 1H; 8,07(s), 8,03(s); 2H; 9,32(sl); N⁺H; 11,39(s), 12,89(s), 14,0 (sl); 3H(móviles).

Ejemplo 15

Hidrocloreto de 2,5-dicloro-4-[5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-oxo-4H-benzopiran-2-il]-benzoato de metilo

En un matraz de 30 cm³, bajo N₂, se introducen 20 mg del producto del Ejemplo 14 (0,032 mmol), 0,5 cm³ de MeOH anhidro y 0,01 cm³ de cloruro de trimetilsililo (M = 108,64, d = 0,856) (2,5 eq, 0,08 mmol). Se deja 24 h a temperatura ambiente. Se vuelven a añadir 0,05 cm³ de cloruro de trimetilsililo. Se lleva el medio de reacción a 50°C durante 20 h. Se lleva hasta sequedad bajo vacío en un evaporador rotatorio y se recoge el producto por medio de 20 cm³ de agua. Se introducen en un liofilizador. El producto esperado se obtiene en forma de un sólido amarillo que pesa 9,7 mg.

Ejemplo 16

Trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-2-(2,5-dimetil-3-furanil)-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

Etapa a)

5,7-dimetoxi-2-(2,5-dimetil-3-furanil)-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

1) Condensación: *1,3-[2-hidroxi-4,6-dimetoxi-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]fenil]-1,3-propanodiona*

En un matraz de 30 cm³, bajo N₂, se introducen 310 mg de NaH al 50% en aceite (M = 24) (6,5 mmol-4 eq), 10 cm³ de THF anhidro, 500 mg de acetoflocinopiperidol (1,6 mmol) por fracciones, 2 gotas de EtOH y 12 mg de dibenzo-18-corona-6-(M = 360,41) (0,03 mmol-2% molar). Se agita 5 minutos a temperatura ambiente y seguidamente se introducen 685 μl de 2,5-dimetil-3-furanocarboxilato de metilo (M = 154,17, d = 1,092) (4,8 mmol-3 eq). Se agita 17 h a temperatura ambiente y seguidamente se lleva a reflujo durante 4 h 30.

2) Ciclación: *5,7-dimetoxi-2-(2,5-dimetil-3-furanil)-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona*

Se añade al medio de reacción obtenido anteriormente en el apartado 1) 10 cm³ de HCl al 36% (116 mmol-72 eq) y se mantiene a reflujo durante 2 h. Se retorna a temperatura ambiente, se vierte en 100 cm³ de NaOH (2 N), se extrae con 2 x 100 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH: 8/2, se lava con una solución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se lleva a sequedad bajo vacío. Se obtienen 2,13 g de un aceite marrón que se somete a cromatografía sobre sílice, 0,04-0,06 mm sucesivamente en CH₂Cl₂/MeOH: 80/20 y seguidamente en CH₂Cl₂/MeOH:90/10. Se aísla el producto esperado en forma de una resina marrón que pesa 89 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

ES 2 270 984 T3

1,46(d), 3,05(m): 2H; 1,98(t), 2,90(m): 2H; 2,17(d), 2,80(m): 2H; 2,22(s), 2,28(s): 6H; 2,52(s): N-CH₃; 3,32(enmascarado): 1H; 3,73(sl): 1H(ec); 3,87(s), 3,91(s): 6H; 6,14(s): 1H; 6,49(s): 1H; 6,61(s): 1H.

Etapa b)

5

Trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-2-(2,5-dimetil-3-furanil)-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

En un matraz de 30 cm³ con refrigerante a reflujo, bajo N₂, se introducen 89 mg del compuesto de dimetoxi obtenido anteriormente en la etapa a) (0,22 mmol), 2,5 cm³ de DMF anhidra y 538 mg de Reillex-piridina-HI (≈ 4 mmol/g) (2,15 mmol-10 eq) obtenido en la preparación 2)-anterior. Se lleva a 130°C durante 20 h 30 y seguidamente a 150°C durante 3 h. Se retorna seguidamente a temperatura ambiente, se diluye con CH₃CN, se filtra sobre Iena, se aclara mediante CH₃CN y seguidamente se añaden 1,7 g de resina PTBD (2,6 mmol/g) (4,4 mmol-20 eq). Se agita 2 h 30 a temperatura ambiente, se filtra sobre Iena, se lava con CH₃CN y seguidamente se extrae con 20 cm³ de CH₃CN/TFA:95/05 bajo agitación. Se filtra sobre Iena, se aclara con CH₃CN/TFA:95/05 y seguidamente se lleva a sequedad bajo vacío. Se recuperan 135 mg de un aceite marrón que se recoge en 3 cm³ de agua y algunas gotas de CH₃CN, tras lo cual se deposita sobre un cartucho de 2 g de C18. Se eluye el cartucho sucesivamente con 10 cm³ de CH₃CN/H₂O: 5/95, 20 cm³ de CH₃CN/H₂O: 20/80, 40 cm³ de CH₃CN/H₂O: 50/50 y 20 cm³ de CH₃CN puro. Se reúnen las fracciones apropiadas, que se concentran bajo vacío y seguidamente se liofilizan. Se aísla el producto esperado en forma de un sólido amarillo pálido que pesa 49 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

25

1,80(d), 3,11(enmascarado): 2H; 3,11, 3,47(enmascarado): 2H; 2,32(s), 2,59(s): 6H; 2,81(s): N-CH₃; 3,27(d), 3,41(enmascarado): 2H; 3,52(enmascarado): 1H(axial); 4,15(sl): 1H(ec); 6,31(s): 1H; 6,42(s): 1H; 6,62(s): 1H; 9,30(sl), 11,17(sl), 13,22(s): 3H(móviles).

30 Ejemplo 17

Trifluoroacetato de 2-[4-(dietilamino)-fenil]-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

35 Etapa a)

2-[4-(dietilamino)-fenil]-5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

1) Condensación: *1-[4-(dietilamino)-fenil]-3-[2-hidroxi-4,6-dimetoxi-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]fenil]-1,3-propanodiona*

En un tubo 30 cm³, bajo Ar, se introducen 310 mg de NaH al 50% en aceite (M = 24) (6,5 mmol-4 eq), 10 cm³ de THF anhidro, 500 mg de acetoflocinopiperidol (1,6 mmol) por fracciones, 2 gotas de EtOH y 12 mg de dibenzo-18-corona-6 (M = 360,41) (0,03 mmol-2% molar). Se agita 1 h a temperatura ambiente y seguidamente se introduce 1,00 g de 4-(dietilamino)-benzoato de metilo (M = 207,27) (4,8 mmol-3 eq). Se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 19 h y seguidamente se lleva a reflujo durante 22 h 30. Se retorna seguidamente a temperatura ambiente.

2) Ciclación: *2-[4-(dietilamino)-fenil]-5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona*

Se añade al medio de reacción obtenido con anterioridad en el apartado 1) 10 cm³ de HCl al 36% (116 mmol-72 eq) y se lleva seguidamente a 60°C durante 2 h. Se retorna a temperatura ambiente, se vierte en 100 cm³ de NaOH (2 n), se extrae con 2 x 200 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH: 8/2, se lava con una solución saturada de NaOH, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se lleva a sequedad bajo vacío. Se obtienen 1,28 g de un aceite marrón que se somete a cromatografía sobre sílice, 0,04-0,06 mm en CH₂Cl₂/MeOH:90/10. Se aísla el producto esperado amorfo amarillo de 152 mg.

Análisis

60 Espectro IR:

Complejo -OH: 3520 cm⁻¹; -C=O: 1655 cm⁻¹; Sistema conjugado + aromático: 1621, 1596, 1568, 1494 cm⁻¹.

Espectro H¹ RMN: CDCl₃ δ (ppm)

65

1,23(t): 6H; 3,45(q): 4H; 1,61(dl), 3,12(enmascarado): 2H; 2,16(tl), 3,09(enmascarado): 2H; 2,33(dl), 3,15(enmascarado): 2H; 3,64(ddd): 1H(axial); 2,41(s): CH₃-N; 3,96(s), 3,99(s): 6H; 2,81(s): N-CH₃; 4,04(sl): 1H(ec); 6,43(s): 1H; 6,53(s): 1H; 6,73; 7,66 AA'BB': 4H.

ES 2 270 984 T3

Etapa b)

Trifluoroacetato de 2-[4-(dietilamino)-fenil]-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

En un matraz de 30 cm³ con refrigerante a reflujo, bajo N₂, se introducen 140 mg del compuesto dimetoxi obtenido en la etapa a) anterior (0,30 mmol), 3 cm³ de DMF anhidra y 750 mg de Reillex-piridina-HI (≈ 4 mmol/g) (3,0 mmol-10 eq) obtenido como se indica en la preparación 2) anterior. Se lleva a 130°C durante 37 h y a 150°C durante 8 h. Se retorna seguidamente a temperatura ambiente, se diluye con CH₃CN, se filtra sobre Iena, se aclara con CH₃CN y seguidamente se añaden 2,3 g de resina PTBD (2,6 mmol/g) (6 mmol-20 eq). Se agita 1 h a temperatura ambiente, se filtra sobre Iena, se lava con CH₃CN y seguidamente se extrae con 20 cm³ de CH₃CN/TFA:95/05 bajo agitación. Se filtra sobre Iena, se aclara con CH₃CN/TFA:95/05 y seguidamente se lleva a sequedad bajo vacío. Se recuperan 304 mg de un producto amorfo color naranja que se recoge con 4 cm³ de eluyente de HPLC: CH₃CN/H₂O/TFA: 30/70/0,1. Se filtra con succión-0,45 μm y seguidamente se inyecta en 4 veces en HPLC preparativa Kromasil C18-10 μm-500 x 22 mm-λ=225 nm-15 ml/minuto. Se reúnen las fracciones apropiadas, que se concentran bajo vacío y seguidamente se liofilizan. Se aísla el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 109 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

1,15(t): 6H; 3,45(enmascarado): 4H; 1,81(d), 3,21(enmascarado): 2H; 3,21, 3,43(enmascarado): 2H; 3,42(m): 2H; 3,52(enmascarado): 1H(axial); 4,10(s): 1H(ec); 2,80(s): N-CH₃; 6,29(s): 1H; 6,69(s): 1H; 6,80, 7,91 AA'BB': 4H; 6,02(sl), 9,41(sl), 10,48(sl), 13,47(sl): 4H(móviles).

Ejemplo 18

Trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]-4H-benzopiran-4-ona

Etapa a)

5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[3-(trifluorometoxi)-fenil]-4H-benzopiran-4-ona

1) Condensación: 1-[2-hidroxi-4,6-dimetoxi-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]fenil]-3-[3-(trifluorometoxi)-fenil]-1,3-propanodiona

En un matraz seco de 50 cm³, bajo N₂, se introducen 310 mg de NaH al 50% en aceite (M = 24) (6,5 mmol-4 eq), 10 cm³ de THF anhidro, 500 mg de acetofloclonopiperidol (1,6 mmol) por fracciones, 2 gotas de EtOH y 12 mg de dibenzo-18-corona-6 (M = 360,41) (0,03 mmol-2% molar). Se agita ½ h a temperatura ambiente y seguidamente se introducen 1,1 g de 3-(trifluorometoxi)-benzoato de metilo (M = 220,15) (5,0 mmol-3 eq). Se mantiene abajo agitación a temperatura ambiente durante 18 h.

2) Ciclación: *5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]-4H-benzopiran-4-ona*

Se añade al medio de reacción obtenido anteriormente en el apartado 1) 10 cm³ de HCl al 36% (116 mmol-72 eq). Se lleva seguidamente a 55°C durante 2 h. Se retorna a temperatura ambiente, se vierte en 100 cm³ de NaOH (2 N), se extrae con 2 x 200 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH: 8/2, se lava con una solución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se lleva a sequedad bajo vacío. Se obtienen 1,33 g de un aceite color naranja que se somete a cromatografía sobre sílice 0,04-0,06 mm en CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH: 90/10/1. Se aísla el producto esperado en forma de un sólido color crema de 384 mg.

Análisis

Espectro IR: - Absorción en región OH/NH

-C=O: 1645 cm⁻¹; -C=C + aromático: 1622, 1596, 1568 cm⁻¹.

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

1,46(dl), 3,07(m): 2H; 1,93(tl), 2,88(enmascarado): 2H; 2,16(enmascarado), 2,90(enmascarado): 2H; 2,20(s): CH₃-N; 3,33(enmascarado): 1H(axial); 3,77(sl): 1H(ec); 3,89(s), 3,93(s): 6H; 4,32(dl): 1H(OH); 6,65(s): 1H; 6,82(s): 1H; 7,59(dl): 1H; 8,15(dl): 1H; 7,71(t): 1H; 8,13(sl): 1H.

ES 2 270 984 T3

Etapa b)

Trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]-4H-benzopiran-4-ona

En un matraz de 30 cm³ con refrigerante a reflujo, bajo N₂, se introducen 106 mg del compuesto dimetoxi obtenido en la etapa a) anterior (0,22 mmol), 2,5 cm³ de DMF anhidra y 538 mg de Reillex-piridina-HI (≈ 4 mmol/g) (2,15 mmol-10 eq) obtenido como se indicó en la preparación 2) anterior. Se lleva a 130°C durante 18 h y a 150°C durante 7 h. Se retorna seguidamente a temperatura ambiente, se diluye con CH₃CN, se filtra sobre Iena, se aclara con CH₃CN y seguidamente se añaden 1,7 g de resina PTBD (2,6 mmol/g) (4,4 mmol/20 eq). Se agita 2 h a temperatura ambiente, se filtra sobre Iena, se lava con CH₃CN y seguidamente se extrae con 20 cm³ de CH₃CN/TFA:95/05 bajo agitación. Se filtra sobre Iena, se aclara con CH₃CN/TFA:95/05 y seguidamente se lleva a sequedad bajo vacío. Se recuperan 152 mg de una resina amarilla que se recoge con 2 cm³ de eluyente de HPLC: CH₃CN/H₂O/TFA: 40/60/0,1. Se filtra con succión 0,45 μm y seguidamente se inyecta en 2 veces en HPLC preparativa: Kromasil C18-10 μ-500 x 22 mm λ=225 nm-15 ml/minuto. Se reúnen las fracciones apropiadas, que se concentran bajo vacío y seguidamente se liofilizan. Se aísla el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 88 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

1,87(dl), 3,15(m): 2H; 2,79(sl): CH₃-N; 3,19(m), 3,45(m): 2H; 3,38(m): 2H; 3,55(enmascarado): 1H(axial); 4,11(sl): 1H(ec); 6,37(s): 1H; 7,05(s): 1H; 5,99(sl): 1H(OH); 7,67(dl): 1H; 7,77(tl): 1H; 8,05(sl): 1H; 8,17(dl): 1H; 9,43(sl), 11,26(sl), 13,08(s): 3H(móviles).

Ejemplo 19

Trifluoroacetato de 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

Etapa a)

2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

1) Condensación: 1-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]-3-[2-hidroxi-4,6-dimetoxi-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]fenil]-1,3-propanodiona

En un matraz seco de 50 cm³, bajo N₂, se introducen 310 mg de NaH al 50% en aceite (M=24)(6,5 mol-4 eq), 10 cm³ de THF anhidro, 500 mg de acetoflocinopiperidol (1,6 mmol) por fracciones, 2 gotas de EtOH y 12 mg de dibenzo-18-corona-6 (M=360,41)(0,03 mmol-2% molar). Se agita ½ h a temperatura ambiente y seguidamente se introducen 1,3 g de 3,5-bis(trifluorometil)-benzoato de metilo (M=272,15)(4,8 mmol-3 eq) y se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 18 h.

2) Ciclación: 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

Se añade al medio de reacción obtenido anteriormente en el apartado 1) 10 cm³ de HCl al 36% (116 mmol-72 eq) y se lleva seguidamente a 55°C durante 2 h. Se retorna a temperatura ambiente, se vierte en 100 cm³ de NaOH (2 N), se extrae con 2 x 200 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH: 8/2, se lava con una solución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se lleva hasta sequedad bajo vacío. Se obtienen 985 mg de un sólido color naranja que se empasta con 15 cm³ de éter isopropílico a reflujo, se deja retornar a temperatura ambiente, se filtra y seguidamente se seca bajo vacío. Se aísla el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 503 mg.

Análisis

Espectro IR: absorción en la región OH/NH

-C=O: 1660 cm⁻¹; -C=C + aromático: 1632, 1622, 1573, 1565 cm⁻¹.

Análisis

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

1,49(dl), 3,05(ddt): 2H; 1,93(tl), 2,89(sl): 2H; 2,16 (enmascarado), 2,88(sl): 2H; 2,20(s): CH₃-N; 3,35(enmascarado): 1H (ax); 3,78(sl): 1H(ec); 3,90(s), 3,93(s): 6H; 4,29(dl): 1H (OH); 6,66(s): 1H; 7,15(s): 1H; 8,31(sl), 8,76(sl): 3H.

ES 2 270 984 T3

Etapa b)

Trifluoroacetato de 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

En un matraz de 20 cm³ con refrigerante a reflujo, bajo N₂, se introducen 117 mg del compuesto de dimetoxi obtenido en la etapa a) anterior (0,22 mmol), 2,5 cm³ de DMF anhidra y 538 mg de Reillex-piridina-HI (≈ 4 mmol/g)(2,15 mmol-10 eq) obtenido como se indicó en la preparación 2) anterior. Se lleva a 150°C durante 6 h y a 130°C durante 19 h. Se retorna seguidamente a temperatura ambiente, se diluye con CH₃CN, se filtra sobre Iena, se aclara con CH₃CN y seguidamente se añaden 1,7 g de resina PTBD (2,6 mmol/g)(4,4 mmol, 20 eq). Se agita 2 h a temperatura ambiente, se filtra sobre Iena, se lava con CH₃CN y seguidamente extrae con 20 cm³ de CH₃CN/TFA: 95/05 bajo agitación. Se filtra sobre Iena, se aclara con CH₃CN/TFA 95/05 y seguidamente se lleva hasta sequedad bajo vacío. Se recuperan 158 mg de una resina amarilla que se recoge con 2 cm³ de eluyente de HPLC: CH₃CN/H₂O/TFA: 45/55/0,1. Se filtra con succión 0,45 μm y seguidamente se inyecta en 2 veces en HPLC preparativa: Kromasil C18-10 μm-500 x 22 mm-λ=225 nm-15 ml/minuto. Se reúnen las fracciones apropiadas, que se concentran bajo vacío y seguidamente se liofilizan. Se aísla el producto esperado en forma de un sólido ligeramente amarillo que pesa 41 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

2,05(dl), 3,15(m): 2H; 2,76(sl): CH₃-N; 3,14(m), 3,40(enmascarado): 2H; 3,21(m), 3,40(enmascarado): 2H; 3,59(dl): 1H(ax); 4,18(sl): 1H(ec); 6,38(s): 1H; 7,30 (s): 1H; 8,43(s): 1H; 8,62(s): 1H; 5,96(sl), 9,46(sl), 11,25(sl), 12,93(sl): 4H(móviles).

Ejemplo 20

Trifluoroacetato de 2-(2,6-dicloro-4-piridinil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

Etapa a)

2-(2,6-dicloro-4-piridinil)-5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

1) Condensación: 1-(2,6-dicloro-4-piridinil)-3-[2-hidroxi-4,6-dimetoxi-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]fenil]-1,3-propanodiona

En un matraz de 30 cm³, bajo N₂, se introducen 310 mg de NaH al 50% en aceite (M=24)(6,5 mmol-4 eq), 10 cm³ de THF anhidro, 500 mg de acetoflocinopiperidol (1,6 mmol) por fracciones, 2 gotas de EtOH y 12 mg de dibenzo-18-corona-6 (M=360,41)(0,03 mmol-2% molar). Se agita ½ h a temperatura ambiente y seguidamente se introduce 1,00 g de 2,6-dicloro-4-piridinocarboxilato de metilo (M=360,41)(4,8 mmol, 3 eq). Se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 18 h.

2) Ciclación: 2-(2,6-dicloro-4-piridinil)-5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

Se añaden al medio de reacción obtenido anteriormente en el apartado 1) 10 cm³ de HCl al 36% (116 mmol-72 eq) y se lleva seguidamente a 50°C durante 2 h. Se retorna a temperatura ambiente, se vierte en 100 cm³ de NaOH (2 N), se extrae con 2 x 200 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH: 8/2, se lava con una solución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se lleva hasta sequedad bajo vacío. Se obtienen 820 mg de un sólido amarillo que se somete a cromatografía sobre sílice, 0,04-0,06 nm, en CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH: 90/10/1. Se aísla el producto esperado en forma de un sólido amarillo pálido que pesa 384 mg.

Análisis

Espectro IR: Absorción en región de OH/NH

-C=O: 1658 cm⁻¹; sistema conjugado + aromático: 1632, 1595, 1585, 1568, 1528 cm⁻¹.

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

1,53(dl), 3,06(enmascarado): 2H; 2,09(tl), 2,97(enmascarado): 2H; 2,31(enmascarado), 2,97(enmascarado): 2H; 3,83(enmascarado): 1H (ec); 3,37(dl): 1H; 2,29(sl): CH₃-N; 3,90(s), 3,93(s): 6H; 6,66(s): 1H; 6,98(s): 1H; 8,16(s): 2H.

ES 2 270 984 T3

Etapa b)

Trifluoroacetato de 2-(2,6-dicloro-4-piridinil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopirán-4-ona

En un matraz de 50 cm³ con refrigerante a reflujo, bajo N₂, se introducen 150 mg del compuesto de dimetoxi obtenido en la etapa a) anterior (0,32 mmol), 3,5 cm³ de DMF anhidra y 806 mg de Reillex-piridina-HI (≈ 4 mmol/b)(3,22 mmol-10 eq) obtenido como se indica en la preparación 2) anterior. Se lleva a 130°C durante 3 h y a 150°C durante 12 h 30. Se retorna seguidamente a temperatura ambiente, se diluye con CH₃CN, se filtra sobre Iena, se aclara con CH₃CN y seguidamente se añaden 2,5 g de resina PTBD (2,6 mmol/g)(6,5 mmol/20 eq). Se agita 1 h 30 a temperatura ambiente, se filtra sobre Iena, se lava con CH₃CN y seguidamente se extrae con 40 cm³ de CH₃CN/TFA: 95/05 bajo agitación. Se filtra sobre Iena, se aclara con CH₃CN/TFA: 95/05 y seguidamente se lleva hasta sequedad bajo vacío. Se recuperan 211 mg de una resina amarilla que se recoge con 5 cm³ de eluyente de HPLC: CH₃CN/H₂O/TFA 33/67/0,1. Se filtra con succión 0,45 μm y seguidamente se inyecta en 5 veces en HPLC preparativa: Kromasil C18-10 μm-500 x 22 mm-λ=225 nm-15 ml/minuto. Se recogen las fracciones apropiadas, que se concentran bajo vacío y seguidamente se liofilizan. Se aísla el producto esperado en forma un sólido amarillo que pesa 39 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

1,91(dl), 3,11(m): 2H; 3,20(m), 3,44(enmascarado): 2H; 3,31(m), 3,39(enmascarado): 2H; 2,79(sl): CH₃-N; 3,56(dl): 1H(ax); 4,15(sl): 1H(ec); 6,38(s): 1H; 7,25(s): 1H; 8,11(sl): 2H; 9,37(sl), 11,39(sl), 12,82(s), 6,04(sl): 4H (móviles).

Ejemplo 21

Trifluoroacetato de 2-[5-bromo-2-furanil]-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopirán-4-ona

Etapa a)

2-[5-bromo-2-furanil]-5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopirán-4-ona

1) Condensación: 1-[5-bromo-2-furanil]-3-[2-hidroxi-4,6-dimetoxi-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]fenil]-1,3-propanodiona

En un matraz de 30 cm³, bajo N₂, se introducen 310 mg de NaH al 50% en aceite (M=24)(6,5 mmol-4 eq), 10 cm³ de THF anhidro, 500 mg de acetoflocinopiperidol (1,6 mmol) por fracciones, 2 gotas de EtOH y 12 mg de dibenzo-18-corona-6 (M=360,41) (0,03 mmol-2% molar). Se agita 10 minutos a temperatura ambiente, seguidamente se introducen 994 mg de 5-bromo-2-furanocarboxilato de metilo (M=201,05)(4,85 mmol, 3 eq). Se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 18 h.

2) Ciclación: 2-[5-bromo-2-furanil]-5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopirán-4-ona

Se añaden al medio de reacción obtenido anteriormente en el apartado 1) 10 cm³ de HCl al 36% (116 mmol-72 eq) y se lleva seguidamente a 50°C durante 1 h 30. Se retorna a temperatura ambiente, se vierte en 100 cm³ de NaOH (2 N), se extrae con 2 x 100 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH: 8/2, se lava con una solución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se lleva hasta sequedad bajo vacío. Se obtienen 1,48 g de un aceite marrón que se somete a cromatografía sobre sílice, 0,04-0,06 mm en CH₂Cl₂/MeOH: 90/10. Se aísla el producto esperado amorfo amarillo que pesa 321 mg.

Análisis

Espectro IR: absorción en región OH/NH

-C=O: 1566 cm⁻¹; sistema conjugado + aromático: 1621, 1596, 1568, 1494 cm⁻¹.

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

1,53(dl), 3,10(dl): 2H; 2,37(enmascarado), 2,97(dl): 2H; 2,15(tl), 3,01(dl): 2H; 2,30(s): CH₃-N; 3,30(enmascarado): 1H(ax); 3,76(sl): 1H(ec); 3,88(s), 3,91(s): 6H; 4,36(sl): 1H (OH); 6,33(s): 1H; 6,63(s): 1H; 6,95(d), 7,37(d): 2H.

ES 2 270 984 T3

Etapa b)

Trifluoroacetato de 2-[5-bromo-2-furanil]-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopirran-4-ona

En un matraz de 20 cm³ con refrigerante a reflujo, bajo N₂, se introducen 140 mg del compuesto de dimetoxi obtenido en la etapa a) anterior (0,3 mmol), 3 cm³ de DMF anhidra y 754 de Reillex-piridina-HI (≈ 4 mmol/g)(3 mmol-10 eq) obtenido como se indica en la preparación 2) anterior. Se lleva a 130°C durante 40 h 30 y a 150°C durante 2 h. Se retorna seguidamente a temperatura ambiente, se diluye con CH₃CN, se filtra sobre Iena, se aclara con CH₃CN y seguidamente se añaden 2,3 g de resina PTBD (2,6 mmol/g)(6,0 mmol, 20 eq). Se agita 1 h 30 a temperatura ambiente, se filtra sobre Iena, se lava con CH₃CN y seguidamente se extrae con 10 cm³ de CH₃CN/TFA: 95/05 bajo agitación. Se filtra sobre Iena, se aclara con CH₃CN/TFA: 95/05 y seguidamente se lleva hasta sequedad bajo vacío. Se recuperan 287 mg de un producto amorfo marrón que se recoge con 4 cm³ de eluyente de HPLC: CH₃CN/H₂O/TFA: 30/70/0,1. Se filtra con succión 0,45 μm y seguidamente se inyecta en 2 veces en HPLC preparativa: Kromasil C18-10 μm-500 x 22 mm-λ=225 nm-15 ml/minuto. Se reúnen las fracciones apropiadas, que se concentran bajo vacío y seguidamente se liofilizan. Se aísla el producto esperado en forma un sólido amarillo que pesa 44 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

1,80(m), 3,17(enmascarado): 2H; 2,81(d): NH⁺-CH₃; 3,18(m), 3,47(m): 2H; 3,39(m): 2H; 3,48(enmascarado): 1H(ax); 4,04(s): 1H(ec); 6,34(s), 6,52(s): 2H; 7,03(d), 7,56(d): 2H; 5,79(s), 9,39(s), 11,24(s), 13,05(s): 4H(móviles).

Ejemplo 22

Trifluoroacetato de 8-[(3S,4R)-3-acetiloxi-1-metil-4-piperidinil]-2-(5-bromo-2-furanil)-5,7-dihidroxi-4H-benzopirran-4-ona

En un matraz con refrigerante a reflujo, bajo N₂, se introducen 140 mg del producto obtenido en la etapa a) del ejemplo 21 (0,30 mmol), 3 cm³ de DMA y 625 mg de piridina-HI (M=207,01)(3,0 mmol-10 eq) obtenidos como se indicó en la preparación 1) anterior. Se lleva a 130°C durante 40 h y a 150°C durante 5 h 30. Se retorna seguidamente a temperatura ambiente, se diluye con CH₃CN, seguidamente se añaden 2,3 g de resina PTBD (2,6 mmol/g)(6,0 mmol-20 eq). Se agita 1 h 20 a temperatura ambiente, se filtra sobre Iena, se lava con CH₃CN y seguidamente se extrae con 50 cm³ de CH₃CN/TFA: 95/05 y seguidamente se lleva hasta sequedad bajo vacío. Se recuperan 241 mg de una resina roja que se recoge en 8 cm³ de eluyente de HPLC de CH₃CN/H₂O/TFA: 35/65/0,1 descrito con posterioridad. Se filtra con succión, 0,45 μm, y seguidamente se inyecta en 4 veces en HPLC preparativa: Kromasil C18-10 μm-500 x 22 mm-λ=225 nm-15 ml/minuto. Se reúnen las fracciones apropiadas que se llevan hasta sequedad bajo vacío, se recogen en agua y seguidamente se liofilizan. Se aísla el producto esperado en forma de un sólido color crema que pesa 47 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

1,94(dl), 3,21(m): 2H; 2,85(s): CH₃-N; 3,26(enmascarado), 3,59(m): 2H; 3,59(m): 2H; 3,68(tl): 1H(ax); 5,09(sl): 1H(ec); 6,33(s), 6,52(s): 2H; 7,03(d), 7,56(d): 2H; 9,82(sl): N⁺H; 11,38(s), 13,06(s): 2H; 1,78(s): 3H.

Ejemplo 23

Trifluoroacetato de 2-ciclohexil-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopirran-4-ona

Etapa a)

2-ciclohexil-5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopirran-4-ona

1) Condensación: 1-ciclohexil-3-[2-hidroxi-4,6-dimetoxi-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]fenil]-1,3-propanodiona

En un matraz seco de 50 cm³, bajo N₂, se introducen 170 mg de NaH al 50% en aceite (M=24)(7,7 mmol-4 eq), 20 cm³ de DMSO-NK20 y 600 mg de acetoflocinopiperidol (1,9 mmol). Se agita 1 h a temperatura ambiente y seguidamente se introducen 0,85 cm³ de ciclohexanocarboxilato de metilo (M=142,2, d=0,995)(5,95 mmol-3 eq). Se mantiene bajo agitación durante 22 h.

2) Ciclación: 2-ciclohexil-5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopirran-4-ona

Se añade al medio de reacción obtenido con anterioridad en el apartado 1) 13 cm³ de HCl al 36% (151 mmol-78 eq). Se lleva seguidamente a 50°C durante 2 h 15. Se retorna a temperatura ambiente, se vierte en 200 cm³ de NaOH (N), se extrae con 200 cm³ de CH₂Cl₂ y seguidamente 200 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH: 9/1, se lava con una solución saturada

ES 2 270 984 T3

da NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se lleva hasta sequedad bajo vacío. Se obtienen 1,173 g de un aceite marrón que se somete a cromatografía sobre sílice, 0,04-0,06 mm en CH₂Cl₂/MeOH: 90/10. Se aísla el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 511 mg.

5 *Análisis*

Espectro IR:

-OH: 3535 cm⁻¹; -C=O: 1652 cm⁻¹; -C=C + aromáticos: 1619, 1597, 1495 cm⁻¹.

10 Espectro H¹ RMN: CDCl₃ δ (ppm)

1,25(m), 1,77(m): 2H; 1,86(m), 1,42(m): 4H; 1,41(m), 2,50(m): 4H; 2,49(tt): 1H; 1,62(m), 3,13(m): 2H; 2,17(m), 3,11(m): 2H; 2,32(d), 3,13(m): 2H; 2,41(s): N-CH₃; 3,94(s), 3,96(s): 6H; 3,43(ddd): 1H (ax); 3,90(enmascarado): 1H (ec); 6,00(s): 1H; 6,39(s): 1H.

Etapa b)

Trifluoroacetato de 2-ciclohexil-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

20 En un matraz de 20 cm³ con refrigerante a reflujo, bajo N₂, se introducen 100 mg del compuesto de dimetoxi obtenido en la etapa a) anterior (0,25 mmol) y 1,3 cm³ de HI al 57%. Se lleva a 130°C durante 1 h. Se enfría a 0°C por medio de un baño con hielo y seguidamente se basifica con 2 cm³ de NaOH (≈ 6 M) en MeOH. Se inyecta en 2 veces en HPLC preparativa: Kromasil C18-10 μm-500 x 22 mm-λ=225 nm-15 ml/minuto con eluyente de MeOH/H₂O/TFA: 25 55/45/0,1. Se reúnen las fracciones apropiadas, que se llevan hasta sequedad bajo vacío, se recoge con 1 cm³ de MeOH + 100 cm³ de agua y seguidamente se liofiliza. Se aísla así el producto esperado en forma de un sólido blanco que pesa 29,4 mg.

Análisis

30 Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

1,75, 1,42: 2H; 1,36, 1,85: 4H; 1,95, 1,52: 4H; 2,61: 1H; 2,82: CH₃-N; 3,39: 2H; 4,05: 1H; 3,40: 1H; 1,83, 3,48: 2H; 5,80: 1H(OH); 6,16(s): 1H; 6,33(s): 1H; 13,15, 11,14: 2H(móviles).

Ejemplo 24

Trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[4-(trifluorometoxi-fenil)-4H-benzopiran-4-ona

40 Etapa a)

5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[4-(trifluorometoxi)-fenil]-4H-benzopiran-4-ona

45 1) Condensación: 1-[2-hidroxi-4,6-dimetoxi-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]fenil]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-propanodiona

En un matraz seco de 50 cm³ bajo N₂, se introducen 310 mg de NaH al 50% en aceite (M=24)(6,5 mmol, 4 eq), 16 cm³ de DMSO-NK20 y 500 mg de acetoflocinopiperidol (1,6 mmol) por fracciones. Se agita 1 h a temperatura ambiente y seguidamente se introducen 1,07 g 4-(trifluorometoxi)-benzoato de metilo (M=220,16)(4,9 mmol, 3 eq). Se mantiene bajo agitación durante 17 h a temperatura ambiente y seguidamente se calienta a 50°C durante 2 h.

2) Ciclación: 5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4H-benzopiran-4-ona

55 Se añaden al medio de reacción obtenido anteriormente en el apartado 1) 11 cm³ de HCl al 36% (128 mmol-79 eq) y se mantienen a 50°C durante 1 h 30. Se retorna a temperatura ambiente, se vierte en 70 cm³ de NaOH (2 N), se extrae con 2 x 100 cm³ CH₂Cl₂/MeOH: 8/2, se lava con una solución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se lleva hasta sequedad bajo vacío. Se obtienen 1,23 g de un aceite amarillo que se somete a cromatografía sobre sílice: 0,04-0,06 mm, en CH₂Cl₂/MeOH: 90/10 y seguidamente 80/20. Se aísla así el producto esperado en forma de una resina amarilla que pesa 242 mg.

Análisis

65 Espectro IR: absorción en región OH/NH

-C=O: 1647 cm⁻¹; -C=C + aromático: 1597, 1583, 1570, 1508, 1498 cm⁻¹.

ES 2 270 984 T3

Espectro ^1H RMN: DMSO D^6 δ (ppm)

1,51(dl), 3,09(dl): 2H; 2,98(dl), 2,15(tl): 2H; 2,98(dl), 2,39(enmascarado): 2H; 3,90(s), 3,94(s): 6H; 2,32(s): $\text{CH}_3\text{-N}$; 3,37(dl): 1H(ax); 3,82(s): 1H(ec); 6,66(s): 1H; 6,73(s): 1H; 7,56, 8,23 AA'BB': 4H; 4,54: 1H(OH).

Etapa b)

Trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4H-benzopiran-4-ona

En un matraz de 20 cm^3 con refrigerante a reflujo bajo N_2 , se introducen 144 mg del producto obtenido en la etapa a) anterior (0,30 mmol), 3 cm^3 de DMF anhidra y 450 mg de Reillex-piridina-HI (≈ 4 mmol/g)(1,8 mmol-6 eq) obtenido como se indicó en la preparación 2). Se lleva a 120 C durante 19 h y a 150 C durante 24 h y seguidamente se retorna a temperatura ambiente. Se filtra sobre Iena y se lava con 10 cm^3 de CH_3CN + 3 cm^3 de MeOH y seguidamente se añaden 1,2 g de resina PTBD (2,6 mmol/g)(3,1 mmol-10 eq) en el filtrado. Se agita 1 noche a temperatura ambiente, se filtra sobre Iena, se lava con CH_3CN y seguidamente se extrae con $\text{CH}_3\text{CN/TFA}$: 95/05 bajo agitación. Se filtra sobre Iena, se aclara con $\text{CH}_3\text{CN/TFA}$: 95/05 y seguidamente se lleva hasta sequedad bajo vacío. Se recuperan 171 mg de un barniz amarillo que se recoge con 6 cm^3 de eluyente de HPLC descrito con posterioridad. Se filtra con succión 0,45 μm y seguidamente se inyecta en 3 veces en HPLC preparativa: Kromasil C18-10 μm -500 x 22 mm- λ =225 nm. Eluyente: $\text{CH}_3\text{CN/H}_2\text{O/TFA}$: 35/65/0,1-15 ml/minuto. Se reúnen las fracciones apropiadas, que se concentran bajo vacío y seguidamente se liofilizan. Se aisla así el producto esperado en forma un sólido amarillo p ldo que pesa 77 mg.

Análisis

Espectro ^1H RMN: DMSO D^6 δ (ppm)

1,82(dl), 3,18(m): 2H; 3,19(m), 3,49(enmascarado): 2H; 3,42(sl): 2H; 3,55(enmascarado): 1H(ax); 2,83(d): $\text{CH}_3\text{-N}$; 4,09(sl): 1H(ec); 6,37(s): 1H; 7,00(s): 1H; 7,58, 8,27 AA'BB': 4H; 9,43, 11,27, 13,11, 5,98(sl): 4H(móviles).

Ejemplo 25

Trifluoroacetato de ácido 4-[5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-oxo-4H-benzopiran-il]benzoico

Etapa a)

4-[5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-oxo-4H-benzopiran-2-il]-benzoato de metilo

1) Condensación: 4-[3-[2-hidroxi-4,6-dimetoxi-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]fenil]-1,3-dioxopropil]-benzoato de metilo

En un matraz de 100 cm^3 , bajo N_2 , se introducen 196 mg de NaH al 50% en aceite ($M = 24$) (8 mmol-4 eq), 5 cm^3 de DMSO/NK20 y 309 mg de acetoflocinopiperidol (1 mmol). Se agita 1 h a temperatura ambiente y seguidamente se introducen 582 mg de 1,4-bencenodicarboxilato de dimetilo ($M = 194,1$) (3 mmol-3 eq) y se mantiene bajo agitación durante 20 h

2) Ciclación: 4-[5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-oxo-4H-benzopiran-2-il]benzoato de metilo

Se añaden al medio de reacción obtenido en el apartado 1) anterior 2,5 cm^3 de HCl al 36% (0,03 mmol-30 eq). Se lleva seguidamente a 50 C durante 2,5 h. Se deja durante 48 h a temperatura ambiente. Se trata diluyendo el medio de reacción con 5 cm^3 de agua. Se añaden gota a gota 2,5 cm^3 de NaOH al 33%, se extrae con 60 cm^3 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 9/1, se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se lleva hasta sequedad bajo vacío. Se obtienen 314 mg de un aceite marrón que se somete a cromatografía sobre sílice, 0,04-0,06 mm, en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 80/20. Se aisla así el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 220 mg.

Análisis

Espectro IR: - Absorción en región OH/NH

-C=O: 1722 cm^{-1} ; 1647 cm^{-1} ; Sistema conjugado + aromático: 1619, 1596, 1574, 1494 cm^{-1} .

Espectro ^1H RMN: CDCl_3 δ (ppm)

1,63(m), 3,11: 2H; 2,19, 3,21: 2H; 2,39, 3,21: 2H; 2,44(s): N- CH_3 ; 3,56(ddd): 1H(ax); 4,05(l): 1H(ec); 3,45: 1H(OH); 3,96(s), 3,97(s), 4,50(s): 9H; 6,44(s), 6,69(s): 2; 7,89, 8,18: 4H.

ES 2 270 984 T3

Etapa b)

Trifluoroacetato de ácido 4-[5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-oxo-4H-benzopirán-2-il]benzoico

En un matraz de 30 cm³ con refrigerante a reflujo, bajo N₂, se introducen 90 mg del compuesto de dimetoxi obtenido en la etapa a) anterior (0,198 mmol), 1,9 cm³ de DMF anhidro y 1238 mg de Reillex-piridina-HI (≈ 4 mmol/g) (4,87 mmol-25 eq) obtenido como se indicó anteriormente en la preparación 2). Se lleva a 130°C durante aproximadamente 60 h y seguidamente a 140°C durante 5 h. Se retorna seguidamente a temperatura ambiente, se diluye con MeOH + DMF, se filtra sobre Iena, se aclara con DMF y el filtrado se lleva hasta sequedad bajo vacío en un evaporador rotatorio. El residuo aceitoso se recoge con 4 cm³ del eluyente de HPLC: MeOH/H₂O/TFA: 55/45/0,1-15 ml/minuto. Se filtra con succión 0,45 μm y seguidamente se inyecta en 4 veces en HPLC preparativa: Kromasil C18-10 μm-500 x 22 mm-λ=225 nm. Se reúnen las fracciones apropiadas, que se concentran bajo vacío y seguidamente se liofilizan. Se aísla así el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 20 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

3,41; 2H; 4,09; 1H; 3,54; 1H; 1,80, 3,18; 2H; 3,18, 3,46; 2H; 2,83; N-CH₃; 7,04; 1H; 6,37; 1H; 8,14, 8,24; 4H; 5,97, 9,34, 11,26, 13,08; 4H (móviles).

Ejemplo 26

Trifluoroacetato de 2-[3-[(4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-fenil]-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopirán-4-ona

Etapa a)

2-[3-[(4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-fenil]-5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopirán-4-ona

1) Condensación: 1-[3-[(4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil]-3-[2-hidroxi-4,6-dimetoxi-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]fenil]-1,3-propanodiona

En un matraz, bajo N₂, se introducen 250 mg de NaH al 50% en aceite (M = 24) (5,2 mmol-2,7 eq), 6,5 cm³ de DMSO/NK20 y 600 mg de acetofloclonopiperidol (1,9 mmol). Se agita 1 h a temperatura ambiente y seguidamente se introducen 1460 g de 3-[(4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]benzoato de metilo (M = 323,19) (4,5 mmol-23, eq) y se mantiene bajo agitación durante 22 h a temperatura ambiente, seguidamente se calienta a 75°C antes de retornar a temperatura ambiente durante 18 h.

2) Ciclación: 2-[3-[(4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil]-5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopirán-4-ona

Se añade al medio de reacción obtenido anteriormente en el apartado 1) 2 cm³ de HCl al 36% (24 mmol-12 eq). Se lleva seguidamente a 50°C durante 1 h 40 y seguidamente se añaden 2 cm³ de HCl al 36% (24 mmol-12 eq). Se mantiene todavía 2 h a 50°C y seguidamente se retorna a temperatura ambiente, se vierte en 60 cm³ de NaOH (N), se extrae con 2 x 100 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH: 95/5, se lava con una solución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se lleva hasta sequedad bajo vacío. Se obtienen 1,23 g de una resina amarilla que se somete a cromatografía sobre sílice 0,04-0,06 mm en CH₂Cl₂/MeOH:90/10. Se aísla así el producto esperado en forma de una espuma amarilla que pesa 526 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: CDCl₃ δ (ppm)

1,66(d), 3,22(enmascarado): 2H; 2,33(tl), 3,19(enmascarado): 2H; 2,52(enmascarado), 3,28(enmascarado): 2H; 3,57; 1H(ax); 4,09(sl): 1H(ec); 2,21(s), 2,24(s): 6H; 2,52(s): N-CH₃; 3,98(s), 4,00(s): 6H; 6,45(s): 1H; 6,55(s): 1H; 5,29(s): 2H; 7,16(d): 1H; 7,48(t): 1H; 7,61(sl): 1H; 7,78(d): 1H.

Etapa b)

Trifluoroacetato de 2-[3-[(4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil]-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopirán-4-ona

En un matraz de 20 cm³ con refrigerante a reflujo bajo N₂ se introducen 150 mg del compuesto de dimetoxi (0,26 mmol) obtenido en la etapa a) anterior, 2,6 cm³ de DMF anhidra y 710 mg de Reillex-piridina-HI (≈ 4 mmol/g) (2,8 mmol-11 eq) obtenido como se indicó anteriormente en la preparación 2). Se lleva a 130°C durante 30 h. Se retorna

ES 2 270 984 T3

seguidamente a temperatura ambiente, se diluye con 10 cm³ de MeOH, se lleva el pH a 8 con una solución saturada de NaOH en MeOH, se filtra el Reillex sobre un cartucho de filtración de 20 µm por filtración rotatoria 0,5 µm, se lleva hasta sequedad bajo vacío sostenido. Se recuperan 532 mg de un sólido color crema que se recoge en el eluyente de HPLC: MeOH/H₂O/TFA: 65/35/0,1. Se filtra con succión 0,45 µm y seguidamente se inyecta en HPLC preparativa: Kromasil C18-10 µm-500 x 22 mm-λ=225 nm-15 ml/minuto. Se reúnen las fracciones apropiadas que se concentran bajo vacío y seguidamente se liofilizan. Se aísla así el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 38 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

2,81(s): N-CH₃; 2,11(s), 2,24(s): 6H; 1,86, 3,18: 2H; 3,49, 3,20: 2H; 3,38: 2H; 4,11(sl): 1H(ax); 3,52: 1H(ec); 5,39: 2H; 6,37(s): 1H; 6,89(s): 1H; 7,31(d): 1H; 7,59(t): 1H; 7,93(sl): 1H; 8,03(d): 1H; 13,11, 11,2, 9,44, 6,0: 4H (móviles).

Ejemplo 27

Trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-2-[3-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-fenil]-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

Se procede como en el Ejemplo 26 y se obtiene al mismo tiempo el producto del Ejemplo 27. Se aísla así el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 74 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

2,81(s): N-CH₃; 2,10(s), 2,21(s): 6H; 3,19(tl), 1,86(d): 2H; 3,51(tl), 3,20: 2H; 3,40: 2H; 4,10 (enmascarado): 1H (ax); 3,53(tl): 1H(ec); 5,32: 2H; 6,36(s): 1H; 6,86(s): 1H; 7,27(d): 1H; 7,57(t): 1H; 7,88(s): 1H; 8,01(d): 1H; 13,11, 11,20, 9,42, 5,96: 4H (móviles).

Ejemplo 28

Trifluoroacetato de 2-[2,5-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

Etapas a)

2-[2,5-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

1) Condensación: *1-[2,5-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-3-[2-hidroxi-4,6-dimetoxi-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]fenil]-1,3-propanodiona*

En un matraz de 30 cm³, bajo N₂, se introducen 196 mg de NaH al 50% en aceite (M = 24) (4 mmol-4 eq), 5 cm³ de DMSO/NK20 y 309 mg de acetoflocinopiperidol (1 mmol). Se agita 1 h a temperatura ambiente, seguidamente se introducen 996 mg de 2,5-bis(2,2-trifluoroetoxi)-benzoato de metilo (M = 332,2) (3 mmol, 3 eq). Se mantiene bajo agitación durante 20 h.

2) Ciclación: *2-[2,5-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona*

Se añaden al medio de reacción obtenido anteriormente en el apartado 1) 2,5 cm³ de HCl al 36% (24 mmol-24 eq). Se lleva seguidamente a 50°C durante 3 h 30. Se retorna a temperatura ambiente, se añaden 3 cm³ de NaOH conc., se extrae 3 veces con 20 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH: 9/1, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ anhidro y se lleva hasta sequedad bajo vacío. Se obtiene 1 g de un aceite marrón que se somete a cromatografía sobre sílice 0,04-0,06 mm en CH₂Cl₂/MeOH: 80/20. Se aísla así el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 146 mg.

Análisis

Espectro H¹ RMN: CDCl₃ δ (ppm)

1,61(m), 3,26(m): 2H; 2,23(m), 3,14(m): 2H; 2,42(sl): N-CH₃; 2,44(enmascarado), 3,19(m): 2H; 3,41(l): 1H (OH); 3,51(ddd): 1H(ax); 4,03(sl): 1H(ec); 3,97(s): 6H; 4,39(qd), 4,44(qd), 4,67(m): 4H; 6,43(s): 1H; 6,75(s): 1H; 6,99(d): 1H; 7,07(dd): 1H; 7,64(d): 1H.

ES 2 270 984 T3

Etapa b)

Trifluoroacetato de 2-[2,5-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

5 En un matraz de 30 cm³ con refrigerante a reflujo, bajo N₂, se introducen 130 mg del compuesto de dimetoxi obtenido anteriormente en el apartado a) (0,25 mmol), 15 cm³ de DMF anhidra y 682 mg de Reillex-piridina-HI piridina (≈ 4 mmol/g) (2,72 mmol-11 eq) obtenido como se indicó anteriormente en la preparación 2). Se lleva a 10 150°C durante 36 h. Se retorna seguidamente a temperatura ambiente, se diluye con CH₃CN, se filtra sobre Iena, se aclara con CH₃CN y seguidamente se lleva a sequedad bajo vacío. Se obtiene un producto en bruto que pesa 650 mg. El producto en bruto obtenido se pone en solución en 10 cm³ de CH₃CN, 10 cm³ de MeOH y 1,9 g de resina PTBD (2,6 mmol/g) (5 mmol-20 eq). Se agita 20 h a temperatura ambiente, se filtra sobre Iena, se lava con CH₃CN y seguidamente se extrae con 12 cm³ de CH₃CN/TFA:95/05 bajo agitación. Se filtra sobre Iena, se aclara con CH₃CN/TFA: 95/05 y seguidamente se lleva hasta sequedad bajo vacío. Se recuperan 150 mg de un producto amorfo color naranja que se 15 recoge con 7,5 cm³ de eluyente de HPLC CH₃CN/H₂O/TFA: 42/58/0,1. Se filtra con succión 0,45 μm y seguidamente se inyecta en 5 veces en HPLC preparativa: Kromasil C18-10 μm-500 x 22 mm-λ=225 nm-15 ml/minuto. Se reúnen las fracciones apropiadas, que se concentran bajo vacío y seguidamente se liofilizan. Se aísla así el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 45 mg.

20 *Análisis*

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

25 1,91(dl), 3,07(m): 2H; 3,12(enmascarado), 3,36(m): 2H; 3,24(m), 3,32(enmascarado): 2H; 2,74(sl): N-CH₃; 4,12(sl), 4,04(sl): 1H(ec); 3,47(enmascarado): 1H(ax); 4,89(q): 4H; 6,10(sl), 5,83(sl): 1H (OH); 6,36(s): 1H; 6,65(s): 1H; 7,37(enmascarado), 7,46(d): 3H; 9,32, 11,22(sl), 13,05(l), 13,14(s): 4H (móviles).

Ejemplo 29

30 *5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-(3-isoquinolinil)-4H-benzopiran-4-ona*

Etapa a)

5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-(3-isoquinolinil)-4H-benzopiran-4-ona

35 1) Condensación: 1-[2-hidroxi-4,6-dimetoxi-3-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]fenil]-3-(3-isoquinolinil)-1,3-propanodiona

40 En un tubo de 30 cm³, bajo Ar, se introducen 124 mg de NaH al 50% en aceite (M = 24) (2,6 mmol-4 eq), 6,5 cm³ de DMSO/NK20 y 200 mg de acetoflocinopiperidol (0,65 mmol) por fracciones. Se agita 1 h a temperatura ambiente y seguidamente se introducen 363 mg de 3-isoquinolinocarboxilato de metilo (M = 187,2) (11,9 mmol-3 eq) y se mantiene bajo agitación durante 18 h.

45 2) Ciclación: 5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-(3-isoquinolinil)-4H-benzopiran-4-ona

Se añaden al medio de reacción obtenido anteriormente en el apartado 1) 4,4 cm³ de HCl al 36% (51 mmol-79 eq) y se lleva seguidamente a 50°C durante 3 h 30. Se retorna a temperatura ambiente, se vierte en 60 cm³ de NaOH (N) se extrae con 2 x 50 cm³ de CH₂Cl₂/MeOH: 9/1, se lava con 50 cm³ de H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se lleva hasta sequedad bajo vacío. Se obtienen 533 mg de un sólido amarillo pálido que se somete a cromatografía sobre sílice 50 0,04-0,06 mm en CH₂Cl₂/MeOH:90/10. Se aísla así el producto esperado en forma de un sólido amarillo pálido que pesa 294 mg.

Análisis

55 Espectro IR: -Absorción en zona OH/NH

-C=O: 1642 cm⁻¹; Sistema conjugado + aromático: 1623, 1615, 1596, 1575, 1563, 1492 cm⁻¹.

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

60 1,90, 3,43: 2H; 2,83(sl): N-CH₃; 3,42: 2H; 3,44: 2H; 3,71(dl): 1H(ax); 4,16(sl): 1H(ec); 3,92(s), 3,96(s): 6H; 5,47(l): 1H (OH); 6,70(s): 1H; 7,07(s): 1H; 7,84(ddd): 1H; 7,94(ddd): 1H; 8,26(d): 1H; 8,35(dl): 1H; 8,54(s): 1H; 9,47(s): 1H.

65

ES 2 270 984 T3

Etapa b)

5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-(3-isoquinolinil)-4H-benzopiran-4-ona

- 5 En un matraz con un refrigerante a reflujo, bajo Ar, se introducen 168 mg del compuesto de dimetoxi obtenido anteriormente en el apartado a) (0,38 mmol), 4 cm³ de DMF anhidra y 470 mg de Reillex-piridina-HI ($\approx$ 4 mmol/g⁹ (1,9 mmol-5 eq) obtenido como se indicó anteriormente en la preparación 2). Se lleva a 150°C durante 16 h 30. Se retorna seguidamente a temperatura ambiente, se filtra con succión 0,45 μ m y seguidamente se lleva a pH 8-9 con 0,5 cm³ de NaOH (N), se diluye con 20 cm³ de H₂O, se agita 1 h a temperatura ambiente, se filtra sobre Iena y se lava con 10 cm³ de H₂O. Se vuelve a dispersar el sólido en H₂O y seguidamente se diluye el medio con 15 cm³ de DMF. Se lleva a reflujo y seguidamente se deja retornar a temperatura ambiente antes de colocar el medio en un refrigerador durante 4 días para cristalizar. Después de retornar a temperatura ambiente, se filtra sobre Iena, se lava con agua y se seca bajo vacío a 60°C. Se aísla así el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 56 mg.

15 *Análisis*

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

- 20 1,98, 3,32: 2H; 2,89(d): N-CH₃; 3,47: 2H; 3,38, 3,58: 2H; 3,67(dl): 1H(ax); 4,22(sl): 1H(ec); 6,38(s): 1H; 7,26(s): 1H; 7,88(tl): 1H; 7,98(tl): 1H; 8,28(dl): 1H; 8,37(dl): 1H; 8,60(s): 1H; 9,50(s): 1H; 11,23, 13,11: 3H; 9,48(d): 1H.

Ejemplo 30

Trifluoroacetato de 2-(2-clorofenil)-5,7-dihidroxi-6-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

- 25 En un matraz de 10 cm³ con refrigerante a reflujo, bajo N₂, se introducen 466 mg de hidrocloreto de 2-(2-clorofenil)-5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona preparado como se indicó en la solicitud de patente n° FR 9807677 (10 mmol), 1,1 cm³ de HBr al 48% (d = 1,49) (10 mmol-1 eq), 2,4 cm³ de H₂O y se lleva esta suspensión a 140°C durante 21 h y a 160°C durante 2 h 30. Se vuelven a añadir seguidamente 1,2 cm³ de HBr al 48% (10 eq) y se calienta a 160°C durante 31 h. Se retorna seguidamente a temperatura ambiente, se diluye con H₂O, se vuelve a disolver el precipitado en CH₃CN y seguidamente se añaden 7,7 g de resina PTBD (2,6 mmol/g) (20 mmol-20 eq). Se agita 2 h 30 a temperatura ambiente y seguidamente se añaden 2 g de resina PTBD (2,6 mmol/g) (5,2 mmol-5 eq). Se agita durante 1 h 30 a temperatura ambiente, se filtra sobre Iena, se lava con CH₃CN y seguidamente se extrae con 40 cm³ de CH₃CN/TFA:95/05 bajo agitación. Se filtra sobre Iena, se aclara con CH₃CN/TFA:95/05 y seguidamente se lleva hasta sequedad bajo vacío. Se recuperan 535 mg de un residuo amarillo que se recoge en 10 cm³ de eluyente de HPLC CH₃CN/H₂O/TFA: 35/65/0,1. Se filtra con succión 0,45 μ m y seguidamente se inyecta en 10 veces en HPLC preparativa Kromasil C18-10 μ m-500 x 22 mm- λ =225 nm-20 ml/minuto. Se reúnen las fracciones apropiadas, que se concentran bajo vacío y seguidamente se liofilizan. Se aísla así el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 68,3 mg.

40 *Análisis*

Espectro H¹ RMN: DMSO D⁶ δ (ppm)

- 45 2,76(s): N-CH₃; 1,73, 3,12: 2H; 3,10, 3,40: 2H; 3,32: 2H; 3,40: 1H; 4,11(sl): 1H(ec); 6,51(s): 1H; 6,59(s): 1H; 7,52(td), 7,61(td): 2H; 7,67(dd), 7,77(dd): 2H; 13,46: 1H (OH); 11,37: 1H (OH); 6,10, 9,40: 2H (móviles).

Ejemplo 31

Trifluoroacetato de 2-(2-clorofenil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

Ejemplo de desprotección de las funciones hidroxilo utilizando Reillex-HI-piridina en DMF

- 55 En un matraz de 30 cm³ con refrigerante a reflujo, bajo N₂, se introducen 100 mg de hidrocloreto de 2-(2-clorofenil)-5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona preparado como se indicó en la solicitud de patente número FR 9807677 (0,21 mmol), 2 cm³ de DMF anhidra y 581 mg de Reillex-piridina-HI piridina ($\approx$ 4 mmol/g) (2,2 mmol-11 eq) obtenida como se indicó anteriormente en la preparación 2). Se lleva a 130°C durante 48 h y a 150°C durante 1 h. Se retorna seguidamente a temperatura ambiente, se diluye con CH₃CN, se filtra sobre Iena, se aclara con CH₃CN y seguidamente se añaden 1,5 g de resina PTBD (2,6 mol/g) (4,2 mmol-20 eq). Se agita 20 h a temperatura ambiente, se filtra sobre Iena, se lava sobre CH₃CN y seguidamente se extrae con 10 cm³ de CH₃CN/TFA:95/05 bajo agitación durante 1 h. Se filtra sobre Iena, se aclara con CH₃CN/TFA:95/05 y seguidamente se lleva hasta sequedad bajo vacío. Se recuperan 130 mg de un producto amorfo color naranja que se recoge en 3 cm³ de eluyente de HPLC: CH₃CN/H₂O/TFA: 35/65/0,1. Se filtra con succión 0,45 μ m y seguidamente se inyecta en 4 veces en HPLC preparativa: Kromasil C18-10 μ m-500 x 22 mm- λ =225 nm-15 ml/minuto. Se reúnen las fracciones apropiadas, que se concentran bajo vacío y seguidamente se liofilizan. Se aísla así el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 50 mg.

ES 2 270 984 T3

Análisis

SM/ESP: $MH^+ = 402^+$

5 Ejemplo 32

Trifluoroacetato de 8-[(3S,4R)-3-acetiloxi-1-metil-4-piperidinil]-2-(clorofenil)-5,7-dihidroxi-4H-benzopiran-4-ona

Ejemplo de desprotección de las funciones hidroxilo utilizando HI-piridina en DMA.

10 En un matraz de 30 cm³ con refrigerante a reflujo, bajo N₂, se introducen 115 mg (0,24 mmol) de hidrocloreto de 2-(2-clorofenil)-5,7-dimetoxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona preparada como se indicó en la solicitud de patente número FR 9807677, 2,6 cm³ de DMA anhidro y 553 mg de HI-piridina (M = 207,1) (2,64 mmol-11 eq) obtenida como se indicó en la preparación 1) anterior. Se lleva a 130°C durante 20 h. Se retorna
15 seguidamente a temperatura ambiente, se diluye con CH₃CN y seguidamente se añaden 1,9 g de resina PTBD (2,6 mmol/g) (4,9 mmol-20 eq). Se agita 20 h a temperatura ambiente, se filtra sobre Iena, se lava con CH₃CN y seguidamente se extrae con 10 cm³ de CH₃CN/TFA:95/05 bajo agitación. Se filtra sobre Iena, se aclara con CH₃CN/TFA:95/05 y seguidamente se lleva hasta sequedad bajo vacío.

20 Se recuperan 330 mg de un producto amorfo naranja que se recoge en 6 cm³ de eluyente de HPLC: CH₃CN/H₂O/TFA: 35/65/0,1.

Se filtra con succión 0,45 µm y seguidamente se inyecta en 6 veces en HPLC preparativa: Kromasil C18-10 µm-500 x 22 mm-λ=225 nm-15 ml/minuto. Se reúnen las fracciones apropiadas, que se concentran bajo vacío y seguidamente
25 se liofilizan. Se aísla así el producto esperado en forma de un sólido amarillo que pesa 90 mg.

Análisis

SM/ESP: $MH^+ = 444^+$

30 Ejemplo 33

Composición farmacéutica

35 Se prepararon comprimidos que responden a la fórmula siguiente:

Producto del Ejemplo 0,2 g

40 Excipiente para un comprimido terminado hasta 1 g

(detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón y estearato de magnesio).

45

50

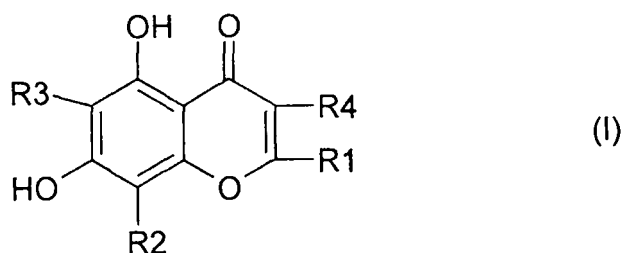
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Productos de fórmula (I):



en la cual

R2 y R3 son tales que uno representa un átomo de hidrógeno y el otro representa un radical piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o varios radicales hidroxilo y alquilo, pudiendo adoptar alternativamente R2 y R3 los mismos valores para proporcionar los isómeros correspondientes;

R4 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o fenilo opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos de halógeno,

R1 representa un radical fenilo, opcionalmente sustituido con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno; radical ciclohexilo, ciano; nitro; hidroxilo, carboxi libre, salificado o esterificado, tetrazolilo, -NH₂, -NH (alquilo), -N(alquilo)(alquilo); SO₂-NH-CO-NHR₅, en el que R₅ representa un radical alquilo o fenilo; fenilo; alquilo, alcoxi o fenoxi, CF₃; OCF₃; pirazolinilo el mismo opcionalmente sustituido con uno o varios radicales escogidos entre radicales alquilo y átomos de halógeno, entendiéndose que en los radicales anteriores, los radicales alquilo y alcoxi son lineales o ramificados e incluyen como máximo 4 átomos de carbono,

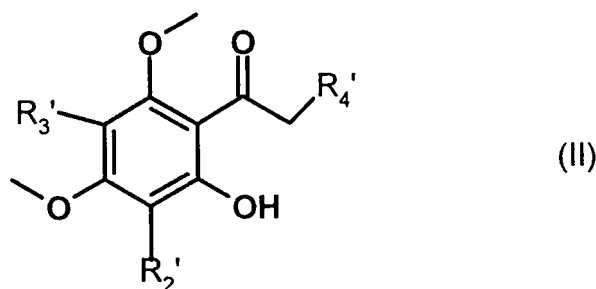
caracterizados porque los productos de fórmula (I) son los siguientes:

- trifluoroacetato de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona
- trifluoroacetato de 2-(4-ciclohexilfenil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona
- trifluoroacetato de 4-[5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-oxo-4H-benzopiran-2-il]-benzonitrilo
- trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-4H-benzopiran-4-ona
- trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[3-(fenoxi)-fenil]-4H-benzopiran-4-ona
- trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-6-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[3-(fenoxi)-fenil]-4H-benzopiran-4-ona
- 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-(3-nitrofenil)-4H-benzopiran-4-ona
- trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-2-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona
- trifluoroacetato del ácido 4-[8-[(3S,4R)-3-acetiloxi-1-metil-4-piperidinil]-5,7-dihidroxi-4-oxo-4H-benzopiran-2-il]-2,5-dicloro-benzoico
- hidrocloruro de 2,5-dicloro-4-[5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-oxo-4H-benzopiran-2-il]-benzoato de metilo
- trifluoroacetato de 2-[4-(dietilamino)-fenil]-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona
- trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[3-(trifluorometoxi)-fenil]-4H-benzopiran-4-ona

- trifluoroacetato de 2-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona
- trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-2-[4-(trifluorometoxi)-fenil]-4H-benzopiran-4-ona
- trifluoroacetato del ácido 4-[5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-oxo-4H-benzopiran-2-il]-benzoico
- trifluoroacetato de 2-(3-[(4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-fenil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona
- trifluoroacetato de 5,7-dihidroxi-2-[3-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-fenil]-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona
- trifluoroacetato de 2-[2,5-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona
- trifluoroacetato de 2-(2-clorofenil)-5,7-dihidroxi-6-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4H-benzopiran-4-ona

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas posibles isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestéreoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

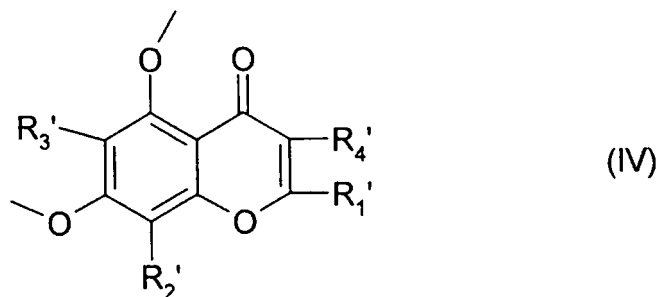
2. Procedimiento de preparación de productos de fórmula (I) según se definió en la reivindicación 1, **caracterizado** porque se somete el compuesto de fórmula (II):



en la que R2', R3' y R4' tienen los significados indicados en la reivindicación 1 respectivamente para R2, R3 y R4, en los cuales las eventuales funciones reactivas están opcionalmente protegidas con grupos protectores, a una reacción con un compuesto de fórmula (III):

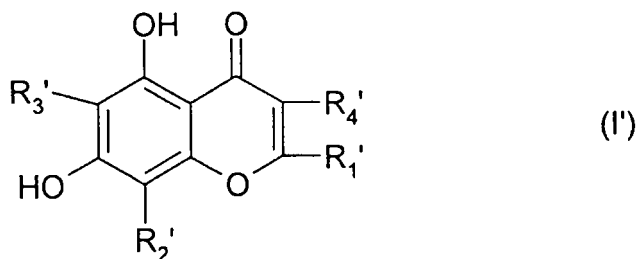


en la que R1' tiene el significado indicado en la reivindicación 1 para R1, en la que las eventuales funciones reactivas están opcionalmente protegidas con grupos protectores y X representa un átomo de halógeno o un radical alcoxi que incluye como máximo 6 átomos de carbono, para obtener el producto de fórmula (IV):



en la que R1', R2', R3' y R4' tienen los significados indicados con anterioridad,

producto de fórmula (IV) que se somete a una reacción de desprotección de los radicales hidroxilo, para obtener un producto de fórmula (I')



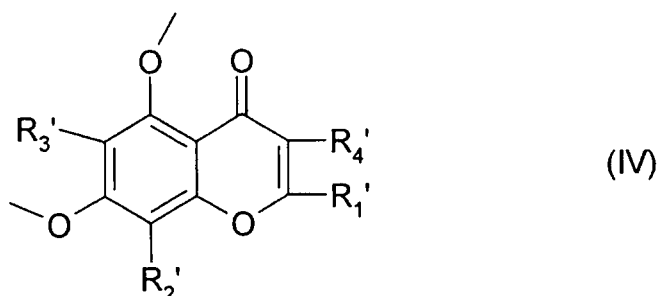
en la que R1', R2', R3' y R4' tienen los significados indicados con anterioridad,

productos de fórmula (I') que pueden ser productos de la fórmula (I) y que, para obtener los productos de fórmula (I) u otros, se pueden someter, si se desea y si es necesario, a una o varias de las reacciones de transformación siguientes, en un orden cualquiera:

- a) una reacción de esterificación de la función ácida,
- b) una reacción de saponificación de la función éster en función ácida,
- c) una reacción de oxidación del grupo alquiltio en el correspondiente sulfóxido o sulfona,
- d) una reacción de transformación de la función cetona en función oxima,
- e) una reacción de reducción de la función carboxi libre o esterificada en función alcohol,
- f) una reacción de transformación de la función alcoxi en función hidroxilo o incluso de la función hidroxilo en función alcoxi,
- g) una reacción de oxidación de la función alcohol en función aldehído, ácido o cetona,
- h) una reacción de transformación del radical nitrilo en tetrazolilo,
- i) una reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden portar las funciones reactivas protegidas,
- j) una reacción de salificación por un ácido mineral u orgánico o por una base, para obtener la sal correspondiente,
- k) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas en productos desdoblados,

estando dichos productos de fórmula (I) así obtenidos en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

3. Procedimiento de desprotección de funciones hidroxilo de un producto de fórmula (IV) según se definió en la reivindicación 2:

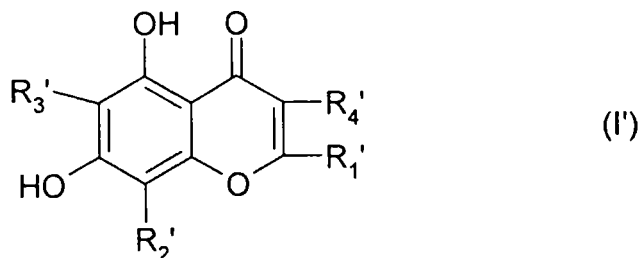


en la que R1', R2', R3' y R4' tienen los significados indicados en la reivindicación 2,

caracterizado porque se somete el producto de fórmula (IV) o bien a la acción de ácido yodhídrico soportado por una resina (tal como, por ejemplo, la Reillex-piridina-TM-402 polímera) en un disolvente polar anhidro,

o bien a la acción de una sal de ácido yodhídrico tal como HI-Py en un disolvente polar anhidro,

o bien a la acción de ácido yodhídrico concentrado, para obtener un producto de fórmula (I')



en la que R1', R2', R3' y R4' tienen los significados indicados en la reivindicación 2,

productos de fórmula (I') que pueden ser productos de la fórmula (I) y que, para obtener los productos de fórmula (I) u otros, se pueden someter, si se desea y si es necesario, a una o varias de las reacciones de transformación siguientes, en un orden cualquiera:

- a) una reacción de esterificación de la función ácida,
- b) una reacción de saponificación de la función éster en función ácida,
- c) una reacción de oxidación del grupo alquiltio en el correspondiente sulfóxido o sulfona,
- d) una reacción de transformación de la función cetona en función oxima,
- e) una reacción de reducción de la función carboxi libre o esterificada en función alcohol,
- f) una reacción de transformación de la función alcoxi en función hidroxilo o incluso de la función hidroxilo en función alcoxi,
- g) una reacción de oxidación de la función alcohol en función aldehído, ácido o cetona,
- h) una reacción de transformación del radical nitrilo en tetrazolilo,
- i) una reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden portar las funciones reactivas protegidas,
- j) una reacción de salificación por un ácido mineral u orgánico o por una base, para obtener la sal correspondiente,
- k) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas en productos desdoblados,

estando dichos productos de fórmula (I) así obtenidos en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

4. Como medicamentos, los productos de fórmula (I) como se definieron en la reivindicación 1, así como las sales por adición de ácidos minerales y orgánicos o de bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

5. Las composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, al menos uno de los medicamentos tal como se definieron en la reivindicación 4.

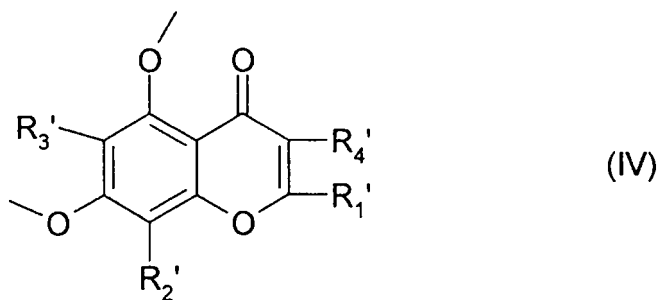
6. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 5, **caracterizadas** porque se utilizan como medicamentos antimitóticos, en particular para la quimioterapia de cánceres o incluso para el tratamiento de psoriasis, de parasitosis tales como las debidas a hongos o protistas o de la enfermedad de Alzheimer.

7. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 5, **caracterizadas** porque se utilizan como medicamentos antineurodegenerativos, particularmente anti-apoptosis neuronal.

8. Utilización de los productos de fórmula (I) como se definieron en la reivindicación 1, para la preparación de medicamentos destinados a la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas a una desregulación de la secreción y/o la actividad de proteínas tirosinas quinasas.

9. Utilización de productos de fórmula (I) tal como se definieron en la reivindicación 1, para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres, al tratamiento de la psoriasis, de parasitosis tales como las debidas a hongos o protistas, al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o al tratamiento de afecciones neurodegenerativas, particularmente apoptosis neuronal.

10. Como productos industriales nuevos, los compuestos de fórmula (IV):



en la que R₁', R₂', R₃' y R₄' tienen los significados indicados en la reivindicación 1 respectivamente para R₁, R₂, R₃ y R₄, en las que las funciones reactivas opcionales se protegen opcionalmente con grupos protectores, así como se define en las reivindicaciones 2 y 3.