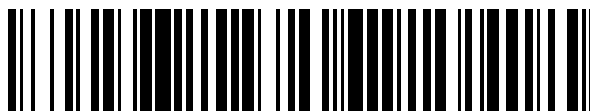


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 598**

51 Int. Cl.:
C07D 265/36 (2006.01)
C07D 279/16 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07713915 .2**
96 Fecha de presentación: **01.02.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1984345**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.10.2008**

54 Título: **BENZOXACINAS Y COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS QUE CONTIENEN NITRÓGENO RELACIONADOS ÚTILES COMO AGENTES MODULADORES DE RECEPTORES DE MINERALOCORTICOIDES.**

30 Prioridad:
02.02.2006 JP 2006025403
10.10.2006 JP 2006275917

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.11.2011

73 Titular/es:
Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
2-6-18, Kitahama, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP

72 Inventor/es:
IJIMA, Toru;
YAMAMOTO, Yasuo;
AKATSUKA, Hidenori y
KAWAGUCHI, Takayuki

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 368 598 T3

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

DESCRIPCIÓN

Benzoxazinas y compuestos heterobíclicos que contienen nitrógeno relacionados útiles como agentes moduladores de receptores de mineralocorticoides

Campo Técnico

La presente invención se refiere a compuestos heterobíclicos que contienen nitrógeno que tienen una afinidad por receptores de mineralocorticoides (RM) y que son útiles para la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades o patologías asociadas con dichos receptores y un agente modulador de RM que comprende dicho compuesto.

Técnica Anterior

Una sustancia hidrófoba de bajo peso molecular fisiológicamente activa tal como una hormona esteroidea muestra sus actividades como un ligando a través de su receptor nuclear específico. Los receptores nucleares de hormonas esteroideas constituyen una súper familia de genes y los receptores actúan como un factor de transcripción dependiente de ligando y por tanto regulan (activan o inhiben) la expresión de los genes diana a nivel de la transcripción. Dichos receptores incluyen receptores de mineralocorticoides (RM), receptores de glucocorticoides (RG), receptores de andrógenos (RA), receptores de estrógenos (RE), y receptores de progesterona (RP). El ligando de dichos receptores de hormonas esteroideas, por ejemplo, un mineralocorticoide (aldosterona) o un glucocorticoide (cortisol y similares) presenta diversas actividades fisiológicas mediante el receptor respectivo (Journal of Endocrinology, 2001; 169: p. 437-445).

La aldosterona, un ligando específico de RM, es uno de los mediadores en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Anteriormente, se había considerado que la aldosterona no era más que una hormona que sólo se producía en las glándulas adrenales y actuaba sobre los túbulos urinarios distales para regular el agua y el metabolismo del sodio. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la aldosterona se produce en diversos tejidos tales como corazón, vasos sanguíneos, cerebro y similares y sus receptores están ampliamente distribuidos en los tejidos cardiovasculares y similares. Por otra parte, la aldosterona no solo es una hormona de riesgo ya que muestra diversos efectos bloqueantes (por ejemplo, fibrosis/necrosis cardíaca, potenciación de la actividad de catecolaminas, deterioro de la respuesta barorreceptora). En los recientes estudios clínicos a gran escala (RALES y EPHEsus), se confirmó que el uso simultáneo de un antagonista del receptor de aldosterona (eplerenona o espironolactona) con un medicamento convencional tal como un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y similares reduce significativamente la hospitalización y tasa de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca grave y mejora significativamente el pronóstico de pacientes con infarto cardíaco agudo (New England Journal of Medicine, 2003; 341; p. 709-717, New England Journal of Medicine, 2003; 348; p. 1309-1321). En este aspecto, se considera que el bloqueo eficaz de dicha hormona es importante para establecer la terapia de las enfermedades cardiovasculares asociadas con aldosterona y sus receptores.

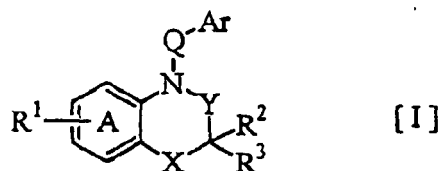
Como se ha mencionado anteriormente, cualquiera de los ligandos que tengan una afinidad hacia RM y actividad de modulación de la función del receptor, concretamente represores, antagonistas, agonistas, antagonistas parciales o agonistas parciales, pueden ser útiles como medicamentos para la prevención o el tratamiento de las enfermedades o patologías asociadas con la aldosterona. Por otro lado, con frecuencia un ligando de RM esteroideo, tal como espironolactona o eplerenona, se ha asociado con efectos secundarios específicos y graves (por ejemplo, ginecomastia, menstruación irregular, disfunción eréctil), y por lo tanto se ha deseado desarrollar un compuesto que sea inocuo como un medicamento sin dichos efectos secundarios.

Hasta ahora, se conocían derivados de 6H-dibenzo[b,e]oxepina (documento WO2005/066161), derivados de dihidropiridina (documento WO2005/097118), derivados de dibenzo[b,d]pirano (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2004; 14: p. 2079-2082) y similares como un ligando no esteroideo que tenía una afinidad hacia RM. Sin embargo, se han descrito derivados de sulfonamida que no son benzoxazina que tienen actividad moduladora hacia RM (por ejemplo, actividad antagonizante hacia RM). Por otro lado, en los siguientes documentos (WO97/017333, EP432893A, WO2001/057003, WO99/000371), se han descrito algunos derivados de sulfonamida- benzoxazina

Descripción De La Invención

El objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos heterobíclicos que contienen nitrógeno que tienen una actividad moduladora hacia receptores de mineralocorticoides y que son útiles como un medicamento.

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto heterobíclico que contiene nitrógeno de la siguiente fórmula [I]:



en la que el Anillo A es un anillo de benceno que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, distintos de R^1 , seleccionados entre

5 (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo alquilo C_{1-6} (entando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C_{1-6}), (c) un grupo hidroxilo; (d) un grupo alcoxi C_{1-6} , (e) un grupo amino, (f) un grupo ciano, (i) un grupo alquenilo C_{2-12} , (j) un grupo alcanilo C_{1-7} y (k) un grupo cicloalquilo C_{3-10} .

10 R^1 es un grupo de la fórmula: R^bSO_2NH- , $R^aSO_2NH-CH_2-$ o $(R^b)(R^c)NSO_2-$ y está unido a la posición 7 de un resto 1,4-benzoxazina, un resto 1,4-benzotiazina o un resto tetrahydroquinoxalina.

15 R^a es un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-10} , un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-6} , un grupo arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros o un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno. R^b y R^c son iguales o diferentes y son cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-10} , uno de R^2 y R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} y el otro es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo o un grupo fenilo, o ambos se combinan entre sí junto con el átomo de carbono adyacente para formar un grupo cicloalquilo C_{3-10} . X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo de la fórmula:

20 $-NR^4-$,

R^4 es un átomo de hidrógeno,

Y es un grupo de la fórmula: $-C(=O)-$, $-C(=S)-$ o $-CH(R^5)-$,

R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo fenilo,

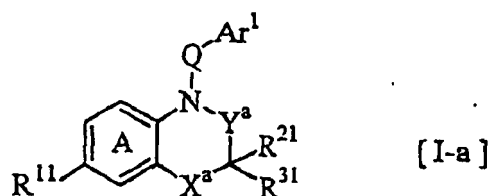
25 Ar es un grupo arilo mono o bicíclico de 6 a 10 miembros o un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, y dicho grupo arilo (o heteroarilo) que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo ciano, (d) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (e) a hidroxialquilo C_{1-6} , (f) un grupo benzoiloximetilo (g) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (h) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonil-alcoxi C_{1-6} , (i) un grupo alquilitio C_{1-6} , (j) un grupo alquilenodioxo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno, (k) un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-6} (l) un grupo acilamino (siendo dicho grupo acilo un grupo alcanilo C_{1-7} o un grupo benzoílo), (m) un grupo cicloalquilo C_{3-10} y (n) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} , y

35 Q es un enlace sencillo, a grupo alquilenilo C_{1-6} o un grupo alquenileno C_{1-6} o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

excluyendo

40 N-[4-(7-cianonaftalen-2-il)metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]bencenosulfonamida; y
N-[4-(7-cianonaftalen-2-il)metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il][5-quinolilsulfonamida].

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un compuesto de la siguiente fórmula [I-a]:



45 en la que el Anillo A es un anillo de benceno que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, distintos de R^{11} , seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo alquilo C_{1-6} (entando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C_{1-6}), (c) un grupo hidroxilo, (d) un grupo alcoxi C_{1-6} , (e) un grupo amino, (f) un grupo ciano, (g) un grupo alquenilo C_{2-12} , (h) un grupo alcanilo C_{1-7} y (i) un grupo cicloalquilo C_{3-10} ,
50 R^{11} es un grupo de la fórmula: $R^{aa}SO_2NH-$, $R^{aa}SO_2NH-CH_2-$ o $(R^b)(R^c)NSO_2-$,

R^{aa} es un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆, un grupo fenilo o un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, R^b y R^c son iguales o diferentes y son cada uno un átomo de hidrógeno, a un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, uno de R²¹ y R³¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ y el otro es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo o un grupo fenilo, o ambos se combinan entre sí junto con el átomo de carbono adyacente para formar un grupo cicloalquilo C₃₋₈, X^a es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo de la fórmula: -NH- Y^a es un grupo de la fórmula: -C(=O)-, -C(=S)- o -CH(R⁵¹)-, R⁵¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo fenilo, Ar¹ es

(a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo hidroxialquilo C₁₋₆, un grupo benzoiloximetilo, un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonil-alcoxi C₁₋₆, un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo alquilenodioxo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno, un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆, un grupo alcanoilamino C₁₋₇, un grupo alcoxicarbonilamino C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ y un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆;

(b) un grupo tienilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo trihalógeno-alquilo C₁₋₆, estando dicho grupo tienilo opcionalmente condensado con un anillo de benceno;

(c) un grupo piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo C₁₋₆ y un grupo trihalógeno-alquilo C₁₋₆;

(d) un grupo pirimidinilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

(e) un grupo quinolilo;

(f) un grupo piridazinilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

(g) un grupo pirrolilo;

(h) un grupo furilo opcionalmente condensado con un anillo de benceno;

(i) un grupo tiazolilo opcionalmente condensado con un anillo de benceno;

(j) un grupo imidazolilo opcionalmente condensado con un anillo de benceno y opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆; o

(k) un grupo naftilo, y

Q es un enlace sencillo, un grupo alquilenilo C₁₋₆ o un grupo alquilenilo C₂₋₆,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Mejor modo de realizar la invención

En el compuesto de la presente invención [I]/[I-a], cuando el Anillo A es un anillo heterocíclico aromático de 6 miembros que contiene nitrógeno, dicho anillo heterocíclico incluye un anillo heterocíclico aromático de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, tal como un anillo piridina, un anillo pirazina, un anillo pirimidina, un anillo piridazina y similares. Entre ellos, se prefiere un anillo piridina.

El Anillo A puede estar sustituido con una a tres grupos iguales o diferentes, distintos de R¹, y los ejemplos de dicho sustituyente o sustituyentes incluyen un grupo o grupos seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo alquilo (entando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino, un grupo monoalquilamino y un grupo dialquilamino), (c) un grupo hidroxilo, (d) un grupo alcoxi, (e) un grupo amino (estando dicho grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre un grupo alquilo y un grupo acilo), (f) un grupo ciano, (l) un grupo alqueniilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi, (j) un grupo alcanóilo, (k) un grupo cicloalquilo.

En el caso en el que el sustituyente anterior en el Anillo A contenga un grupo acilo (por ejemplo, un grupo acilamino), los ejemplos de dicho grupo acilo incluyen un grupo de la fórmula: R^x-CO- formado por la retirada de un grupo hidroxilo de un grupo carboxilo En un compuesto de ácido carboxílico de la siguiente fórmula



en la que R^x es un grupo alquilo, un grupo alquiloxi, un grupo arilo o un grupo araquiloxi. Dicho grupo acilo puede ser un grupo alcanóilo, tal como un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo pivaloilo y similares, un grupo alcoxicarbonilo, tal como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo *tert*-butoxicarbonilo y similares, un grupo arilcarbonilo, tal como un grupo benzoilo y un grupo aralquiloxicarbonilo, tal como un grupo benciloxicarbonilo y similares.

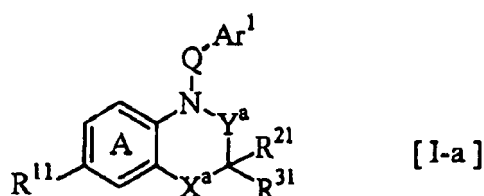
En el caso en que R^a o Ar En el compuesto [I] sea un grupo arilo (o heteroarilo), los ejemplos de dicho grupo arilo (o heteroarilo) incluyen un grupo arilo (o heteroarilo) mono o bicíclico de 5 a 10 miembros, tal como un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzimidazolilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo y similares. Entre ellos, pueden ser ejemplos preferidos un grupo arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros, tal como un grupo fenilo o un grupo naftilo, o un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, y los ejemplos particularmente preferidos incluyen un grupo fenilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo benzotienilo y un grupo benzofuranilo.

Dicho grupo arilo (o heteroarilo) en R^a o Ar puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomos de bromo, átomo de yodo), (b) un grupo hidroxilo, c) un grupo ciano, (d) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno (por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo *terc*-butilo, grupo trifluorometilo, grupo difluorometilo y similares), (e) un grupo hidroxialquilo (por ejemplo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo), (f) un grupo aciloxialquilo (por ejemplo, un grupo benzoíloximetilo), (g) un grupo alcoxi opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno (por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo *terc*-butoxi, un grupo trifluorometoxi), (h) un grupo alcóxicarbonilalcoxi (por ejemplo, un grupo *terc*-butoxicarboniletóxi), (i) un grupo alquiltio (por ejemplo, grupo metiltio, un grupo etiltio), (j) un grupo alquilenodioxo opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno (por ejemplo, un grupo metilenodioxo, un grupo etilenodioxo, un grupo difluorometilenodioxo), (k) un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo (por ejemplo, un grupo amino, un grupo dimetilamino), (l) un grupo acilamino (por ejemplo, un grupo alcanoilamino, tal como un grupo acetilamino), (m) un grupo cicloalquilo (por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopentilo) y (n) un grupo alquilsulfonilo (por ejemplo, un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo). Lo ejemplos de grupo protector de dicho grupo amino incluyen un grupo alcóxicarbonilo, tal como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo *terc*-butoxicarbonilo y similares, y un grupo aralquiloicarbonilo, tal como benciloxicarbonilo y similares. Los ejemplos del grupo acilo mencionado anteriormente incluyen un grupo de la fórmula: R^x-CO- y entre ellos, un ejemplo preferido puede ser un grupo alcanóilo, tal como un grupo acetilo, un grupo arilcarbonilo, tal como un grupo benzoílo y similares.

En el caso en que R^2 y R^3 en el compuesto [I] se combinen entre sí junto con el átomo de carbono adyacente para formar un grupo cíclico saturado o insaturado, los ejemplos de dicho grupo cíclico incluyen un grupo monocíclico C_{3-8} saturado o insaturado como (a) un grupo cicloalquilo (por ejemplo, grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo y similares), o (b) un grupo cicloalquenilo (por ejemplo, grupo ciclopropenilo, grupo ciclobutenilo, grupo ciclopentenilo y similares)

Entre ellos, se prefiere un grupo cicloalquilo C_{3-8} .

Entre los compuestos mencionados anteriormente, un compuesto más preferido puede ser un compuesto de la siguiente fórmula [I-a]:



en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los ejemplos adicionales preferidos incluyen un compuesto [I-a], en el que Anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido con un grupo, distintos de R^{11} , seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo trihalógeno-alquilo C_{1-4} , un grupo hidroxialquilo C_{1-4} , un grupo aciloxialquilo C_{1-4} , un grupo alcoxi, un grupo amino, un grupo alquenilo C_{2-4} , un grupo alcanóilo C_{2-5} y un grupo cicloalquilo C_{3-8} ,

R^{11} es un grupo alquilsulfonilamino C_{1-4} , un grupo cicloalquilsulfonilo C_{3-6} , un grupo alquilaminosulfonilo C_{1-4} , un grupo alquilsulfonilamino C_{1-4} -metilo, un grupo aminosulfonilamino, un grupo di(alquilo C_{1-4})amino-sulfonilamino o un grupo mono(alquilo C_{1-4})amino-sulfonilo, uno de R^{21} y R^{31} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} y el otro es átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno; un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo fenilo o ambos se combinan entre sí para formar un grupo cicloalquilo C_{3-8} ,

X^a es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo de la fórmula: -NH-,

Ar¹ es (a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo hidroxialquilo C₁₋₄, un grupo benzofloximetilo, un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄ sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alquilio C₁₋₄, un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo, un grupo alcanoilamino C₂₋₅, un grupo alquilenodioxo y un grupo alquilenodioxo sustituido con uno o dos átomos de halógeno; (b) un grupo naftilo; (c) un grupo tienilo (o benzotienilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo trihalógeno-alquilo C₁₋₄; (d) un grupo piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo C₁₋₄ y un grupo trihalógeno-alquilo C₁₋₄ o (e) un grupo benzofuranilo, y

Q es un enlace sencillo o un grupo alquileo C₁₋₄ e Y^a es un grupo de la fórmula: -C(=O)-, -C(=S)- o -CH₂-.

Entre los compuestos mencionados anteriormente, los ejemplos particularmente preferidos de compuestos [I-a] incluyen aquellos en los que:

- (1) ambos de R²¹ y R³¹ son un átomo de hidrógeno;
- (2) R²¹ es un átomo de hidrógeno y R³¹ es un grupo alquilo;
- (3) R²¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ y R³¹ es un grupo fenilo;
- (4) ambos R²¹ y R³¹ son un grupo alquilo C₁₋₄;
- (5) R²¹ es un átomo de hidrógeno y R³¹ es un átomo de halógeno; o
- (6) R²¹ y R³¹ se combinan junto con el átomo de carbono adyacente para formar un grupo cicloalquilo C₃₋₈.

Los compuestos particularmente preferido mencionados anteriormente incluyen un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: N-(3-oxo-2,4-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)metanosulfonamida;

N-[4-(4-fluorofenil)-3-oxo-2-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-clorofenil)-3-oxo-2-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-(2,2-dimetil-3-oxo-4-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(3,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-fluoropiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-(4-bencil-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)metanosulfonamida;
 N-(4-bencil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 4-(4-fluorofenil)-N,2,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida;
 N-[4-(5-cloro-2-tienil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]-N,N-dimetilsulfamida;
 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-3-oxo-4-(3-tienil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidroespiro[1,4-benzoxazin-2,1'-ciclobutan]-7-il]metanosulfonamida;
 N-[1-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidroespiro[1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropan]-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2-etil-4-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-3-oxo-4-(4-trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]sulfamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-tioxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-cloro-3-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 4-(4-fluoro-3-metilfenil)-N,2,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida;
 N-[4-[3-(dimetilamino)-4-fluorofenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-cloro-2-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-bromofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;

- N-[4-(4-fluorofenil)-2,2,6-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[6-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 5 4-(4-clorofenil)-N,2,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida;
 N-[4-(4-cloro-2-cianofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 4-(4-bromofenil)-N,2,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazine-7-sulfonamida;
 N-[4-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 10 N-[4-(4-bromo-2-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-(dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-cloro-3-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 15 N-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 4-(4-cloro-2-metilfenil)-N,2,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida;
 N-[4-(2,4-dimetilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(3,4-difluoro-5-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 20 N-[4-(3,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-4-(2-naftil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-bromo-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-cloro-2-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-cloro-4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 25 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2,5-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-bromo-3-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-(4-metil-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-metanosulfonamida;
 30 N-[4-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 35 N-[4-(4-fluoro-2,3-dimetilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(3-cloro-2-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-3-oxo-4-(1-feniletil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-4-(3-metilbencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida,
 40 N-[2,2-dimetil-3-oxo-4-(2,4,6-trifluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 benzoato de 2-cloro-5-[2,2-dimetil-7-[(metilsulfonil)amino]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]bencilo;
 N-[4-(4-cloro-2-metoxi-5-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(6-cloro-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazol-7-
 45 il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-4-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 50 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-metil-3-oxo-5-vinil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-clorofenil)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-cloropiridin-2-il)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-
 55 il]metanosulfonamida;
 N-[4-(3-clorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-[5-bromo-6-metilpiridin-2-il]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-fluoro-4-(5-fluoropiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-3-oxo-4-[5-(trifluorometil)-2-tienil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 60 N-[4-(5-bromopiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-[4-cloro-3-(hidroximetil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(6-bromo-5-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-3-oxo-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 65 N-[2,2-dimetil-4-[3-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-
 il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;

N-[4-(3-clorofenil)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-bromopiridin-2-il)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 5 N-[5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-[4-cloro-3-(hidroximetil)fenil]-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 10 benzoato de 2-cloro-5-[5-fluoro-2,2-dimetil-7-[(metilsulfonil)amino]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]bencilo;
 N-[4-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 15 N-[5-fluoro-4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-4-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-fluoro-4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 20 N-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-fluoro-4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 25 N-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(benzotien-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-1-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 30 N-[4-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluorofenil)-5-(metoximetil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-4-[3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-4-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 35 N-[2,2-dimetil-4-[2-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-etil-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-4-[5-(trifluorometil)-2-tienil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-fluoro-4-(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 40 N-[4-(6-cloro-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 45 N-[5-fluoro-2,2-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-cloro-2-metilfenil)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(3-amino-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 50 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-N,2,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 y
 N-[2,2-dimetil-4-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;

55 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Cuando el compuesto [I] de la presente invención tiene un átomo de carbono asimétrico en su molécula, puede existir en forma de un estereoisómero del mismo (diaestereoisómeros, isómeros ópticos) que pertenece a dicho átomo de carbono asimétrico del mismo: y la presente invención también incluye tanto uno de los estereoisómeros de los mismos como una mezcla de los mismos.

Los compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno [II] de la presente invención pueden ser útiles para la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades / patologías producidas por o asociadas con los RM y/o aldosterona. Dichas enfermedades incluyen las enfermedades (1) a (6) siguientes:

65 (1) Trastornos de circulación o trastornos asociados con la sangre: hipertensión primaria; hipertensión

secundaria (por ejemplo, hipertensión renovascular, hipertensión debida a retención de líquidos corporales); hipertensión pulmonar; hipotensión; ritmo circadiano anómalo en presión sanguínea; insuficiencia cardiaca (por ejemplo, insuficiencia cardiaca aguda, insuficiencia cardiaca crónica, insuficiencia cardiaca congestiva); angina de pecho; infarto cardiaco; cardiomiopatía; hipertrofia cardiaca: cardiomiostitis; fibrosis miocárdica/vascular: isquemia miocárdica; disfunción barorreceptora; arritmias; taquicardia; accidentes cerebrovasculares (ACVA) y secuelas de los mismos; ataque isquémico transitorio (AIT); ictus; demencia cerebrovascular; encefalopatía hipertensiva; infarto cerebral; edema cerebral; trastornos de circulación cerebral; trastornos de circulación periférica, incluyendo enfermedad de Raynaud y enfermedad de Buerger; claudicación intermitente; trastornos de la función venosa; arteriosclerosis (por ejemplo, esclerosis de la arteria coronaria, esclerosis cerebrovascular, esclerosis periférica vascular); hiperplasia vascular; hiperplasia/oclusión vascular después de intervenciones que incluyen angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP); reoclusión / restenosis vascular después de injerto de derivación (bypass) (por ejemplo, CABG -bypass aortocoronario por injerto- por su siglas en inglés); rechazo después de trasplante de órgano; trombosis; trombosis de vena profunda; trastornos obstructivos de la circulación periférica; arteriosclerosis obstructiva; tromboangeítis obliterante; trombocitopenia; acné; insuficiencia multiorgánica, disfunción del endotelio vascular o trastornos renales (por ejemplo, insuficiencia renal, nefritis, glomerulonefritis, nefropatía por IgA, nefropatía progresiva, glomerulosclerosis, nefropatía diabética, microangiopatía trombótica, enfermedades complicadas relacionadas con diálisis, radionefropatía); púrpura vascular; anemia hemolítica autoinmune; coagulación intravascular diseminada (CID), mielomatosis múltiples y similares;

(2) Enfermedades metabólicas: hiperglucemia/diabetes mellitus y enfermedades complejas de las mismas (por ejemplo, nefrosis diabética, retinopatía diabética, neuropatía diabética); síndrome metabólico o trastornos metabólicos (por ejemplo, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, obesidad, hiperuricemia, hipocalemia, hipernatremia, intolerancia a glucosa); y similares;

(3) Trastornos neurodegenerativos o del sistema nervioso central: trastornos neuronales causados por ictus, infarto cerebral, trauma craneal, lesión de la médula espinal o edema cerebral; trastornos/deterioro de percepción; disfunción/deterioro del sistema nervioso autónomo, esclerosis múltiple, trastornos de la memoria; trastornos cognitivos; trastornos anímicos, incluyendo depresión y trastorno bipolar; trastorno por ansiedad, trastorno de personalidad; amnesia; demencia; epilepsia; alcoholismo; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; esclerosis amiotrófica lateral; y similares;

(4) Enfermedades inflamatorias o alérgicas: artritis reumatoide; gota; gonitis hilotrópica; osteoartritis; inflamación del periostio; bursitis; mielitis anquilosante; dermatitis atópica; dermatitis de contacto; soriasis; rinitis alérgica; fiebre del heno; asma; urticaria; bronquitis; enfermedades pulmonares inflamatorias (por ejemplo, neumonía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; neumonía intersticial; neumonía causada por *Pneumocystis carinii*; tuberculosis pulmonar; sarcoidosis pulmonar); enfermedades inflamatorias intestinales (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa); colagenosis (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, paquidermia, poliarteritis); meningitis; granulomatosis de Wegener; fiebre reumática; inflamación traumática/postoperatoria; faringitis, cistitis; anafilaxis; tendinitis; conjuntivitis; enfermedades oftálmicas inflamatorias; y similares;

(5) Enfermedades endocrinas: aldosteronismo primario o secundario; pseudo-aldosteronismo; síndrome de Bartter y similar;

(6) Otras enfermedades que incluyen enfermedades tóxicas: enfermedades hepáticas (por ejemplo, hepatitis, cirrosis); hipertensión portal; enfermedades de órganos digestivos (por ejemplo, gastritis, úlcera gástrica, cáncer gástrico, trastornos gástricos postoperatorios, úlcera esofágica, rotura de varices gastroesofágicas, pólipo de colon, pancreatitis, cálculo biliar, hemorroides y similares); trastornos prostáticos (por ejemplo, hiperplasia prostática, cáncer de próstata); trastornos óseos (por ejemplo, lesión tisular causada por fractura ósea, osteoporosis, osteomalacia, enfermedad ósea de Behcet); cáncer/tumor (melanoma maligno, leucemia, linfoma maligno, cáncer gástrico, cáncer intestinal); caquexia; metástasis de cáncer, enfermedades ginecológicas (por ejemplo, climaterio, gestosis, endometriosis, histeromioma, enfermedades ováricas, enfermedades de las glándulas mamarias); infección, choque séptico, choque endotóxico; glaucoma; aumento de tensión ocular; enfermedad de Meniere; disfagia; apnea del sueño; miastenia grave; hipotensión por diálisis; síndrome de fatiga crónica y similares.

Los compuestos [I] de la presente invención incluyen aquellos que tienen una fuerte actividad antagonista de RM (actividad antagonista de la aldosterona) y dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es particularmente útil para la prevención o el tratamiento (incluyendo su uso como diurético) de diversas enfermedades/patologías producidas por o asociadas con hiperactividad de RM y/o aumento en el nivel de aldosterona, tales como enfermedades cardiovasculares que incluyen hipertensión, insuficiencia cardiaca, infarto cardiaco, angina de pecho, hipertrofia cardiaca, cardiomiostitis, fibrosis cardiaca/vascular, disfunción barorreceptora, aumento de líquido corporal y arritmia o enfermedades endocrinas que incluyen aldosteronismo primario/secundario, enfermedad de Addison, síndrome de Cushing y síndrome de Bartter.

El compuesto [I] de la presente invención puede usarse clínicamente en la forma libre o en la forma de una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo. La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto incluye una sal con un ácido inorgánico tal como clorhidrato, sulfato, fosfato o bromhidrato o una sal con un ácido orgánico tal como acetato, fumarato, oxalato, citrato, metanosulfonato, bencenosulfato, tosilato o maleato.

- 5 El compuesto [I] o una sal farmacéuticamente del mismo incluye una sal intramolecular o un aditivo del mismo y solvatos o hidratos del mismo.

10 El presente compuesto [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma de dicho compuesto en sí o en forma de una composición farmacéutica que comprende el compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable, puede administrarse por vía oral o por vía parenteral. La formulación de dicha composición farmacéutica no debe limitarse e incluye cualquier preparación convencional tal como comprimidos, gránulos, cápsulas, polvos, inyecciones, inhalantes o supositorios.

15 La dosis del compuesto [I] de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede variar de acuerdo con las vías de administración, con la edad, peso y estado del paciente. Por ejemplo, cuando se administra por vía parenteral, está normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 10 mg/kg/día, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 1 mg/kg/día. Cuando se administra por vía oral, normalmente se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg/día, preferentemente en el intervalo de 0,1 a 10 mg/kg/día.

20 Un compuesto [I] de la presente invención puede usarse en solitario o en combinación con uno o más medicamentos distintos dependiendo de las enfermedades a tratar y similares. Ejemplos de dicho medicamento incluyen los que se indican a continuación:

- 25 (a) agentes antihipertensivos: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, maleato de enalapril, clorhidrato de imidapril, captopril, cilazapril, lisinopril, clorhidrato de delapril, clorhidrato de termocapril, clorhidrato de benazepril, perindopril erbumina, fosinopril sódico, clorhidrato de quinapril, clorhidrato de moexipril, ramipril, trandorapil, alacepril); bloqueadores de receptores de la angiotensina II (por ejemplo, losartán potásico, candesartán cilexetil, varsartán, irbesartán, telmisartán, olmesartán medoxomil, mesilato de eprosartán, forasartán); β -bloqueadores (por ejemplo, atenolol, clorhidrato de betaxolol, fumarato de bisoprolol, tartrato de metoprolol, succinato de metoprolol, clorhidrato de propranolol, nadolol, maleato de timolol, clorhidrato de acebutolol, sulfato de penbutolol, pindolol, clorhidrato de carteolol, nipradilol); α/β -bloqueadores (por ejemplo, carvedilol, clorhidrato de labetalol); antagonistas del calcio (por ejemplo, besilato de amlodipina, ferodipina, isredipina, nifedipina, clorhidrato de nicardipina, nisoldipina, nitrendipina, benidipina, clorhidrato de manidipina, clorhidrato de efonidipina, clorhidrato de diltiazem); α_1 -bloqueadores (mesilato de doxazosín, clorhidrato de prazosín, clorhidrato de terazosín); α_2 -agonistas centrales y otros agentes centralmente activos (clorhidrato de clonidina, reserpina, metildopa); vasodilatadores (clorhidrato de hidralazina, minoxidil) y similares,
- 30 (b) diuréticos: diuréticos de tiazida (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, bencilhidroclorotiazida, hidroflumetiazida, triclormetiazida, politiazida, clortalidona, indapamida, metolazona); diuréticos en asa (por ejemplo, bumetanida, furosemida, tolusemida, mefrusida, ácido etacrínico); diuréticos moderadores de potasio (por ejemplo, clorhidrato de amilorida, triamtereno) y similares,
- 35 (c) agentes para insuficiencia cardíaca: nitratos (por ejemplo, nitroglicerina); digitalis (por ejemplo, digoxina, digitoxina); catecolaminas (por ejemplo, clorhidrato de dobutamina, denopamina); antagonistas de endotelina (por ejemplo, bosentán); inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, lactato de milrinona, amrinona, olprinona); inhibidores de endopeptidasa neutra (por ejemplo, fasinotril); péptidos natriuréticos atriales y similares,
- 40 (d) agentes anti-arrítmicos: bloqueadores del canal de sodio (por ejemplo, clorhidrato de procainamida, acetato de flecainida, sulfato de quinidina); bloqueadores del canal de potasio (por ejemplo, clorhidrato de amiodarona); bloqueadores del canal de calcio (por ejemplo, clorhidrato de verapamil) y similares,
- 45 (e) agentes para la hiperlipidemia: inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina de sodio, atorvastatina de calcio, simvastatina, cerivastatina, lovastatina, fluvastatina de sodio, rosuvastatina de calcio, pitavastatina de calcio); derivados de fibratos (por ejemplo, bezafibrato, fenofibrato, clonofibrato, clofibrato, gemfibrozil); inhibidores de la escualeno sintetasa y similares,
- 50 (f) agentes antitrombóticos: agentes anticoagulantes (por ejemplo warfarina sódica, heparina sódica, antitrombina III); agentes trombolíticos (por ejemplo, uroquinasa, t-PA); agentes antiplaquetarios (por ejemplo, aspirina, clorhidrato de ticropidina, sulfpirazona, dipiridamol, cilostazol) y similares,
- 55 (g) agentes para la diabetes mellitus/enfermedades de diabetes complejas: insulina, inhibidores de alfa glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitalo); biguanidas (por ejemplo, clorhidrato de metformina, clorhidrato de buformina, clorhidrato de fenformina); agentes mejoradores de la resistencia a insulina (por ejemplo, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona); agentes estimuladores de la secreción de insulina (por ejemplo, derivados de sulfonilurea, tales como tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, gliclopiramida, clorpropamida, glimepirida, glibuzida, glibuzol, tolazamida y acetohexamida); antagonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida); inhibidores de la aldosa reductasa (por ejemplo, epalrestat, tolrestat, zenarestat, fidarestat, minalrestat, zopolrestat); factores neurotróficos (por ejemplo, factores de crecimiento nervioso/FCN); inhibidores de AGE (*Advanced Glycation End product* (productos de glucosilación avanzada))
- 60 (por ejemplo, pimagedín, piratoxanina); agentes estimulantes de la producción de factores neutróficos y similares,
- 65

(h) agentes antiobesidad: agentes antiobesidad de acción central (por ejemplo, magindol, fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina); inhibidores de la lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat); agonistas de beta-3 (por ejemplo, SB-226552, BMS-196085, SR-5611-A), péptidos anorexígenos (por ejemplo, reptina); agonistas de receptores de colescitoquinina (por ejemplo, lintript) y similares,

5 (i) agentes antiinflamatorios no esteroideos: acetaminofeno, ibuprofeno, quetoprofeno, etenzamida, naproxeno, diclofenaco, loxoprofeno y similares,

(j) agentes quimioterapéuticos: antagonistas del metabolismo (5-fluorouracilo, metotrexato); agentes anticancerosos (por ejemplo, vincristina, taxol, cisplatino) y similares, o

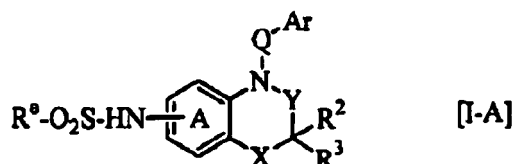
10 (k) agentes inmunomoduladores: inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina); inmunoestimulantes (por ejemplo, crestin, rentinán, esquizofilán); citocinas (por ejemplo, interleucina-1, interferón); inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, indometacina, selecoxib, valdecoxib, meloxicam); y anticuerpos anti-TNF α (por ejemplo, infliximab) y similares.

15 Cuando el compuesto [I] se usa en combinación con otros medicamentos, la forma de administración incluye (1) administración de una sola forma de dosificación (una combinación de dosis fija) que contiene el compuesto [I] y dichos otros medicamentos y (2) la administración simultánea de una forma de dosificación que contiene el compuesto [I] y una forma de dosificación que contiene dicho otro medicamento (o medicamentos). En el caso (2) mencionado anteriormente, la vía y tiempo de administración puede variar entre las formas de dosificación.

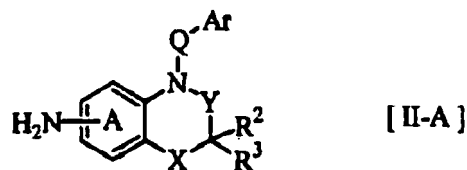
20 El compuesto de la presente invención [I] puede prepararse mediante los siguientes métodos pero no deben considerarse limitantes de los mismos.

Método A:

25 Entre los compuestos [I] de la presente invención, un compuesto en que R¹ es un grupo de la fórmula: R^aSO₂NH-, es decir, un compuesto de la siguiente fórmula [I-A]:



30 en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula [II-A]:



35 en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente, con un compuesto de la fórmula [a]: R^aSO₂-Hal [a], en la que Hal es un átomo de halógeno y el otros símbolo es el mismo que se ha definido anteriormente.

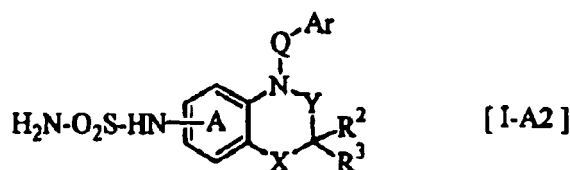
40 Los ejemplos del átomo de halógeno en el compuesto [a] incluyen un átomo de cloro, un átomo de bromo y similares.

La reacción del compuesto [II-A] con el compuesto [a] puede realizarse en un disolvente apropiado o sin disolvente, en presencia o ausencia de una base. Los ejemplos de disolvente incluyen cualquier disolvente inerte que no altere la reacción, tal como un hidrocarburo alifático halogenado que incluye cloroformo, diclorometano y dicloroetano, un hidrocarburo aromático que incluye benceno, tolueno y xileno, un éter que incluye éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano y 1,2-dimetoxietano, un éster que incluye acetato de etilo, una amida que incluye N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, un grupo nitrilo que incluye acetonitrilo, dimetilsulfóxido, piridina, 2,6-lutidina, una mezcla de los mismos o una combinación de agua y dicho disolvente. Entre estos, los ejemplos del disolvente preferido incluyen diclorometano, cloroformo, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y piridina, y los disolventes más preferidos pueden ser diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano o piridina. Esta base puede ser una base orgánica o una base inorgánica. La base orgánica puede ser una base una tri(alquil)amina, tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina y similares, una amina cíclico terciaria, tal como 1,4-

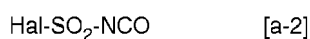
diazabicyclo[2,2,2]octano, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-en, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno y similares, una amina que incluye N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 4-dimetilaminopiridina y similares, piridina, 2,6-lutidina, 2,3,5-colidina y similares. La base inorgánica puede ser un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio y similares, un carbonato de metal alcalinotérreo, tal como carbonato de calcio y similares, un hidrogenocarbonato de metal alcalino, tal como hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico y similares, y un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio y similares. Entre ellos, se prefiere piridina, trietilamina o un carbonato de metal alcalino.

En los procedimientos de reacción mencionados anteriormente, el compuesto [a] puede usarse en una cantidad de 1 a 10 moles, preferiblemente 1 a 2 moles por mol de los compuestos [II-A]. La base puede usarse en una cantidad de 1 a 10 moles, preferiblemente 1 a 2 moles por mol del compuesto [H-A]. La reacción puede realizarse en refrigeración o calentamiento, preferiblemente en refrigeración con hielo a temperatura ambiente.

Adicionalmente, entre los compuestos [I], un compuesto de la siguiente fórmula [I-A2]:

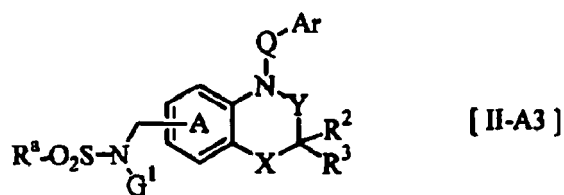


en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente también puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto [II-A] con un compuesto isocinato de la fórmula [a-2]:



en la que el símbolo es como se ha definido anteriormente. La reacción de la presente invención puede realizarse en un disolvente apropiado en presencia de una base. Los ejemplos de disolvente incluyen cualquier disolvente inerte que no altere la reacción, tal como una mezcla de un éter que incluye tetrahidrofurano, agua y similares. La base puede ser una de las que se han mencionado anteriormente, tal como una amina que incluye trietilamina y similares. En la reacción mencionada anteriormente, el compuesto [a-2] puede usarse en una cantidad de 1 a 5 moles, preferiblemente 2 ó 3 moles por mol del compuesto [II-A]. La base y el agua pueden usarse en una cantidad de 1 a 5 moles, preferiblemente 2 ó 3 moles por mol del compuesto [II-A]. La reacción puede realizarse de -78 °C a 30 °C, preferiblemente de -78 °C a temperatura ambiente.

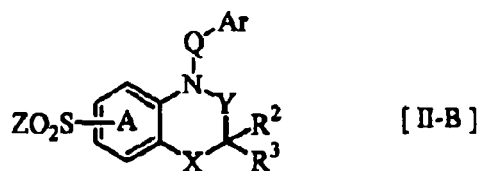
Además, entre los compuestos [I], un compuesto en que R¹ es un grupo de la fórmula R^aSO₂NH-CH₂. (compuesto [I-A3]) puede prepararse retirando un grupo protector amino (G¹) de manera convencional de un compuesto de la siguiente fórmula [II-A3]:



en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente.

Método B:

Entre los compuestos [I] de la presente invención, un compuesto en que R¹ es un grupo de la fórmula: (R^b)(R^c)NSO₂. (compuesto [I-B]) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de haluro de sulfonilo de la fórmula [II-B]:



en la que Z es un átomo de halógeno y los otros símbolos son iguales a como se han definido anteriormente con un compuesto de amina de la fórmula [b]:

5

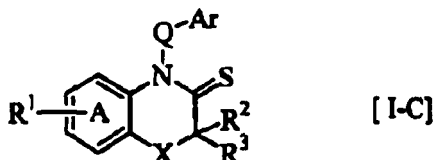


en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente.

10 Los ejemplos del átomo de halógeno en el compuesto [II-B] incluyen un átomo de cloro, un átomo de bromo y similares. La reacción del compuesto [II-B] con el compuesto [b] puede realizarse de la misma manera que se ha ilustrado en la reacción del compuesto [II-A] con el compuesto [a] mencionado anteriormente.

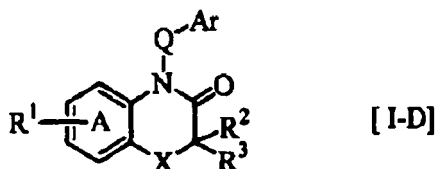
Método C:

15 Entre los compuestos [I] de la presente invención, un compuesto en que Y es un grupo de la fórmula: $-C(=S)-$, es decir, un compuesto de la fórmula [I-C]:



20

en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente, también puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto correspondiente [I] en que Y es un grupo de la fórmula: $-C(=O)-$, es decir, un compuesto de la fórmula [I-D]:



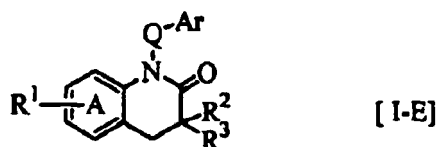
25

en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente con un reactivo de tionación (por ejemplo, pentasulfuro de difósforo, sulfuro de bis(trimetilsililo), reactivo de Lawesson y similares) en un disolvente. Los ejemplos de disolvente incluyen cualquier disolvente inerte que no altere la reacción, tal como un éter mencionado anteriormente y similares, y entre ellos, se prefiere dioxano o tetrahydrofurano. En la reacción de la presente invención, el reactivo de tionización puede usarse en una cantidad de 0,5 a 5 moles, preferiblemente de 0,5 a 2 moles por mol del compuesto [I-D]. La reacción puede realizarse de temperatura ambiente a 120 °C, preferiblemente de temperatura ambiente a 60 °C.

30

Método D:

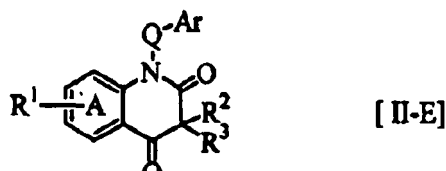
Entre los compuestos [I] de la presente invención, un compuesto en que X es un grupo de la fórmula: $-CH_2-$ e Y es un grupo de la fórmula: $-C(=O)-$, es decir, un compuesto de la fórmula [I-E]:



40

en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente, también puede prepararse reduciendo un

compuesto de la siguiente fórmula [II-E]:



5 en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente.

La reacción de la presente invención puede realizarse en un disolvente, en presencia de un agente reductor. Los ejemplos de disolvente incluyen cualquier disolvente inerte que no altere la reacción, tal como un hidrocarburo halogenado que incluye cloroformo y similares, un ácido orgánico que incluye ácido trifluoroacético y similares, complejo trifluoruro de boro-éter y una mezcla de los mismos. El agente de reducción puede ser trietilsilano y similares. En la reacción de la presente invención, el agente de reducción puede usarse en una cantidad de 3 a 30 moles, preferiblemente de 5 a 20 moles por mol del compuesto [I-E]. La reacción puede realizarse en refrigeración con hielo a 100 °C, preferiblemente de 50 °C a 60 °C.

15 El compuesto objetivo [I] de la presente invención también puede prepararse convirtiendo adicionalmente el sustituyente o sustituyentes en R¹ o Ar del compuesto [I] como se ha obtenido en los Métodos (A) a (D) mencionados anteriormente con el otro o los otros sustituyentes deseados. El proceso de conversión adicional puede seleccionarse de acuerdo con las clases de sustituyente o sustituyentes objetivo, y puede realizarse, por ejemplo, en los siguientes métodos.

20 Método (a): Un compuesto [I] que tiene un grupo mono o dialquilamino (o un grupo que contiene mono o dialquilamino) puede prepararse por:

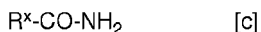
25 (i) hacer reaccionar un compuesto correspondiente [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un grupo amino primario o secundario (o un grupo que contiene un amino primario o secundario) con un haluro de alquilo deseado en un disolvente apropiado, en presencia de una base, o

30 (ii) hacer reaccionar un compuesto correspondiente [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un átomo de halógeno (o un grupo que contiene halógeno) con una mono o dialquilamina en un disolvente, en presencia o ausencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio), un aditivo (por ejemplo, un compuesto de fosfina, tal como trifenilfosfina) y una base (por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato potásico), o

35 (iii) hacer reaccionar un compuesto correspondiente [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un grupo amino primario o secundario (o un grupo que contiene un amino primario o secundario) con un compuesto de aldehído (por ejemplo, formaldehído) en presencia de un agente reductor (por ejemplo, borohidruro sódico).

Método (b): Un compuesto [I] que tiene un grupo acilamino (o un grupo que contiene acilamino) puede prepararse por:

40 (i) hacer reaccionar un compuesto correspondiente [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un átomo de halógeno (o un grupo que contiene halógeno) con un compuesto de amida de la fórmula [c]:



en la que el símbolo es igual a como se ha definido anteriormente de la misma forma que se ha descrito en el Método (a)-(ii) mencionado anteriormente o

45 (ii) un compuesto correspondiente [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un grupo amino (o un grupo que contiene amino) con un agente de acilación de la fórmula [c-1]:



en la que el símbolo es igual a como se ha definido anteriormente en presencia de una base (por ejemplo, piridina).

50 Método (c): Un compuesto [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un grupo hidroxilo (o un grupo que contiene hidroxilo) puede prepararse por (i) tratar (desalquilar) un compuesto correspondiente [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un grupo alcoxi (o un grupo que contiene alcoxi) en un disolvente con tribromuro de boro y similares, o (ii) hidrolizar un compuesto correspondiente [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un grupo aciloxi, tal como un grupo benzoiloxi, en presencia de una base (por ejemplo, hidróxido sódico).

55 Método (d): Un compuesto [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un grupo alcoxi (o un grupo que contiene alcoxi) puede prepararse por:

(i) hacer reaccionar un compuesto correspondiente [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un grupo hidroxilo (o un grupo que contiene hidroxilo) con un haluro de alquilo, en un disolvente apropiado, o

(ii) hacer reaccionar un compuesto correspondiente [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un grupo hidroxilo (o un grupo que contiene hidroxilo) con un alcohol en un disolvente apropiado, en presencia o ausencia de una base (por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato potásico) y en presencia de un agente de activación (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo) y un compuesto de fosfina trisustituida, o

(iii) hacer reaccionar un compuesto correspondiente [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un átomo de halógeno (o un grupo que contiene halógeno) con un alcanóilo, en un disolvente apropiado, en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio) y en presencia o ausencia de un aditivo (por ejemplo, un compuesto de fosfina, tal como trifenil fosfina, 2-(di-*terc*-butilfosfina)-1,1'-binaftilo) racémico y una base (por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato potásico, carbonato de cesio).

Método (e): Un compuesto [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un grupo metilo puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto correspondiente [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un átomo de halógeno con una trimetilboroxina en un disolvente, en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, [1,1-bis(trifenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II), tetraquis(trifenilfosfin)-paladio (O)) y en presencia o ausencia de una base (por ejemplo, carbonato potásico).

Método (f): Un compuesto [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un grupo hidroxialquilo (o un grupo que contiene metilo) puede prepararse hidrolizando un compuesto correspondiente [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un grupo acloxialquilo en un disolvente (por ejemplo, metanol, tetrahidrofurano) con una base (por ejemplo, hidróxido sódico). Además, el compuesto [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un grupo hidroximetilo también puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto correspondiente [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un grupo vinilo con ozono, y después tratando el producto de reacción con un agente reductor (por ejemplo, borohidruro sódico). El compuesto [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un grupo hidroxietilo también puede prepararse tratando un compuesto correspondiente [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un grupo vinilo con un reactivo de borano (por ejemplo, complejo borano-sulfuro de dimetilo) y tratando el producto de reacción con una solución acuosa de peróxido de hidrógeno.

Método (g): Un compuesto [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un grupo amino puede prepararse sometiendo un compuesto correspondiente [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un grupo nitro a una reducción catalítica con un catalizador de paladio y similares.

Método (h): Un compuesto [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un grupo etilo puede prepararse sometiendo un compuesto correspondiente [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un grupo vinilo a una hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, paladio-carbón) y similares.

Método (i): Un compuesto [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un grupo ciano puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto correspondiente [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un átomo de halógeno con cianuro de cinc, en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (O)) y similares.

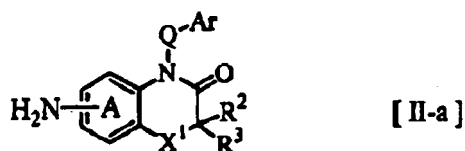
Método (j): Un compuesto [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un grupo cicloalquilo puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto correspondiente [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un átomo de halógeno con un ácido cicloalquilborónico en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (O)) y una base (por ejemplo, fosfato potásico).

Método (k): Un compuesto [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un grupo trifluorometilo puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto correspondiente [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un átomo de yodo con 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de etilo en presencia de una sal de cobre (por ejemplo, bromuro de cobre (I)). Mientras tanto, el compuesto [I] que tiene como sustituyente o sustituyentes un átomo de yodo puede prepararse tratando un compuesto correspondiente [I] un agente de yodación (por ejemplo, tetrafluoroborato de bis(piridino)yodonio).

Si fuera necesario, el compuesto objetivo [I] de la presente invención puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable, y la conversión en dicha sal puede realizarse de una manera convencional.

El intermedio sintético de la presente invención, el compuesto [II-A] y el compuesto [II-B], puede prepararse, por ejemplo, de las siguientes maneras.

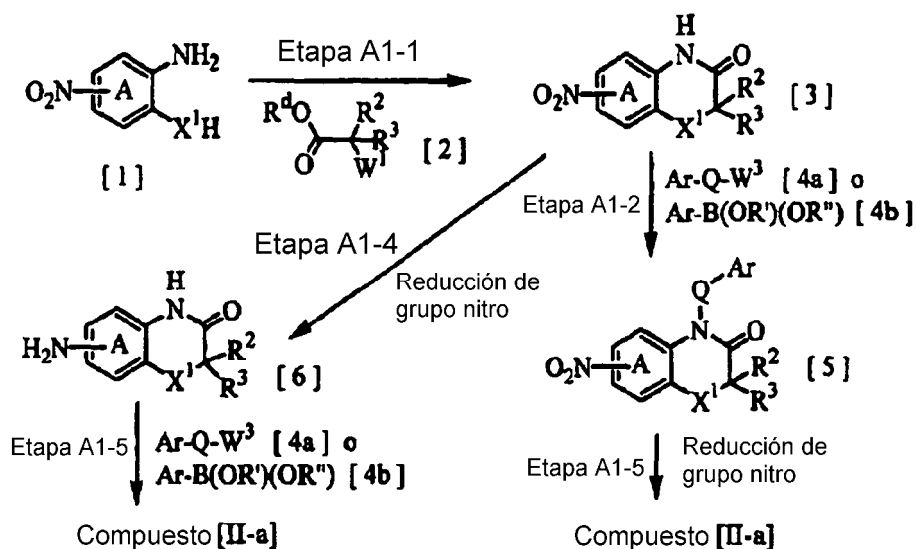
Entre los compuestos intermedios [II-A], un compuesto en el que X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre e Y es un grupo de la fórmula: $-C(=O)-$, es decir, un compuesto de la siguiente fórmula [II-a]:



5

en la que X^1 es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y los otros símbolos son iguales a como se han definido anteriormente, puede prepararse de acuerdo con una manera como la que se ilustra en el siguiente esquema de reacción A.

Esquema de Reacción A1:



10

En el esquema de reacción mencionado anteriormente, R^d es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, R' y R'' son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, o ambos se combinan entre sí en sus extremos para formar un grupo alquileo, W^1 y W^3 son un átomo de halógeno y los otros símbolos son iguales a como se han definido anteriormente.

15

Etapa A1-1:

La reacción del compuesto [1] con el compuesto [2] puede realizarse en un disolvente, en presencia de una base. Los ejemplos de W^1 en el compuesto [2] incluyen un átomo de bromo, un átomo de cloro y similares, y los ejemplos de R^d incluyen un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, tal como grupo metilo, grupo etilo y similares. Los ejemplos de disolvente incluyen cualquier disolvente inerte que no altere la reacción, tal como un hidrocarburo alifático halogenado que incluye cloroforno, diclorometano y dicloroetano, un hidrocarburo aromático que incluye benceno, tolueno y xileno, un éter que incluye éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano y 1,2-dimetoxietano, una amida que incluye N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, un grupo nitrilo que incluye acetonitrilo, un alcohol que incluye metanol, etanol, isopropanol, n-butanol y *tert*-butanol, una cetona que incluye acetona y 2-butanona, dimetilsulfóxido, piridina, 2,6-lutidina y similares, una mezcla de los mismos, o una combinación de agua y dicho disolvente. Entre estos, los ejemplos del disolvente preferido incluyen N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, etanol, acetona y similares. Los ejemplos de la base incluyen un fluoruro de metal alcalino, tal como fluoruro potásico, fluoruro sódico y similares, un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro sódico y similares, un alcóxido de metal alcalino, tal como *tert*-butóxido potásico y similares, un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio y similares, un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio y similares, una trialkilamina, tal como trietilamina, tributilamina, diisopropilamina y similares, y una amina cíclica terciaria, tal como 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-en, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno y similares.

35

En los procedimientos de reacción mencionados anteriormente, el compuesto [2] puede usarse en una cantidad de 1 a 5 moles, preferiblemente de 1 ó 2 moles por mol del compuesto [1]. La base puede usarse en una cantidad de 1 a 5 moles, preferiblemente 1 ó 2 moles por mol del compuesto [1]. La reacción puede realizarse en refrigeración o calentamiento, preferiblemente de temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción.

40

Etapa A1-2:

(a) La reacción del compuesto [3] con el compuesto [4a] en que Q es un enlace sencillo o un grupo alquileo puede realizarse en un disolvente, en presencia de una sal de cobre, una base y un aditivo. Los ejemplos de disolvente incluyen cualquier disolvente inerte que no altere la reacción, tal como un hidrocarburo aromático, incluyendo benceno, tolueno y xileno, un éter que incluye éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano y 1,2-dimetoxietano, un alcohol que incluye metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol, una amida que incluye N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidona y 1-metil-2-pirrolidinona, un grupo nitrilo que incluye acetonitrilo, dimetilsulfóxido, piridina, 2,6-lutidina y similares, o una mezcla de los mismos. Entre estos, los ejemplos del disolvente preferido incluyen tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido y similares. Los ejemplos de la sal de cobre incluyen yoduro de cobre, óxido de cobre (I), sulfato de cobre, cloruro de cobre, acetato de cobre, tiofen-2-carboxilato de cobre y similares. Los ejemplos de la base incluyen un fosfato de metal alcalino, tal como fosfato potásico y similares, un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio y similares, un acetato de metal alcalino, tal como acetato de cesio y similares, un fluoruro de metal alcalino, tal como fluoruro potásico y similares, un alcóxido de metal alcalino, tal como *terc*-butóxido sódico y similares, y un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico y similares. Los ejemplos del aditivo incluyen una diamina, tal como N,N'-dimetiletildiamina, etilendiamina, N,N'-dimetilciclohexeno-1,2-transdiamina, N,N'-ciclohexano-1,2-transdiamina, o-fenilenodiamina y similares, un aminoácido, tal como glicina, N-metilglicina, N,N-dimetilglicina, prolina y similares, un aminoalcohol, tal como prolinol y similares, y 1,10-fenantrolina. En los procedimientos de reacción mencionados anteriormente, la sal de cobre puede usarse en una cantidad de 0,01 a 3,0 moles, preferiblemente 0,01 a 0,3 moles por mol del compuesto [3]. La base puede usarse en una cantidad de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 ó 2 moles por mol del compuesto [3]. El aditivo puede usarse en una cantidad de 0,01 a 5,0 moles, preferiblemente 0,02 a 0,6 moles por mol del compuesto [3]. La reacción puede realizarse de 50 a 250 °C, preferiblemente de 80 a 150 °C.

(b) La reacción del compuesto [3] con el compuesto [4a] en que Q es un grupo alquileo puede realizarse en un disolvente, en presencia de una base. Los ejemplos de disolvente incluyen cualquier disolvente inerte que no altere la reacción, tal como un éter que incluye tetrahidrofurano, dioxano y 1,2-dimetoxietano, una amida que incluye N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, dimetilsulfóxido, piridina, 2,6-lutidina y similares, una mezcla de los mismos, o una combinación de agua y dicho disolvente. Entre estos, los ejemplos del disolvente preferido incluyen N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, dimetilsulfóxido y similares. La base puede ser un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro sódico y similares, un alcóxido de metal alcalino, tal como *terc*-butóxido potásico, metóxido sódico y similares, una amida de litio, un alquil litio, un haluro de alquil magnesio, un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio y similares, un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio y similares, una trialkilamina, tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina y similares, y una amina cíclica terciaria, tal como 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno y similares. En los procedimientos de reacción mencionados anteriormente, el compuesto [4a] puede usarse en una cantidad de 1 a 5 moles, preferiblemente de 1 ó 2 moles por mol del compuesto [3]. La base puede usarse en una cantidad de 1 a 5 moles, preferiblemente de 1 ó 2 moles por mol del compuesto [3]. La reacción puede realizarse en refrigeración o calentamiento, preferiblemente de refrigeración con hielo al punto de ebullición de la mezcla de reacción.

(c) La reacción del compuesto [3] con el compuesto de ácido borónico [4b] puede realizarse en un disolvente en presencia de un catalizador y una base y en presencia o ausencia de una base. Los ejemplos del compuesto de ácido borónico [4b] incluyen aquellos en los que R' y R'' son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo y similares, o ambos se combinan entre sí en sus extremos para formar un grupo alquileo, tal como un grupo etileno, un grupo propileno, un grupo 1,1,2,2-tetrametiletileno y similares, y entre ellos, se prefiere un compuesto [4b] en el que R' y R'' son un átomo de hidrógeno (o un compuesto de boroxina correspondiente de la fórmula: $[ArBO]_3$). Los ejemplos de disolvente incluyen cualquier disolvente inerte que no altere la reacción, tal como un hidrocarburo alifático halogenado (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, dicloroetano y similares), un éter (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares), un éster (por ejemplo, acetato de etilo y similares), una amida (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y similares), un alcohol (por ejemplo, metanol y similares), dimetilsulfóxido y similares, o una mezcla que comprende dos o más disolventes mencionados anteriormente, entre ellos, se prefiere diclorometano. El catalizador puede ser acetato de cobre (II), cloruro de (I) y similares, y entre ellos, se prefiere acetato de cobre (II). Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, piridina y similares. Los aditivos pueden ser tamices moleculares-4A, un agente de oxidación (por ejemplo, N-óxido piridina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-óxido (TEMPO), N-óxido de 4-metilmorfolina) y similares. En los procedimientos de reacción mencionados anteriormente, el compuesto [4b] puede usarse en una cantidad de 1 a 5 moles, preferiblemente de 1 ó 2 moles por mol del compuesto [3]. El catalizador puede usarse en una cantidad de 0,1 a 2 moles, preferiblemente de 1 a 1,5 moles por mol del compuesto [3]. La base puede usarse en una cantidad de 0,1 a 5 moles, preferiblemente de 1 ó 2 moles por mol del compuesto [3]. El aditivo puede usarse en una cantidad de 0 a 1,5 moles por mol del compuesto [3]. La reacción puede realizarse de temperatura ambiente e una temperatura de calentamiento, preferiblemente a temperatura ambiente.

Etapa A1-3:

5 La reducción del grupo nitro en el compuesto [5] puede realizarse en un disolvente, en presencia de un agente reductor. Los ejemplos de disolvente incluyen cualquier disolvente inerte que no altere la reacción, tal como agua, un alcohol que incluye metanol, etanol y propanol, un éster que incluye acetato de etilo, una amida que incluye N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, un grupo nitrilo que incluye acetonitrilo, un éter que incluye tetrahidrofurano, dioxano y 1,2-dimetoxietano, una mezcla de los mismos o una combinación de agua y dicho disolvente. Entre ellos, se prefiere acetato de etilo, etanol o una mezcla de agua y dicho disolvente. El agente de reducción puede ser un metal, tal como estaño, hierro o cinc, o una sal metálica, tal como cloruro de estaño y similares. Mientras tanto, dependiendo de la clase del agente de reducción, un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico o cloruro de amonio, puede añadirse al sistema de reacción. En los procedimientos de reacción mencionados anteriormente, el agente de reducción puede usarse en una cantidad de 1 a 5 moles, preferiblemente de 1 ó 2 moles por mol del compuesto [5]. La reacción puede realizarse en refrigeración o calentamiento, preferiblemente de temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción.

Además, la reducción del compuesto [5] puede realizarse hidrogenándolo en un disolvente, en presencia de un catalizador metálico. Los ejemplos de disolvente incluyen cualquier disolvente inerte que no altere la reacción, tal como un alcohol, un éter, un hidrocarburo alifático halogenado, un hidrocarburo aromático, una amida o un éster mencionado anteriormente, o un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico o ácido trifluoroacético, o una mezcla de los mismos. El catalizador metálico puede ser paladio sobre carbono, níquel Raney, cobalto Raney, óxido de platino y similares. Mientras tanto, dependiendo de la clase del agente de reducción, un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico puede añadirse al sistema de reacción. La reacción puede realizarse en refrigeración o calentamiento, preferiblemente de -10 °C al punto de ebullición de la mezcla de reacción.

Etapa A1 -4:

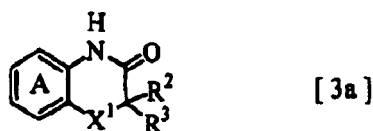
La reducción del grupo nitro en el compuesto [3] puede realizarse de la misma manera que se ha descrito en la Etapa A1-3, Etapa A1-5:

La reacción del compuesto [6] con el compuesto [4a] o el compuesto [4b] puede realizarse de la misma manera que se ha descrito en la Etapa A1-2, respectivamente.

Mientras tanto, el compuesto [3] también puede prepararse tratando un compuesto de la fórmula [1 a]:

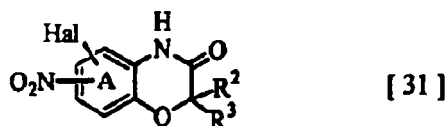


en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente y un compuesto [2] de la misma manera que se ha descrito en la etapa de reacción anterior A1-1 para dar un compuesto de la fórmula [3a]:



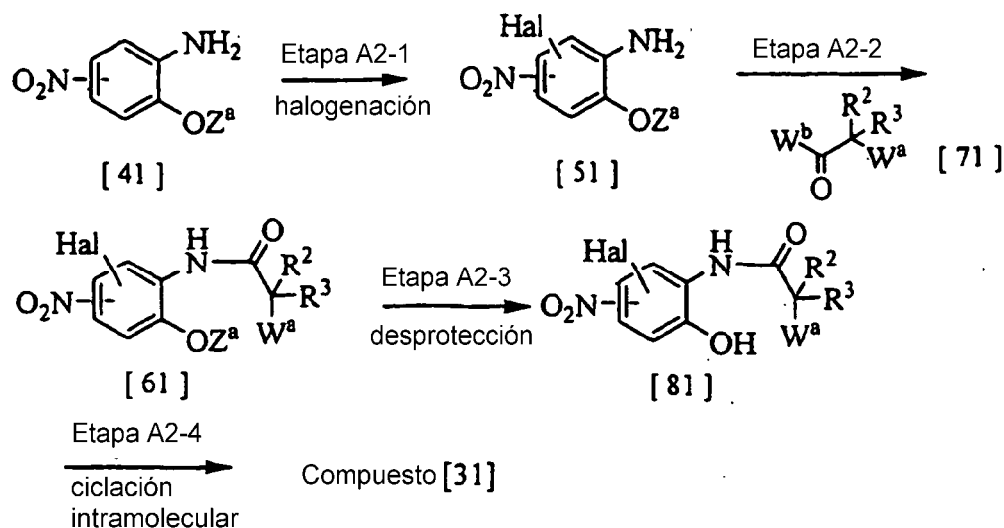
en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente, y después tratar dicho producto [3a] en un disolvente (por ejemplo, ácido acético) con ácido nítrico.

Además, entre el compuesto [3], un compuesto de la siguiente fórmula [31]:



en la que Hal es un átomo de halógeno y los otros símbolos son iguales a como se han definido anteriormente, también puede prepararse de una manera como la que se ilustra en el siguiente esquema de reacción A2.

Esquema de Reacción A2:



En el esquema de reacción anterior, OZ^a es un grupo hidroxilo protegido, W^a y W^b son un átomo de halógeno y los otros símbolos son iguales a como se han definido anteriormente.

5

Etapa A2-1

La halogenación del compuesto [41] puede realizarse en un disolvente, en presencia de un agente de halogenación. Los ejemplos de disolvente incluyen cualquier disolvente inerte que no altere la reacción, tal como un hidrocarburo alifático que incluye cloroformo, una amida que incluye N,N-dimetilformamida y similares. El agente de halogenación puede ser N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, bromo y similares. En la reacción de la presente invención, el agente de halogenación puede usarse en una cantidad de 1 a 1,5 moles, preferiblemente 1 a 1,1 moles por mol del compuesto [41]. La reacción puede realizarse de 0 °C a 30 °C, preferiblemente de 0 °C a 5 °C.

15 Etapa A2-2

La reacción del compuesto [51] y el compuesto [71] puede realizarse en un disolvente, en presencia de una base. Los ejemplos de disolvente incluyen cualquier disolvente inerte que no altere la reacción, tal como un hidrocarburo alifático que incluye cloroformo, un éter que incluye tetrahidrofurano y similares. La base puede ser una amina que incluye piridina, una amina terciaria que incluye trietilamina y similares. En la reacción de la presente invención, el compuesto [71] puede usarse en una cantidad de 1 a 5 moles, preferiblemente de 1 ó 2 moles por mol del compuesto [51]. La base puede usarse en una cantidad de 2 ó 3 moles por mol del compuesto [51], preferiblemente equimolar del compuesto [71]. La reacción puede realizarse de 0 °C a 30 °C, preferiblemente de 15 °C a 25 °C.

25 Etapa A2-3

La retirada del grupo protector Z^a del compuesto [61] puede realizarse de manera convencional. Por ejemplo, en el caso de que el grupo protector Z^a sea un grupo alcoxilquilo, tal como un grupo metoximetilo y similares, dicho grupo protector puede retirarse tratando el compuesto [61] con un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético) en un disolvente (por ejemplo, diclorometano, agua, tetrahidrofurano, dioxano).

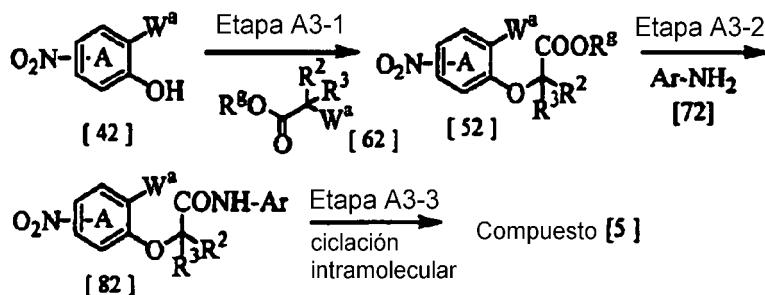
30 Etapa A2-4

La ciclación intramolecular del compuesto [81] puede realizarse en un disolvente, en presencia de una base. Los ejemplos de disolvente incluyen cualquier disolvente inerte que no altere la reacción, tal como una amida que incluye N,N-dimetilformamida, una cetona incluyen acetona y similares. La base puede ser un carbonato de metal alcalino que incluye carbonato potásico, hidruro sódico y similares. En la reacción de la presente invención, la base puede usarse en una cantidad de 1 a 3 moles, preferiblemente 2 ó 3 moles por mol del compuesto [81]. La reacción puede realizarse a 30 °C a 60 °C, preferiblemente de 50 °C a 60 °C.

Mientras tanto, el compuesto intermedio [5] puede prepararse que se ilustra en el siguiente esquema de reacción A3.

40

Esquema de Reacción A3:



En el esquema de reacción anterior, R^8 es un grupo alquilo y los otros símbolos son iguales a como se han definido anteriormente.

5

Etapa A3-1:

La reacción del compuesto [42] con el compuesto [62] puede realizarse en un disolvente, en presencia de una base. Los ejemplos de disolvente incluyen cualquier disolvente inerte que no altere la reacción, tal como una amida que incluye N,N-dimetilformamida, una cetona que incluye acetona, un grupo nitrilo que incluye acetonitrilo y similares. La base puede ser un carbonato de metal alcalino que incluye carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico y similares. En la reacción de la presente invención, el compuesto [62] puede usarse en una cantidad de 1 a 4 moles, preferiblemente 1 a 1,2 moles por mol del compuesto [42]. La base puede usarse en una cantidad de 1 a 2 moles, preferiblemente 1 a 1,3 moles por mol del compuesto [42]. La reacción puede realizarse de temperatura ambiente a 60 °C, preferiblemente a temperatura ambiente.

10

15

Etapa A3-2:

La reacción del compuesto [52] con el compuesto [72] puede realizarse en un disolvente, en presencia de un agente de activación por amidación. Los ejemplos de disolvente incluyen cualquier disolvente inerte que no altere la reacción, tal como diclorometano, cloroformo y similares. El agente de activación por amidación puede ser un trialquilaluminio, tal como trimetilaluminio y similares. En la reacción de la presente invención, el compuesto [72] puede usarse en una cantidad de 1 a 6 moles, preferiblemente 1 a 4 moles por mol del compuesto [52]. El agente de activación para amidación puede usarse en una cantidad de 1 a 6 moles, preferiblemente 1 a 4 moles por mol del compuesto [52]. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente a 70 °C, preferiblemente a temperatura ambiente a 40 °C.

20

25

Mientras tanto, el compuesto [82] puede prepararse sometiendo el compuesto [52] a hidrólisis convencional para dar un ácido carboxílico correspondiente y después haciendo reaccionar dicho compuesto de ácido carboxílico o un derivado reactivo del mismo (por ejemplo, un haluro ácido correspondiente) con el compuesto [72] en un disolvente (por ejemplo, tetrahidrofurano) en presencia de una base (por ejemplo, n-butil-litio, litio bis(trimetilsilil)amida, piridina).

30

Etapa A3-3:

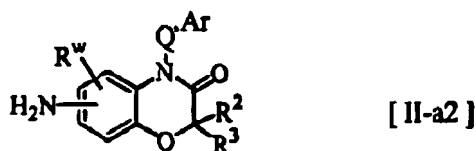
La ciclación intramolecular del compuesto [82] puede realizarse en un disolvente en presencia o ausencia de sal de cobre y en presencia de una base. Los ejemplos de disolvente incluyen cualquier disolvente inerte que no altere la reacción, tal como una amina que incluye piridina, una amida que incluye N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares. La sal de cobre puede ser yoduro de cobre (I), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I) y similares. La base puede ser un fosfato de metal alcalino, tal como fosfato potásico, un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio y similares, hidruro sódico, *terc*-butóxido potásico y similares. En la reacción de la presente invención, la sal de cobre puede usarse en una cantidad de 0 a 10 moles, preferiblemente 0 a 4 moles por mol del compuesto [82]. La base puede usarse en una cantidad de 1 a 3 moles, preferiblemente de 1 a 1,5 moles por mol del compuesto [82]. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente de °C a 150 °C, preferiblemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

35

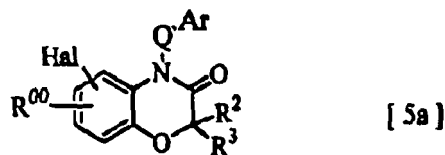
40

45

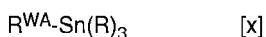
Entre los compuestos intermedios [II-a], un compuesto de la siguiente fórmula [II-a2]:



en la que R^w es un grupo alquenilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi o un grupo alcoilo y los otros símbolos son iguales a como se han definido anteriormente puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de la siguiente fórmula [5a]:



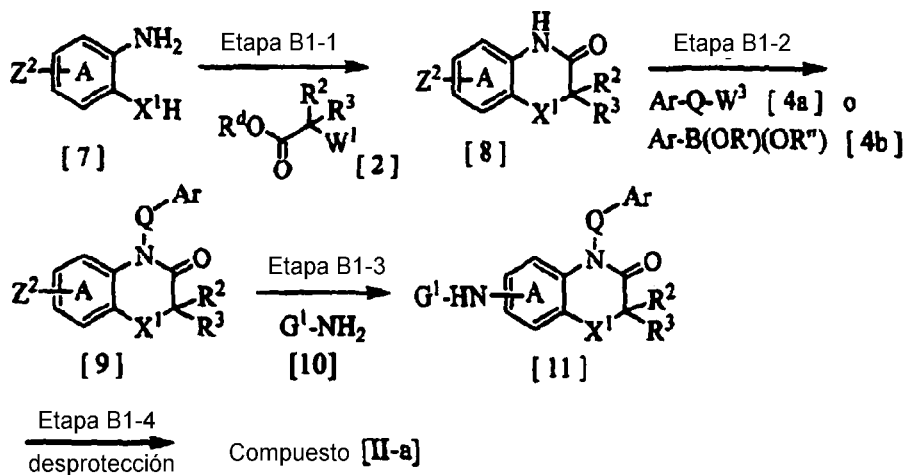
5 en la que R⁰⁰ es un grupo amino o un grupo nitro y los otros símbolos son iguales a como se han definido anteriormente con un compuesto de trialquilestaño de la siguiente fórmula [x]:



10 en la que R^{WA} es un grupo alquenilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi y R es un grupo alquilo en un disolvente (por ejemplo, dioxano, tolueno) en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de paladio, tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)) seguido tratamiento de dicho producto con un agente reductor en el caso en el que R⁰⁰ del producto sea un grupo nitro, y si fuera necesario, hidrolizando el producto en presencia de un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico).

15 Además, el compuesto [II-a] también puede prepararse de acuerdo con la manera que se describe en el siguiente esquema de reacción B1.

20 Esquema de Reacción B1:

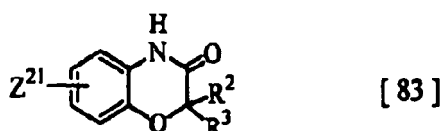


25 En el esquema de reacción anterior, Z² es un agente de retirada, G¹ es un grupo protector de amino y los otros símbolos son iguales a como se han definido anteriormente.

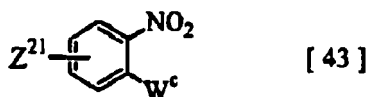
Etapa B1-1:

30 Los ejemplos del grupo de retirada (Z²) en el compuesto [7] incluyen un átomo de halógeno, un átomo de cloro, un átomo de yodo, un átomo de bromo y similares, un grupo trifluorometanosulfonyloxi, un grupo p-toluenosulfonyloxi y un grupo p-toluenosulfonyloxi. La etapa de reacción de la presente invención puede realizarse de la misma manera que se ha descrito en la Etapa A1-1 mencionada anteriormente.

35 Mientras tanto, entre los compuestos [8], un compuesto de la fórmula [83]:

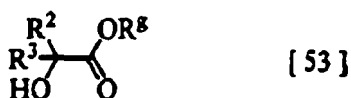


en la que Z^{21} es un átomo de halógeno y los otros símbolos son iguales a como se han definido anteriormente puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula [43]:



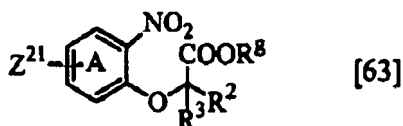
5

en la que W^c es un átomo de halógeno y el otros símbolo es el mismo que se ha definido anteriormente, con un compuesto de la fórmula [53]:



10

en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente en un disolvente (por ejemplo, tetrahidrofurano) en presencia de una base (por ejemplo, hidruro sódico) para dar un compuesto de la fórmula [63]:



15

en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente y después someter dicho producto [63] a ciclación intramolecular en un disolvente (por ejemplo, acetato de etilo) en presencia de un agente reductor (por ejemplo, cloruro de estaño (II)).

20

Etaapa B 1 -2:

La etapa de la reacción de la presente invención puede realizarse de la misma manera que se ha descrito en la Etapa A1-2 y Etapa B1-3 mencionadas anteriormente:

25

Los ejemplos del grupo protector de amino (G^1) en el compuesto [10] incluyen un grupo aralquilocarbonilo, tal como un grupo benciloxycarbonilo, un grupo alcóxicarbonilo, tal como un grupo *tert*-butoxicarbonilo y similares. La reacción del compuesto [9] con el compuesto [10] puede realizarse en un disolvente en presencia de una base y un catalizador de metal de transición. Los ejemplos de disolvente incluyen cualquier disolvente inerte que no altere la reacción, tal como un alcohol, un hidrocarburo aromático o dioxano y, entre ellos, se prefieren *tert*-butanol, tolueno, xileno o dioxano. Los ejemplos de la base incluyen aquellos que se han mencionado anteriormente, tales como un carbonato de metal alcalino, un fosfato de metal alcalino y un fenóxido de metal alcalino y, entre ellos, se prefieren carbonato potásico, carbonato de cesio, fosfato potásico o fenóxido sódico, y similares. Los catalizadores de metal de transición pueden ser aquellos que se han mencionado anteriormente, tales como un catalizador de paladio y, entre ellos, se prefieren acetato de paladio, tri(dibencilidenoacetona)dipaladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio y similares. Mientras tanto, si fuera necesario, puede usarse un ligando, tal como un compuesto de fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina, 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, tri-*tert*-butilfosfina y similares) y un agente de activación, tal como un compuesto de ácido arilborónico (por ejemplo, ácido fenilborónico y similares) en la reacción de la presente invención. En el proceso de reacción anterior, el compuesto [10] puede usarse en una cantidad de 1 a 10 moles, preferiblemente 1 a 3 moles por mol del compuesto [9]. La base puede usarse en una cantidad de 1 a 10 moles, preferiblemente 1 a 3 moles por mol del compuesto [9]. El catalizador de metal de transición (o el ligando) puede usarse en una cantidad de 0,01 a 0,5 moles, preferiblemente 0,01 a 0,2 moles por mol del compuesto [9]. El agente de activación puede usarse en una cantidad de 0,005 a 0,3 moles por mol, preferiblemente de 0,005 a 0,05 moles por mol del compuesto [9]. La reacción puede realizarse de 60 a 150 °C, preferiblemente de 80 a 120 °C.

45

Etaapa B1-4:

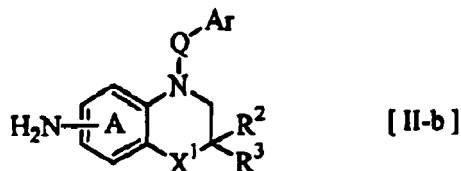
La etapa de la reacción de la presente invención puede realizarse, dependiendo de las clases del grupo protector (G^1), por ejemplo, por tratamiento con un ácido o una base. Cuando G^1 es un grupo *tert*-butoxicarbonilo, la retirada de dicho grupo protector puede realizarse de forma instantánea tratando el compuesto [11] con un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético) en un disolvente. Ejemplos del disolvente incluyen cualquier disolvente inerte que no altere la reacción mencionada anteriormente, tal como un alcohol, un hidrocarburo alifático halogenado, un éster, un éter o un ácido orgánico, o una mezcla de los mismos. La reacción puede realizarse en

50

refrigeración o calentamiento, preferiblemente en refrigeración con hielo a temperatura ambiente.

Entre los compuestos intermedios [II-A], un compuesto en que X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre e Y es un grupo de la fórmula: $-\text{CH}_2-$, es decir, un compuesto de la siguiente fórmula [II-b]:

5



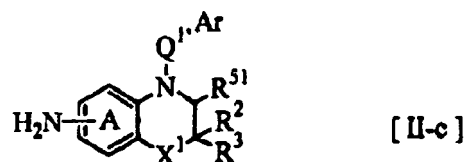
10 en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente, puede prepararse, por ejemplo, (i) sometiendo el compuesto [II-a] a una reacción de reducción del grupo 3-carbonilo o (ii) sometiendo el compuesto [5] a una reacción de reducción del grupo 3-carbonilo, seguido de tratamiento del producto, de la misma manera que se ha descrito en la Etapa A1-3 para reducir el grupo nitrógeno en el Anillo A.

15 La reducción del grupo 3-carbonilo en el compuesto [II-a] o el compuesto [5] puede realizarse en un disolvente, en presencia de un agente reductor. Los ejemplos de disolvente incluyen cualquier disolvente inerte que no altere la reacción mencionada anteriormente, tal como un éter. El agente de reducción puede ser complejo borano-sulfuro de dimetilo, diborano, complejo borano-tetrahidrofurano, complejo borano-1,4-oxatieno, complejo borano-dimetilanilina, complejo borano-4-metilmorfolina, hidruro de litio y aluminio y similares. El agente de reducción puede usarse en una cantidad de 0,5 a 5 moles, preferiblemente 1 a 3 moles por mol del compuesto [II-a] o el compuesto [5]. La reacción puede realizarse en refrigeración o calentamiento, preferiblemente de $-10\text{ }^\circ\text{C}$ al punto de ebullición de la mezcla de reacción.

20

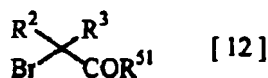
Entre los compuestos intermedios [II-A], un compuesto en el que X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre e Y es un grupo de la fórmula: $-\text{CH}(\text{R}^5)-$, R^5 es un grupo alquilo o un grupo arilo opcionalmente sustituido y Q es un enlace sencillo o un grupo alquenileno, es decir, un compuesto de la siguiente fórmula [II-c]:

25



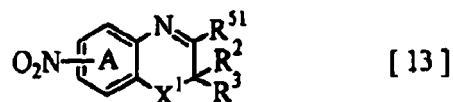
30 en la que R^{51} es un grupo alquilo o un grupo arilo opcionalmente sustituido, Q^1 es un enlace sencillo o un grupo alquileno y los otros símbolos son iguales a como se han definido anteriormente, puede prepararse, por ejemplo, (i) haciendo reaccionar el compuesto anterior [1] con un compuesto de la fórmula [12]:

30



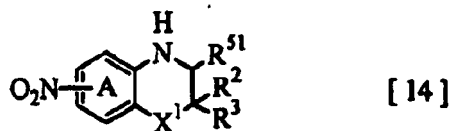
35 en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente, en las mismas condiciones que se han descrito en la Etapa A1-1 anterior para dar un compuesto de la fórmula [13]:

35



40 en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente, (ii) reducir el compuesto [13] para dar un compuesto de la fórmula [14]:

40



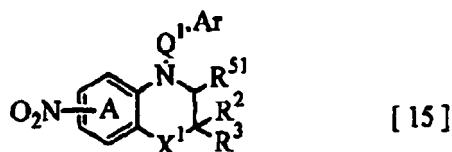
en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente, (iii) hacer reaccionar el compuesto [14] con un compuesto de la fórmula [4aa]:

5



en la que Z^a es un átomo de halógeno y los otros símbolos son iguales a como se han definido anteriormente para dar un compuesto de la fórmula [15]:

10



en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente, y (iv) tratar el compuesto [15] de la misma manera que se ha descrito en la Etapa A1-3 anterior.

15

La reducción del compuesto de imina cíclica [13] puede realizarse en un disolvente, en presencia de un agente reductor. Los ejemplos del disolvente incluyen cualquier disolvente inerte que no altere la reacción mencionada anteriormente, tal como un hidrocarburo alifático halogenado, un éter, un éster, una amida, un alcohol, agua o una mezcla de los mismos. Entre ellos, se prefieren diclorometano, dicloroetano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol o propanol. El agente de reducción puede ser un hidruro metálico, tal como borohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico y similares. El agente de reducción puede usarse en una cantidad de 0,5 a 5 moles, preferiblemente 0,5 a 1 mol por mol del compuesto [13]. La reacción puede realizarse en refrigeración o calentamiento, preferiblemente en refrigeración con hielo a temperatura ambiente. Además, el compuesto [14] también puede prepararse sometiendo el compuesto [13] a hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de metal de transición. Dicho catalizador de metal de transición puede ser paladio-carbono, platino-carbono, óxido de platino, níquel Raney y similares.

20

25

La reacción del compuesto [14] con el compuesto [4aa] puede realizarse en un disolvente en presencia de una base y un catalizador de metal de transición. Los ejemplos de disolvente incluyen cualquier disolvente inerte que no altere la reacción mencionada anteriormente, tal como un hidrocarburo aromático, un alcohol, un éter, una amida, dimetilsulfóxido o una mezcla de los mismos. Entre ellos, se prefieren tolueno o *terc*-butanol. La base puede ser la que se ha mencionado anteriormente, tal como un carbonato de metal alcalino, como fosfato de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalino y similares. Entre ellos, se prefiere carbonato de cesio. Los catalizadores de metal de transición pueden ser acetato de paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio y similares. Si se necesita, puede añadirse un ligando, tal como un compuesto de fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina, 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo y similares) al sistema de reacción. En el proceso de reacción mencionado anteriormente, el compuesto [4aa] puede usarse en una cantidad de 1 a 2 moles, preferiblemente de 1 a 1,5 moles por mol del compuesto [14]. La base puede usarse en una cantidad de 1 a 2 moles, preferiblemente de 1 a 1,5 moles por mol del compuesto [14]. El catalizador de metal de transición o el ligando pueden usarse en una cantidad de 0,001 a 0,1 moles, preferiblemente 0,005 a 0,01 moles por mol del compuesto [14]. La reacción puede realizarse de temperatura ambiente a en calentamiento, preferiblemente en calentamiento.

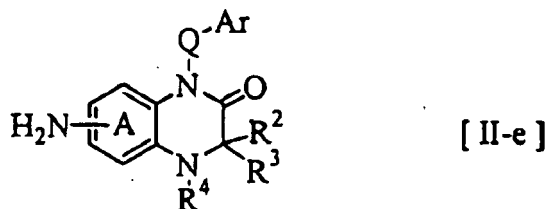
30

35

40

Entre los compuestos intermedios [II-A], un compuesto en que X es un grupo de la fórmula: -N(R⁴)- e Y es un grupo de la fórmula: -C(=O)-, es decir, un compuesto de la fórmula [II-e]:

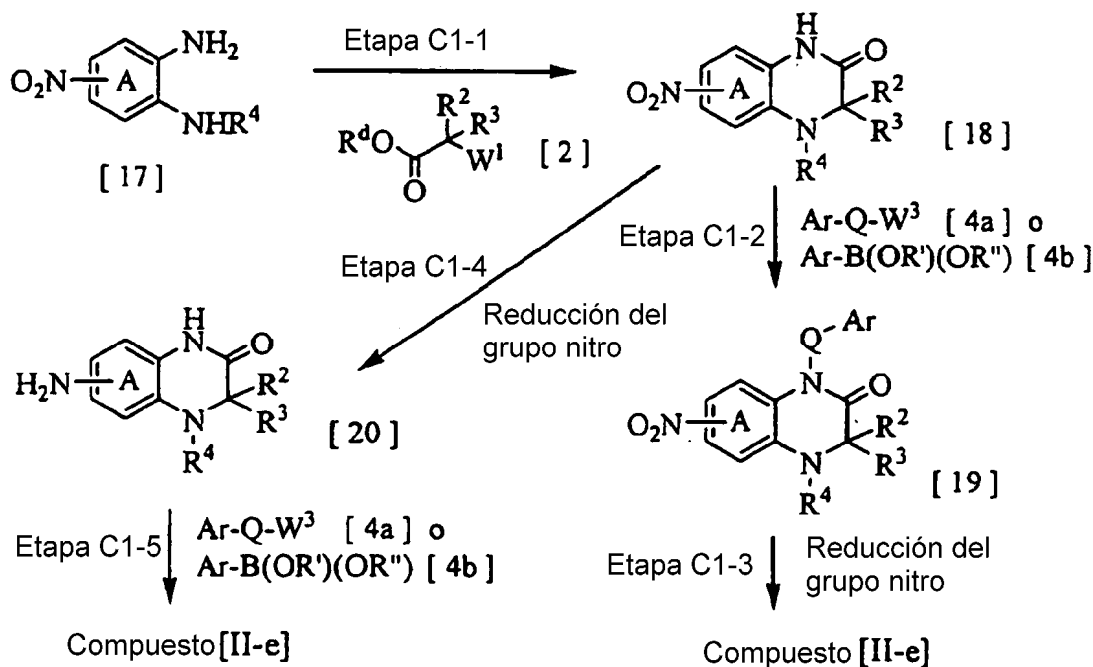
45



en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente, puede prepararse de acuerdo con la

manera que se describe en el siguiente esquema de reacción C.

Esquema de Reacción C1:



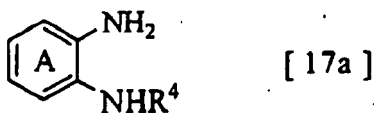
5

En el esquema de reacción anterior, los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente.

Etapa C1-1:

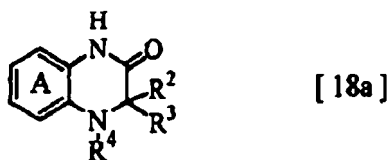
10

La reacción del compuesto [17] con el compuesto [2] puede realizarse de la misma manera que se ha descrito en la Etapa A1-1 mencionada anteriormente. Además, el compuesto [18] también puede prepararse tratando un compuesto de la fórmula [17a]:



15

en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente y el compuesto [2], de la misma manera que se ha descrito en la etapa de reacción A1-1 anterior para obtener un compuesto de la fórmula [18a]:



20

en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente, y después tratar el compuesto [18a] con ácido nítrico en un disolvente (por ejemplo, ácido sulfúrico concentrado).

Etapa C1-2:

25

La reacción del compuesto [18] con el compuesto [4a] o el compuesto [4b] puede realizarse de la misma manera que se ha descrito en la Etapa A1-2 mencionada anteriormente.

Etapa C1-3:

30

La reducción del compuesto [19] puede realizarse de la misma manera que se ha descrito en la Etapa A1-3

mencionada anteriormente.

Etapa C1-4:

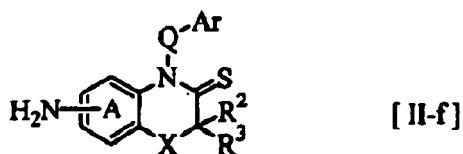
- 5 La reducción del compuesto [18] puede realizarse de la misma manera que se ha descrito en la Etapa A1-3 mencionada anteriormente,

Etapa C1-5:

- 10 La reacción del compuesto [20] con el compuesto [4a] o el compuesto [4b] puede realizarse de la misma manera que se ha descrito en la Etapa A1-2 mencionada anteriormente.

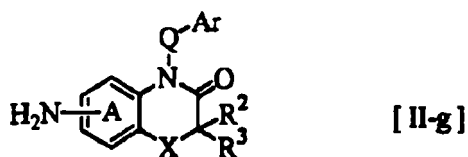
Entre los compuestos intermedios [II-A], un compuesto en el que Y es un grupo de la fórmula: $-C(=S)-$, es decir, un compuesto de la fórmula [II-f]:

15



en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente, puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula [II-g]:

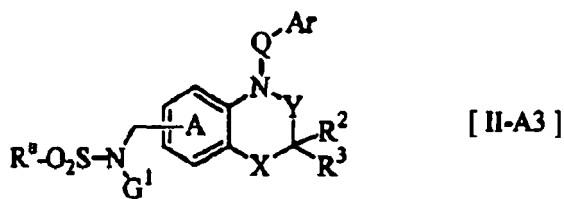
20



en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente, con un agente de tionización de la misma forma que se ha descrito en el Método C.

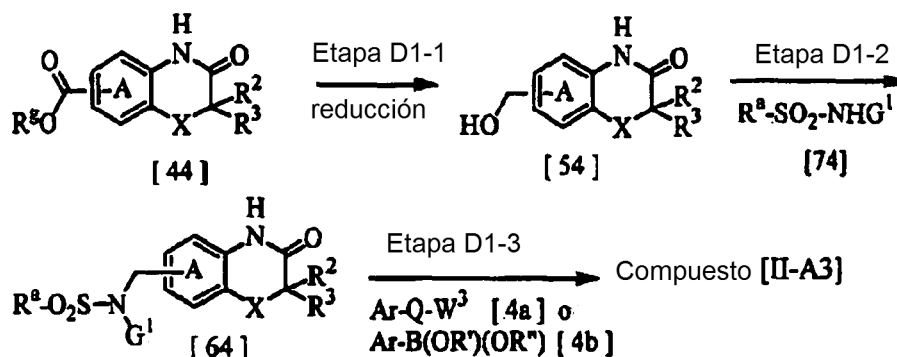
25

El compuesto intermedio de la siguiente fórmula [II-A3]:



- 30 en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente, puede prepararse de una manera como la que se describe en el siguiente esquema de reacción D1.

Esquema de Reacción D1:



En el esquema de reacción anterior, los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente.

5 Etapa D1-1:

La reducción del compuesto [44] puede realizarse en un disolvente en presencia de un agente reductor. Los ejemplos de disolvente incluyen cualquier disolvente inerte que no altere la reacción mencionada anteriormente, tal como un éter que incluye tetrahidrofurano y similares. El agente de reducción puede ser hidruro de diisobutilaluminio y similares. El agente de reducción puede usarse en una cantidad de 2 a 7 moles, preferiblemente 4 ó 5 moles por mol del compuesto [44]. La reacción puede realizarse de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a $0\text{ }^\circ\text{C}$, preferiblemente de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a $-50\text{ }^\circ\text{C}$.

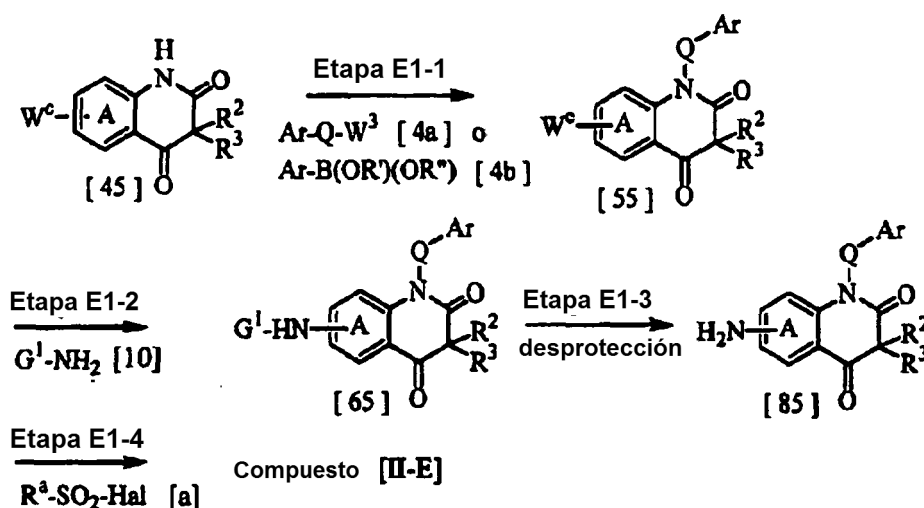
Etapa D1-2:

15 La reacción del compuesto [54] con el compuesto [74] puede realizarse en un disolvente en presencia de un reactivo de activación. Los ejemplos de disolvente incluyen cualquier disolvente inerte que no altere la reacción mencionada anteriormente, tal como un hidrocarburo aromático que incluye tolueno, un éter que incluye tetrahidrofurano y similares. El reactivo de activación puede ser cianometileno tri-*n*-butilfosfolano, cianometileno trimetilfosfolano y similares. En la reacción de la presente invención, el compuesto [74] puede usarse en una cantidad de 1 a 5 moles, preferiblemente 1,5 a 2 moles por mol del compuesto [54]. El reactivo de activación puede usarse en una cantidad de 1 a 5 moles, preferiblemente 1,5 a 2 moles por mol del compuesto [54]. La reacción puede realizarse de temperatura ambiente a $100\text{ }^\circ\text{C}$, preferiblemente de $50\text{ }^\circ\text{C}$ a $80\text{ }^\circ\text{C}$.

25 La reacción del compuesto [64] con el compuesto [4a] o el compuesto [4b] puede realizarse de la misma manera que se ha descrito en la etapa anterior A1-2.

El compuesto intermedio [II-E] de la presente invención puede prepararse de una manera como la que se describe en el siguiente esquema de reacción E1.

30 Esquema de Reacción E1:



En el esquema de reacción anterior, los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente.

Etapa E1-1:

La reacción del compuesto [45] con el compuesto [4a] o el compuesto [4b] puede realizarse de la misma manera que se ha descrito en la etapa anterior A1-2.

Etapa E1-2:

La reacción del compuesto [55] con el compuesto [10] puede realizarse de la misma manera que se ha descrito en la etapa anterior B1-3.

Etapa E1-3:

La retirada del grupo protector del compuesto [65] puede realizarse de la misma manera que se ha descrito en la etapa anterior B 1-4.

Etapa E1-4:

La reacción del compuesto [85] con el compuesto [a] puede realizarse de la misma manera que se ha descrito en el Método A anterior.

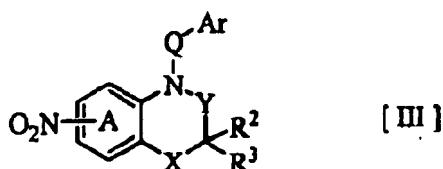
El compuesto intermedio [II-B] en la presente invención puede prepararse, por ejemplo, (i) tratando el compuesto anterior [II-A] con un agente de diazotización (por ejemplo, una sal nitrito, tal como nitrito sódico, nitrito potásico) en una solución de haluro de hidrógeno (por ejemplo, ácido clorhídrico) para obtener una sal de diazonio correspondiente, y después (ii) hacer reaccionar (sulfonilación) dicha sal de diazonio con dióxido de azufre o una sal de sulfito de hidrógeno (por ejemplo, hidrógeno sulfito sódico, hidrógeno sulfito potásico) en un disolvente, en presencia de cobre o su sal (por ejemplo, cloruro de cobre (II), sulfato de cobre).

Los ejemplos del disolvente usados en la diazotización anterior (i) incluyen cualquier disolvente inerte que no altere la reacción, tal como ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o una mezcla de agua y dicho disolvente. El agente de diazotización puede usarse en una cantidad de 1 a 5 moles, preferiblemente de 1 ó 2 moles por mol del compuesto [II-A]. La reacción puede realizarse en refrigeración o calentamiento, preferiblemente de -10 °C a temperatura ambiente.

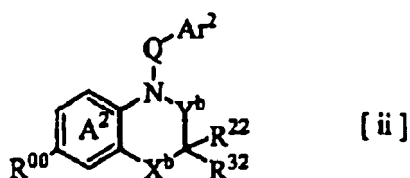
Los ejemplos del disolvente usado en la sulfonilación anterior (ii) incluyen cualquier disolvente inerte que no altere la reacción, tal como ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o una mezcla de agua y dicho disolvente. El cobre o una sal del mismo puede usarse en una cantidad de 0,1 a 5 moles, preferiblemente 0,1 a 2 moles por mol del producto en la diazotización. El dióxido de azufre o una sal hidrogeno sulfito puede usarse en una cantidad de 1 a 20 moles, preferiblemente 1 a 5 moles por mol del producto en la diazotización. La reacción puede realizarse en refrigeración o calentamiento, preferiblemente de -10 °C a temperatura ambiente.

Cada uno de los materiales de partida o compuestos intermedios, incluyendo el compuesto [a] y similares en las reacciones anteriores (reacciones descritas en los Métodos A a D, métodos a a e y Esquema de Reacción A1 a E1) es un compuesto conocido o un compuesto que puede prepararse a partir de materiales conocidos usando un procedimiento sintéticos convencional en la química orgánica.

Entre los compuestos mencionados anteriormente [II-A] o sus compuestos precursores de la siguiente fórmula [III]:



en la que los símbolos son iguales a como se han definido anteriormente, un compuesto de la fórmula [ii]:



en la que el Anillo A² es un anillo de benceno opcionalmente sustituido con, distintos de R⁰⁰, uno o dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo, R⁰⁰ es un grupo nitro o un grupo amino, uno de R²² y R³¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y el otro es un grupo alquilo, un grupo fenilo o un grupo halogenofenilo, X^b es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y^b es un grupo de la fórmula: -C(=O)- o -CH(R⁵²)-, R⁵² es un átomo de hidrógeno o un grupo fenilo, Ar² es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo trihalogenoalquilo y un grupo alquilenodioxo opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno, y los otros símbolos son iguales a como se han definido anteriormente, es útil como intermedio sintético y también muestra una alta afinidad a receptores esteroideos nucleares, tales como receptor de mineralocorticoide (MR), receptor de glucocorticoide (GR), receptor de andrógeno (AR) y similares.

Por ejemplo, en un ensayo de unión usando receptores mineralocorticoides (MR) obtenidos a partir de riñón de rata y ³H-aldosterona, 6-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxizin-3(4H)-ona o 4-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)-6-yodo-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxizin-3(4H)-ona mostró un valor de K_i inferior a 10 μM en unión de ³H-aldosterona a MR.

Además, es un ensayo de unión usando receptores glucocorticoides (GR) obtenidos a partir de hígado de rata y ³H-dexametazona, cada uno de los siguientes compuestos, 4-(4-fluorofenil)-7-nitro-2-fenil-2H-1,4-benzoxizin-3(4H)-ona, 4-bencil-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxizin-3(4H)-ona, 4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-3-fenil-2H-1,4-benzoxizin-3(4H)-ona, 4-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxizin-3(4H)-ona, 2,2-dimetil-7-nitro-4-[(E)-2-fenilvinil]-2H-1,4-benzoxizin-3(4H)-ona, 4-bencil-2-(4-clorofenil)-7-nitro-2H-1,4-benzoxizin-3(4H)-ona, 7-amino-4-bencil-2-(4-clorofenil)-7-nitro-2H-1,4-benzoxizin-3(4H)-ona y 4-(3-trifluorometil-4-metilfenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxizin-3(4H)-ona, mostraron valores de K_i inferiores a 10 μM en unión de ³H-dexametazona a GR.

Además, en un ensayo de unión con receptores andrógenos (AR) obtenidos a partir de próstata de rata y ³H-metiltrienorona, 7-amino-4-(3,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxizin-3(4H)-ona mostró un valor de K_i inferior a 10 μM en unión de ³H-metiltrienorona a AR. Cada ensayo de unión se realizó de una manera similar al procedimiento descrito en The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1987; 240: p. 650-656.

De los resultados del ensayo mencionado anteriormente, el compuesto [iii] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser útil como un ligando para los receptores (un modulador de la actividad del receptor) y por lo tanto, útil como un agente para profilaxis o tratamiento de una enfermedad asociada con un receptor de hormona esteroidea nuclear.

A lo largo de la presente descripción y reivindicaciones, el "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo, el "alquilo" se refiere a un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, el "alcoxi" se refiere a un alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, el "alcanoílo" se refiere a un alcanoílo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 5 átomos de carbono, el "alquenilo" se refiere a un alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 6 átomos de carbono, el "alquilenilo" se refiere a un alquilenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, el "alquilenodioxo" se refiere a un alquilenodioxo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, el "cicloalquilo" se refiere a un cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono, el "cicloalquenilo" se refiere a un cicloalquenilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 7 átomos de carbono y el "aralquilo" se refiere a un aralquilo que tiene de 7 a 16 átomos de carbono (un aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆), preferiblemente de 7 a 10 átomos de carbono (un aril C₆-alquilo C₁₋₄).

EJEMPLOS

Los compuestos objetivo de la presente invención obtenidos en cada uno de los procesos mencionados anteriormente se ilustran con mayor detalle mediante los siguientes Ejemplos pero no deben interpretarse como limitantes de los mismos.

Ejemplo 1

A una solución de 7-amino-2,2-dimetil-4-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1(3), 50 mg) en cloroformo (2 ml) se le añadieron gota a gota sucesivamente cloruro de metanosulfonilo (22 μl) y piridina (30 μl) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, solución al 10% de HCl y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 1/1 → acetato de etilo) para dar N-(2,2-dimetil-3-oxo-4-fenil-3,4-

dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)metanosulfonamida (55 mg) en forma de un polvo incoloro. MS (APCI) m/z: 347 [M+H]⁺

Ejemplos 2 a 38

5 Los materiales correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 para dar los compuestos que se muestran en las siguientes Tablas 1 a 8.

Tabla 1

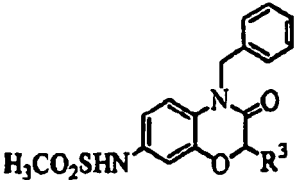


10

Ej. N°	Ar	R ³	Propiedades fisicoquímicas, etc.
2			Polvo ME (APCI) m/z: 395 [M+H] ⁺
3			polvo incoloro MS (APCI) m/z: 413 [M+H] ⁺
4			polvo incoloro MS (APCI) m/z: 413[M+H] ⁺
5			polvo incoloro MS (APCI) m/z: 413 [M+H] ⁺
6			polvo incoloro MS (APCI) m/z: 429/431 [M+H] ⁺
7		H	polvo MS (APCI) m/z: 337 [M+H] ⁺
8		CH ₃	polvo MS (APCI) m/z: 351 [M+H] ⁺

Tabla 2

Ej. N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc.
9		polvo de color rosa pálido MS (APCI) m/z: 365 [M+H] ⁺
10		polvo de color amarillo pálido MS (ESI) m/z: 381 [M-H] ⁻
11		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 381 [M+H] ⁺
12		polvo de color púrpura MS (APCI) m/z: 379 [M+H] ⁺
13		polvo de color rojo pálido MS (APCI) m/z: 399/401 [M+H] ⁺
14		sólido incoloro MS (APCI) m/z: 377 [M+H] ⁺
15		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 387/389 [M+H] ⁺

Tabla 3

		
Ej. N°	R ³	Propiedades fisicoquímicas, etc.
16		polvo MS (APCI) m/z: 409 [M+H] ⁺
17		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 443/445 [M+H] ⁺

5 Tabla 4

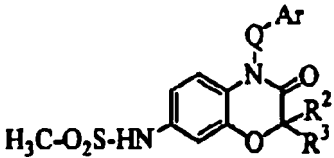
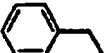
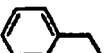



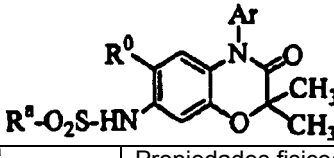



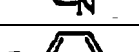



				
Ej. N°	Ar-Q	R2	R3	Propiedades fisicoquímicas, etc.
18		H	H	Polvo MS (APCI) m/z: 333 [M+H] ⁺
19		CH ₃	CH ₃	polvo incoloro MS (APCI) m/z: 361 [M+H] ⁺
20		CH ₃	CH ₃	polvo incoloro MS (APCI) m/z: 379 [M+H] ⁺
21		CH ₃	CH ₃	polvo incoloro MS (APCI) m/z: 375 [M+H] ⁺
22		CH ₃	CH ₃	polvo incoloro MS (APCI) m/z: 373 [M+H] ⁺

Tabla 5

				
Ej. N°	Ar	R ⁰	R ^a	Propiedades fisicoquímicas, etc.
23		H	CH ₃	polvo de color rosa pálido MS (APCI) m/z: 366 [M+H] ⁺
24		H	C ₂ H ₅	polvo de color blanco MS (APCI) m/z: 379 [M+H] ⁺
25		H	CH ₃	polvo incoloro MS (APCI) m/z: 366 [M+H] ⁺
26		H		polvo de color blanco MS (APCI) m/z: 433 [M+H] ⁺
27		H		polvo de color blanco MS (APCI) m/z: 391 [M+H] ⁺

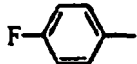

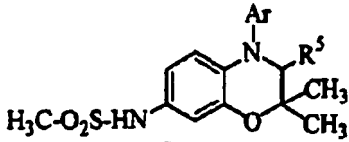
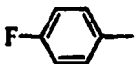
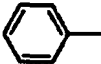
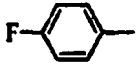
Ej. N°	Ar	R ^U	R ^a	Propiedades fisicoquímicas, etc.
28		Cl	ch ₃	polvo incoloro MS (APCI) m/z: 399/401 [M+H] ⁺
29		H	(CH ₃) ₂ N-	polvo de color blanco MS (APCI) m/z: 394 [M+H] ⁺

Tabla 6

				
Ej. N°	Ar	R ^o	Propiedades fisicoquímicas, etc.	
30			polvo MS (APCI) m/z: 427 [M+H] ⁺	
31		H	polvo MS (APCI) m/z: 351 [M+H] ⁺	

5 Tabla 7

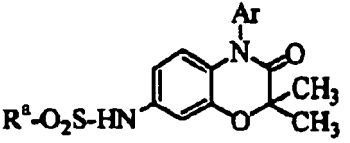

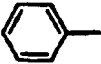


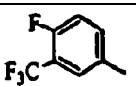
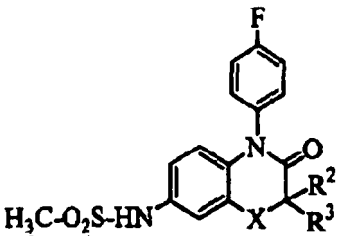
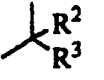


				
Ej. N°	Ar	R ^a	Propiedades fisicoquímicas, etc.	
32			polvo de color blanco MS (APCI) m/z: 427 [M+H] ⁺	
33		(CH ₃) ₂ CH-	polvo de color blanco MS (APCI) m/z: 393 [M+H] ⁺	
34		CH ₃	polvo incoloro MS (APCI) m/z: 353 [M+H] ⁺	
35		CH ₃	polvo incoloro MS (ESI) m/z: 431 [M-H] ⁻	

Tabla 8

				
Ej. N°		X	Propiedades fisicoquímicas, etc.	
36		O	polvo MS (APCI) m/z: 379 [M+H] ⁺	
37		O	polvo MS (APCI) m/z: 377 [M+H] ⁺	
38		S	polvo de color rosa pálido MS (APCI) m/z: 353 [M+H] ⁺	

Ejemplo 39

5 Se trató 7-amido-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7(4), 113 mg) de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 para dar N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il]metanosulfonamida (98 mg) en forma de cristales incoloros. MS (APCI) m/z: 366 [M+H]⁺

Ejemplo 40

10 A una solución de N-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida (compuesto obtenido en el Ejemplo 14, 40 mg) en diclorometano (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro-diclorometano (1,0 M, 0,32 ml) en refrigeración en un baño de acetona-hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas y a la misma se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/ acetato de etilo = 4/1 → 3/7) para dar N-[4-(4-hidroxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida (35 mg) en forma de un polvo incoloro. MS (APCI) m/z: 363 [M+H]⁺

Ejemplo 41

25 (1) A una solución de 7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 15,50 mg) en ácido acético (465 µl) y ácido clorhídrico concentrado (570 µl) se le añadió una solución de nitrito sódico (13,3 mg) en agua (115 µl), en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una mezcla de hidrógeno sulfito sódico (182 mg), cloruro de cobre (II) (23,5 mg), ácido acético (225 µl) y ácido clorhídrico concentrado (115 µl) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración con hielo, la mezcla de reacción se vertió gradualmente en agua con hielo (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar cloruro de 4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonilo en bruto.

35 (2) A una suspensión del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) en cloroformo (2 ml) se le añadió una solución acuosa al 40% de metilamina (1 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió cloroformo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 9/1→1/1) para dar 4-(4-fluorofenil)-N,2,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida (31 mg) en forma de un polvo incoloro. MS (APCI) m/z: 365 [M+H]⁺

Ejemplo 42

40 Se trató 7-Amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzotiazin-3(4H)-ona (compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 28(3), 124 mg) de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 para dar N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-7-il]metanosulfonamida (149 mg) en forma de un polvo rosa. MS (APCI) m/z: 381 [M+H]⁺

Ejemplo 43

50 Una mezcla de acetato de paladio (1,3 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropil-1,1-bifenilo (7,2 mg), ácido fenilborónico (0,9 mg) y *tert*-butanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadieron N-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida (compuesto obtenido en el Ejemplo 13, 60 mg), carbonato potásico (62 mg), carbamato de *tert*-butilo (35 mg) y *tert*-butanol (5 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron adicionalmente acetato de paladio (1,3 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropil-1,1-bifenilo (7,2 mg), carbonato potásico (62 mg) y carbamato de *tert*-butilo (35 mg), y la mezcla se calentó a reflujo adicionalmente durante 20 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 4/1→3/7) para dar (5-{2,2-dimetil-7-[(metilsulfonil)amino]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il}-2-fluorofenil)-carbamato de *tert*-butilo (83 mg) en forma de un polvo incoloro. MS (APCI) m/z: 497 [M+NH₄]⁺

Ejemplo 44

65 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 43 (72 mg) en cloroformo (5 ml) se le añadió una solución de

HCl 4 N-acetato de etilo (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; cloroformo/ metanol = 100/1→9/1) para dar N-[4-(3-amino-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida (40 mg) en forma de un polvo incoloro. MS (APCI) m/z: 380 [M+H]⁺

Ejemplo 45

Se trató 6-amino-1-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 29(4), 62 mg) de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 para dar N-[1-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-il]metanosulfonamida (55 mg) en forma de un polvo incoloro. MS (APCI) m/z: 364 [M+H]⁺

Ejemplo 46

A una suspensión de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida (compuesto del Ejemplo 9, 182 mg) en dioxano (10 ml) se le añadió reactivo de Lawesson (202 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se agitó a 40 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y la mezcla se filtró a través de un lecho corto de NH-gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 19/1→3/2) para dar N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-tioxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida (25 mg) en forma de un polvo de color amarillo. MS (APCI) m/z: 381 [M+H]⁺

(1) Se trataron [(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-metil](metilsulfonyl)carbamato de *tert*-butilo (compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 48(2), 200 mg) y ácido 4-fluorofenilborónico (146 mg) de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1(2) para dar {[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metil}(metilsulfonyl)carbamato de *tert*-butilo (50 mg) en forma de un polvo incoloro. MS (APCI) m/z: 479 [M+H]⁺

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (50 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 44 para dar N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metil}metanosulfonamida (19 mg) en forma de un polvo incoloro. MS (APCI) m/z: 379 [M+H]⁺

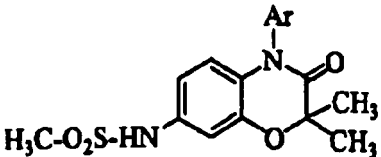
Ejemplos 48

A una solución de ácido sulfúrico 3 M (4 µl) y solución al 36% de formamida (9,5 mg) en tetrahydrofurano (2 ml) se le añadió una suspensión de N-[4-(3-amino-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida; (compuesto obtenido en el Ejemplo 44; 20 mg) y borohidruro sódico (1 mg) en tetrahydrofurano (3 ml) en refrigeración en un baño de hielo/NaCl, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 7/3→3/7) para dar N-[4-[3-(dimetilamino)-4-fluorofenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida (10 mg) en forma de un polvo incoloro. MS (APCI) m/z: 408 [M+H]⁺

Ejemplos 49 a 106

Los materiales correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 para dar los compuestos que se muestran en las siguientes Tablas 9 a 16.

Tabla 9

Ejemplo N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc.
		

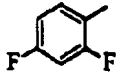
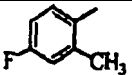
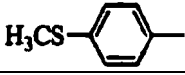
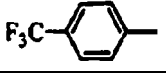
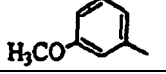
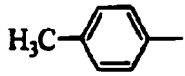
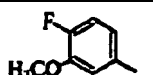
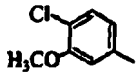
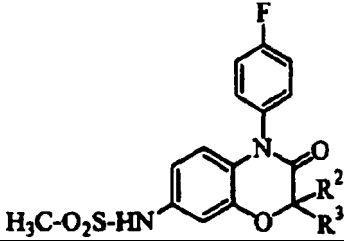

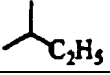
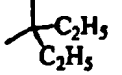



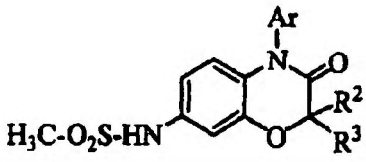
49		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 383 [M+H] ⁺
50		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 379 [M+H] ⁺
51		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 393 [M+H] ⁺
52		polvo incoloro MS (ESI) m/z: 413 [m-H] ⁻
53		polvo de color amarillo MS (APCI) m/z: 377 [M+H] ⁺
54		polvo incoloro MS (APCI) m/z 361 [M+H] ⁺
55		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 395 [M+H] ⁺
56		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 411/413 [M+H] ⁺

Tabla 10

		
Ejemplo N°		Propiedades fisicoquímicas, etc.
57		polvo MS (APCI) m/z: 365 [M+H] ⁺
58		polvo MS (APCI) m/z: 393 [M+H] ⁺
59		polvo MS (APCI) m/z: 363 [M+H] ⁺
60		polvo MS (APCI) m/z: 391 [M+H] ⁺
61		polvo MS (APCI) m/z: 405 [M+H] ⁺

5 Tabla 11

				
Et: grupo etilo				
Ejemplo N°	Ar	R ²	R ³	Propiedades fisicoquímicas, etc.


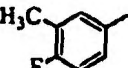
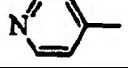
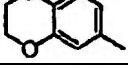
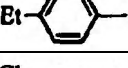
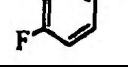
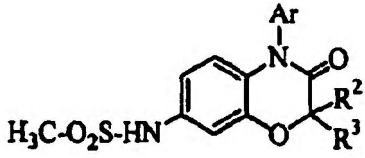
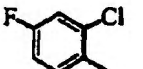
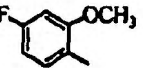
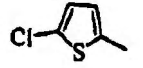
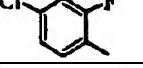
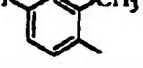

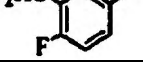
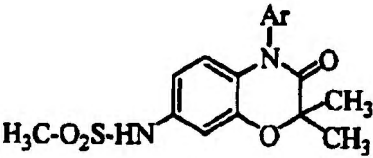
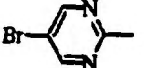
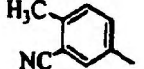
Ejemplo N°	Ar	R ²	R ³	Propiedades fisicoquímicas, etc.
62		CH ₃ CH ₃	EtOCO-	polvo de color rojo pálido MS (APCI) m/z: 423[M+H] ⁺
63		H	H	polvo de color blanco MS (APCI) m/z: 351 [M+H] ⁺
64		CH ₃	CH ₃	polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 348[M+H] ⁺
65		CH ₃	CH ₃	polvo de color amarillo MS (APCI) m/z: 405 [M+H] ⁺
66		CH ₃	CH ₃	polvo incoloro MS (APCI) m/z: 375 [M+H] ⁺
67		H	H	polvo de color blanco MS (APCI) m/z: 371/373 [M+H] ⁺

Tabla 12

				
Ejemplo N°	Ar	R ²	R ³	Propiedades fisicoquímicas, etc.
68		CH ₃	CH ₃	polvo incoloro MS (ESI) m/z: 397/399 [M-H] ⁻
69		CH ₃	CH ₃	polvo incoloro MS (APCI) m/z: 395 [M+H] ⁺
70		H	H	polvo de color naranja MS (ESI) m/z: 357/359 [M-H] ⁻
71		CH ₃	CH ₃	polvo de color blanco MS (APCI) m/z: 399/401 [M+H] ⁺
72		CH ₃	CH ₃	polvo incoloro MS (APCI) m/z: 395/397 [M+H] ⁺
73		CH ₃	CH ₃	polvo incoloro MS (APCI) m/z: 425/427 [M+H] ⁺
74		CH ₃	CH ₃	polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 415 [M+H] ⁺

5 Tabla 13

		
Ejemplo N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc.
75		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 427/429 [M+H] ⁺
76		aceite viscoso de color rojo MS (APCI) m/z: 386 [M+H] ⁺

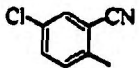
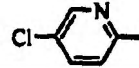
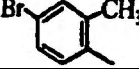
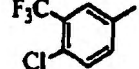
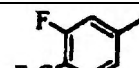
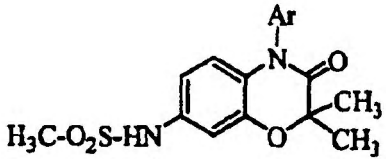
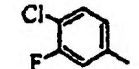
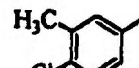
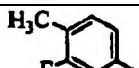
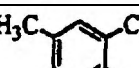
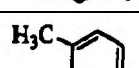
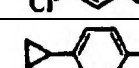
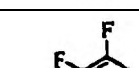
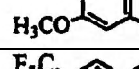
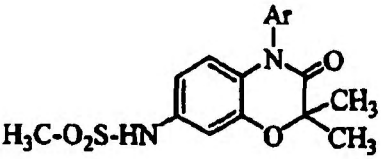
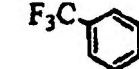
Ejemplo N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
77		polvo de color naranja MS (APCI) m/z: 406/408 [M+H] ⁺
78		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 382/384 [M+H] ⁺
79		polvo de color verde MS (APCI) m/z: 439/441 [M+H] ⁺
80		polvo de color amarillo MS (ESI) m/z: 447/449 [M-H] ⁻
81		polvo de color amarillo MS (ESI) m/z: 431 [M-H] ⁻

Tabla 14

		
Ejemplo N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
82		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 399/401 [M+H] ⁺
83		polvo de color pardo pálido MS (APCI) m/z: 395/397 [M+H] ⁺
84		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 379 [M+H] ⁺
85		polvo de color blanco MS (APCI) m/z: 375 [M+H] ⁺
86		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 395/397 [M+H] ⁺
87		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 387 [M+H] ⁺
88		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 413 [M+H] ⁺
89		polvo de color blanco MS (APCI) m/z: 429 [M+H] ⁺

5 Tabla 15

		
Ejemplo N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
90		polvo de color blanco MS (APCI) m/z: 415 [M+H] ⁺

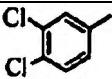
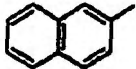
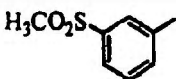
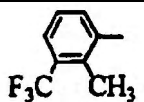
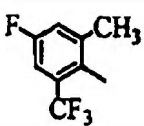
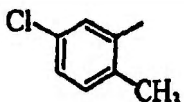
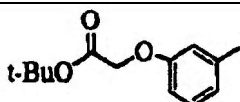
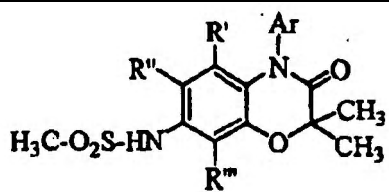
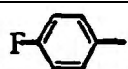
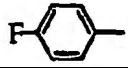
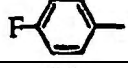
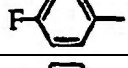
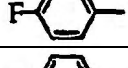



Ejemplo N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
91		polvo de color blanco MS (APCI) m/z: 416 [M+H] ⁺
92		polvo de color rosa pálido MS (APCI) m/z: 415/417 [M+H] ⁺
93		polvo de color amarillo MS (APCI) m/z: 397 [M+H] ⁺
94		polvo de color amarillo MS (APCI) m/z: 425 [M+H] ⁺
95		polvo de color blanco MS (APCI) m/z: 429 [M+H] ⁺
96		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 393 [M+H] ⁺
97		polvo de color blanco MS (APCI) m/z: 395/397 [M+H] ⁺
98		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 494 [M+NH ₄] ⁺

Tabla 16

					
Ejemplo N°	Ar	R'	R''	R'''	Propiedades fisicoquímicas, etc.
99		H	F	H	polvo de color amarillo MS (APCI) m/z: 383 [M+H] ⁺
100		H	CH ₃	CH ₃	polvo de color amarillo MS (APCI) m/z: 393 [M+H] ⁺
101		H	CH ₃ O	H	polvo incoloro MS (APCI) m/z: 395 [M+H] ⁺
102		H	CH ₃	H	polvo incoloro MS (APCI) m/z: 379 [M+H] ⁺
103		Cl	H	H	polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 399/401 [M+H] ⁺
104		Br	H	H	polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 43/445 [M+H] ⁺
105		Cl	H	H	polvo incoloro MS (APCI) m/z: 415/417 [M+H] ⁺
106		CH ³	H	H	polvo incoloro MS (APCI) m/z: 379 [M+H] ⁺

Ejemplos 107 a 113

5

Los materiales correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 41 para dar los compuestos que se muestran en la siguiente Tabla 17.

Tabla17

Ejemplo N°	Ar	(R ^c)(R ^d)N-	Propiedades fisicoquímicas, etc
107		(CH ₃)NH-	aceite viscoso de color rojo MS (APCI) m/z: 379 [M+H] ⁺
108		(C ₂ H ₅)NH-	Sólido MS (APCI) m/z: 379 [M+H] ⁺
109		(CH ₃)NH-	aceite viscoso de color amarillo MS (APCI) m/z: 397/399 [M+H] ⁺
110		(CH ₃)NH-	polvo de color blanco MS (APCI) m/z: 425/427 [M+H] ⁺
111		(CH ₃)NH-	aceite viscoso incoloro MS (APCI) m/z: 381/383[M+H] ⁺
112			aceite viscoso incoloro MS (APCI) m/z: 391 [M+H] ⁺
113		(CH ₃)NH-	sólido de color blanco MS (APCI) m/z: 395/397 [M+H] ⁺

Ejemplo 114

5 A una solución de isocianato de clorosulfonilo (99 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió gota a gota tetrahidrofurano (0,5 ml) que contenía agua (13 mg) en refrigeración en un baño de hielo seco/acetona, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron 4-(4-fluorofenil)-7-amino-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 14; 100 mg) y trietilamina (97 µl), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 horas y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/ acetato de etilo = 9/1→2/1) y se trituró con éter dietílico para dar N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]sulfamida (11 mg) en forma de un polvo incoloro.
MS (APCI) m/z: 366 [M+H]⁺

Ejemplo 115

20 Se trató N-[4-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida (compuesto obtenido en el Ejemplo 55; 30 mg) de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 40 para dar N-[4-(4-fluoro-3-bidroxi-fenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida (17 mg) en forma de cristales incoloros.
MS (APCI) m/z: 381 [M+H]⁺

Ejemplo 116

30 A una solución de N-[4-(3-amino-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida (compuesto obtenido en el Ejemplo 44; 13 mg) y piridina (5,5 µl) en diclorometano (5 ml) se le añadió cloruro de acetilo (3,6 µl) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; cloroformo a cloroformo/metanol (9/1) y se trituró con éter diisopropílico para dar N-(5-{2,2-dimetil-7-[(metanosulfonyl)amino]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il}-2-fluorofenil)acetamida (10 mg) en forma de un polvo amarillo pálido.
MS (APCI) m/z: 422 [M+H]⁺

Ejemplo 117

40 Se trató N-[4-(4-Fluorofenil)-5-metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida (compuesto obtenido en el Ejemplo 101; 56 mg) de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 40 para dar N-[4-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida (30 mg) en

forma de un polvo incoloro.
MS (APCI) m/z: 381 [M+H]⁺

Ejemplo 118

(1) Se trató [7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il]carbamato de *terc*-butilo (compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 50(4); 500 mg) de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 para dar {4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-[(metilsulfonyl)amino]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il}carbamato de *terc*-butilo (555 mg) en forma de un polvo incoloro.
MS (APCI) m/z: 497 [M+NH₄]⁺

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (525 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 44 para dar N-[6-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida (165 mg) en forma de un polvo amarillo pálido.
MS (APCI) m/z: 380 [M+H]⁺

Ejemplo 119

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 49(4) (60 mg) en ácido trifluoroacético (5 ml)-cloroformo (1 ml) se le añadió trietilsilano (93 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a 50 °C durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadió trietilsilano (93 mg) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 24 horas. Además, a la misma se le añadió trietilsilano (185 mg) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 40 horas. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre NH-gel de sílice (Chromatorex NH-gel de sílice; disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 4/1 a 1/1) para dar N-[1-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]metanosulfonamida (36 mg) en forma de un polvo incoloro.
MS (APCI) m/z: 363 [M+H]⁺ Ejemplo 120

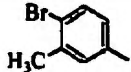
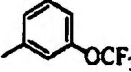
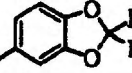
(1) A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 57(2) (100 mg) en cloroformo, (15 ml) se le añadieron paladio al 10%-carbono (75 mg, cont. en agua: aprox. 50%) y una gota de ácido clorhídrico conc. y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a presión atmosférica de gas hidrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 1,2-dimetoxietano y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar clorhidrato de 7-amino-2-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona en forma de un producto en bruto.

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 para dar N-[2-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida (9 mg) en forma de un polvo incoloro.

Ejemplos 121 a 162

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 para dar los compuestos que se muestran en las siguientes Tablas 18 a 23.

Tabla 18

Ejemplo N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
121		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 439/441 [M+H] ⁺
122		polvo de color naranja MS (APCI) m/z: 431 [M+H] ⁺
123		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 427 [M+H] ⁺

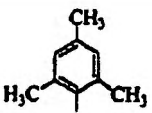
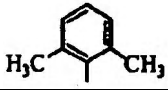
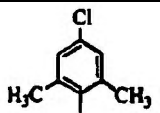
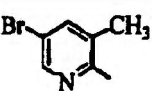
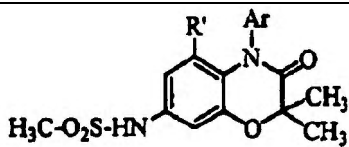
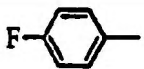
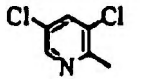
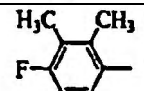
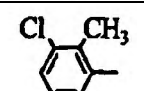
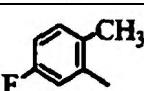
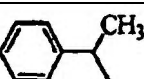
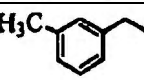
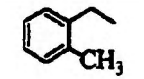
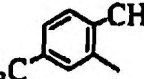
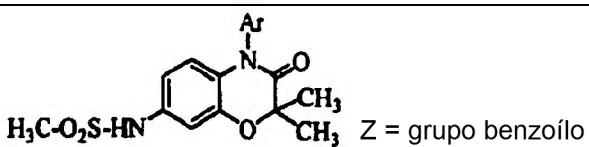
124		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 389 [M+H] ⁺
125		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 375 [M+H] ⁺
126		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 409/411 [M+H] ⁺
127		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 440/442 [M+H] ⁺

Tabla 19

			
Ejemplo N°	R'	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
128	F		polvo de color rosa pálido MS (APCI) m/z: 383 [M+H] ⁺
129	H		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 416/418 [M+H] ⁺
130	H		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 393 [M+H] ⁺
131	H		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 395/397 [M+H] ⁺
132	H		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 379 [M+H] ⁺
133	H		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 375 [M+H] ⁺
134	H		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 375 [M+H] ⁺
135	H		sólido incoloro MS (APCI) m/z: 375 [M+H] ⁺
136	H		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 429 [M+H] ⁺

5 Tabla 20

		
Ejemplo N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
		Z = grupo benzoílo

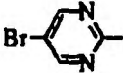


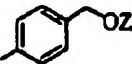
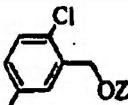
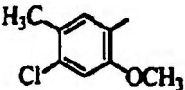
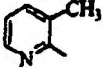
Ejemplo N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
137		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 427/429 [M+H] ⁺
138		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 398 [M+H] ⁺
139		polvo incoloro MS (ESI) m/z: 399 [M-H] ⁻
140		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 498 [M+NH ₄] ⁺
141		polvo de color pardo pálido MS (APCI) m/z: 515/517 [M+H] ⁺
142		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 425/427 [M+H] ⁺
143		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 362 [M+H] ⁺

Tabla 21

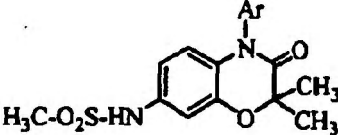
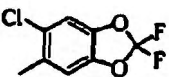
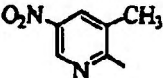
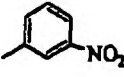
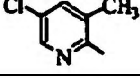
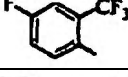
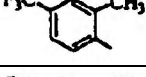
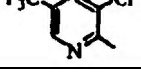
Ejemplo N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
		
144		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 461/463 [M+H] ⁺
145		polvo de color amarillo MS (APCI) m/z: 407 [M+H] ⁺
146		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 409 [M+NH ₄] ⁺
147		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 396/398 [M+H] ⁺
148		sólido de color pardo MS (APCI) m/z: 433 [M+H] ⁺
149		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 429 [M+H] ⁺
150		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 450/452 [M+H] ⁺

Tabla 22

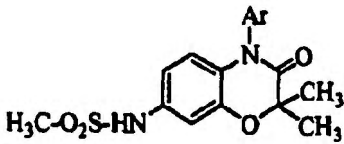
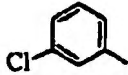
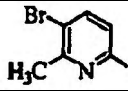
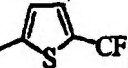
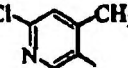
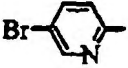
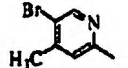
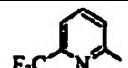
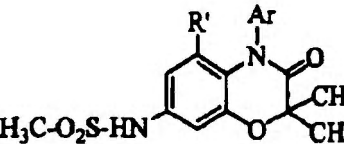
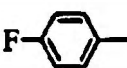
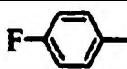
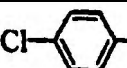
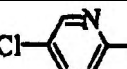
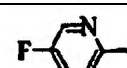
		
Ejemplo N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
151		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 381/383 [M+H] ⁺
152		pale polvo de color púrpura MS (APCI) m/z: 440/442 [M+H] ⁺
153		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 421 [M+H] ⁺
154		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 396/398 [M+H] ⁺
155		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 426/428 [M+H] ⁺
156		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 440/442 [M+H] ⁺
157		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 416 [M+H] ⁺

Tabla 23

			
Ejemplos Nos.	R'	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
158	CH ₂ =CH-		polvo de color rosa pálido MS (APCI) m/z: 391 [M+H] ⁺
159	CH ₃ -CO-		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 407 [M+H] ⁺
160	F		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 399/401 [M+H] ⁺
161	F		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 400/402 [M+H] ⁺
162	F		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 384 [M+H] ⁺

5

Ejemplo 163

A una solución de benzoato de 2-cloro-5-{2,2-dimetil-7-[(metilsulfonyl)amino]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il}bencilo (compuesto obtenido en el Ejemplo 141; 80 mg) en tetrahidrofurano (3 ml)-metanol (3 ml) se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,39 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 8 horas. La mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 7/3→2/3) y se trituró con éter diisopropílico/n-hexano (1/1) para dar N-{4-[4-cloro-3-(hidroximetil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il}metanosulfonamida (39 mg) en forma de un polvo incoloro.

MS (APCI) m/z: 411 [M+H]⁺

15

Ejemplo 164

5 Se trató benzoato de 4-[2,2-Dimetil-7-[(metilsulfonyl)amino]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]bencilo (compuesto obtenido en el Ejemplo 140; 120 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 163 para dar N-[4-[4-(hidroximetil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida (88 mg) en forma de un polvo incoloro.
MS (APCI) m/z: 377 [M+H]⁺

10 Ejemplo 165

15 A una solución de N-[2,2-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida (compuesto obtenido en el Ejemplo 146; 240 mg) en metanol (5 ml)-tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió paladio al 10%-carbono (100 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a presión atmosférica de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar N-[4-(3-aminofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]-metanosulfonamida en forma de un polvo incoloro.
MS (APCI) m/z 362 [M+H]⁺

20 Ejemplos 165 a 177

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 para dar los compuestos que se muestran en las siguientes Tablas 24 a 25.

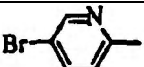
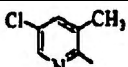
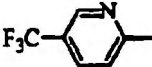
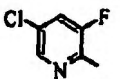
Tabla 24

25

Ejemplo N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
166		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 440/442 [M+H] ⁺
167		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 396/398 [M+H] ⁺
168		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 416[M+H] ⁺
169		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 430 [M+H] ⁺
170		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 400/402 [M+H] ⁺
171		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 380 [M+H] ⁺

Tabla 25

Ejemplo N°	R'	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
172	CN		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 390 [M+H] ⁺
173	F		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 399/401 [M+H] ⁺

Ejemplo N°	R'	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
174	F		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 444/446 [M+H] ⁺
175	F		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 414/416 [M+H] ⁺
176	F		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 434 [M+H] ⁺
177	F		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 418/420 [M+H] ⁺

Ejemplo 178

5 A una solución de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-5-vinil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida; (compuesto obtenido en el Ejemplo 156, 200 mg) en etanol (20 ml) se le añadió paladio al 10%-carbono (cont. de agua: aprox. 50%, 200 mg) y la mezcla se agitó a presión atmosférica de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; cloroformo/acetato de etilo = 10/1) para dar N-[5-etil-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida (209 mg) en forma de un polvo incoloro.
10 MS (APCI) m/z; 393 [M+H]⁺

Ejemplo 179

15 A una solución de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-5-vinil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida (compuesto obtenido en el Ejemplo 156, 200 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió complejo de borano 10 M-dimetilsulfóxido en tetrahidrofurano (0,03 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Además, a la misma se le añadió complejo de borano 10 M-sulfuro de dimetilo en tetrahidrofurano (0,03 ml) y la mezcla se agitó durante 15 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron sucesivamente
20 tetrahidrofurano (5 ml), una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (0,6 ml) y una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,77 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; cloroformo-cloroformo/acetato de etilo =
25 100/0→0/100) para dar N-[4-(4-fluorofenil)-5-(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida (113 mg) en forma de un polvo incoloro.
MS (APCI) m/z; 409 [M+H]⁺

Ejemplo 180

30 A una solución de 7-amino-4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 175(3), 117 mg) y piridina (0,12 ml) en diclorometano (5 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,085 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió
35 en metanol (4 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; cloroformo-cloroformo/metanol = 85/15) para dar N-[4-(4-fluorofenil)-5-(metoximetil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida en forma de un polvo amarillo pálido (40 mg, MS (APCI) m/z; 409 [M+H]⁺) y N-[4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida en forma de un polvo de color pardo pálido (52 mg, MS (APCI) m/z; 409 [M+H]⁺), respectivamente.
40

Ejemplos 181 a 196

45 Los materiales correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en Ejemplo 1 para dar los compuestos que se muestran en las siguientes Tablas 26 a 27.

Tabla 26

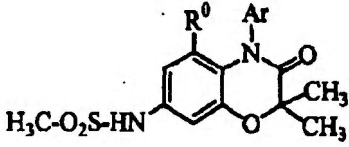

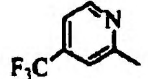
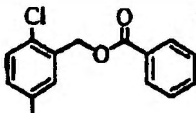
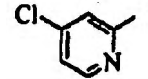
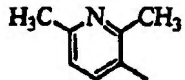
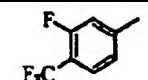
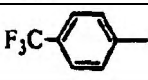
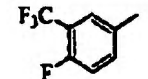
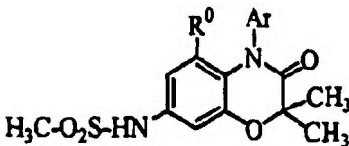
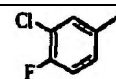
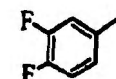
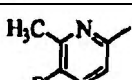
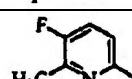
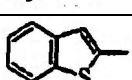
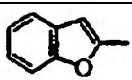
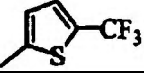
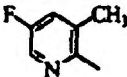
			
Ej. N°	R ⁰	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
181	H		polvo incoloro MS(ATCI)m/z: 427/429 (M+H) ⁺
182	H		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 416[M+H] ⁺
183	F		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 533/535 [M+H] ⁺
184	F		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 400/402 [M+H] ⁺ ,
185	H		polvo de color amarillo MS (APCI) m/z: 376 [M+H] ⁺
186	F		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 451 [M+H] ⁺
187	F		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 433 [M+H] ⁺
188	F		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 451 [M+H] ⁺

Tabla 27

			
Ej. N°	R ⁰	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
189	F		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 417/419 [M+H] ⁺
190	F		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 401 [M+H] ⁺
191	F		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 398 [M+H] ⁺
192	H		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 380 [M+H] ⁺
193	H		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 403 [M+H] ⁺
194	F		polvo de color pardo pálido MS (APCI) m/z: 387 [M+H] ⁺
195	F		polvo de color amarillo pálido MS (ESI) m/z: 437 [M-H] ⁻

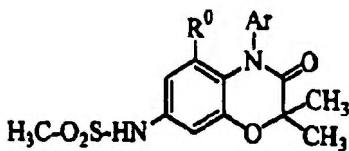
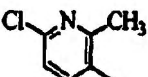
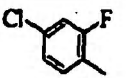
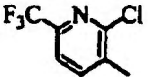
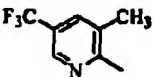
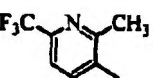
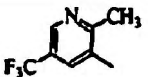
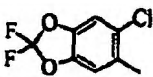
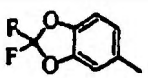



Ej. N°	R°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
196	F		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 398 [M+H] ⁺

Ejemplo 197

5 Se trató benzoato de 2-Cloro-5-{5-fluoro-2,2-dimetil[(metilsufonil)amino]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il}bencilo (compuesto obtenido en el Ejemplo 183, 128 mg) de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 163 para dar N-(4-[4-cloro-3-(hidroximetil)-fenil]-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida (28 mg) en forma de un polvo amarillo pálido.
MS (APCI) m/z; 429/431 [M+H]⁺

10 Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 para dar los compuestos que se muestran en la siguiente Tabla 28.

Tabla 28

			
Ej. N°	R°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
198	F		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 414/416 [M+H] ⁺
199	F		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 417/419 [M+H] ⁺
200	H		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 430/452 [M+H] ⁺
201	H		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 430 [M+H] ⁺
202	H		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 430 [M+H] ⁺
203	H		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 430 [M+H] ⁺
204	F		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 479/481 [M+H] ⁺
205	F		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 445 [M+H] ⁺
206			polvo incoloro MS (APCI) m/z: 405 [M+H] ⁺
207	H		polvo de color amarillo MS (APCI) m/z: 336 [M+H] ⁺

15

Ejemplos 208

20 Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 para dar N-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-2-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida en forma de un polvo incoloro.
MS (APCI) m/z: 427 [M+H]⁺

Ejemplos 209 a214

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 para dar los compuestos que se muestran en la siguiente Tabla 29.

5 Tabla 29

Ej. N°	R ⁰	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
209	H		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 404 [M+H] ⁺
210	CF ₃		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 433 [M+H] ⁺
211	F		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 458/460 [M+H] ⁺
212	F		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 448 [M+H] ⁺
213	F		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 413/415 [M+H] ⁺
214	H		sólido incoloro MS (APCI) m/z 401 [M+H] ⁺

Ejemplo de Referencia 1

10 (1) A una suspensión de fluoruro potásico (4,71 g) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se le añadió 2-amino-5-nitrofenol (5,00 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la suspensión se le añadió gota a gota una solución de α -bromoisobutirato de etilo (633 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) durante un periodo de 20 minutos, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 20 horas. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla de reacción se le añadió agua con refrigeración y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una acuosa al 10% de HCl, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se suspendió en acetato de etilo y los precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con acetato de etilo para dar 2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3'(4H)-ona (2,80 g) en forma de un polvo de color pardo pálido.

ESI-MS m/z: 221 [M-H]⁻

20 (2) A una suspensión del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (600 mg) en diclorometano (12 ml) se le añadieron ácido fenilborónico (659 mg), acetato de cobre (II) (589 mg) y Tamices moleculares-4A polvo (600 mg), y a la misma se le añadió trietilamina (753 μ l). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con cloroformo. El filtrado y los lavados se combinaron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar 2,2-dimetil-7-nitro-4-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (755 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

MS (APCI) m/z: 316 [M+MH₄]⁺

30 (3) A una suspensión del compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (150 mg) en etanol (6 ml) se le añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (567 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre NH-gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar 7-amino-2,2-dimetil-4-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (113 mg) en forma de un polvo incoloro.

MS (APCI) m/z: 269 [M+H]⁺

35

Ejemplo de Referencia 2

(1) A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 (1) (200 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 43 mg) en agitación con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota bromuro de bencilo (128 µl) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua fría y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre NH-gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 9/1→4/1) para dar 4-bencil-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (216 mg) en forma de un polvo de color amarillo.

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (150 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 (3) para dar 7-amino-4-bencil-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (102 mg) en forma de un polvo incoloro.
MS (APCI) m/z: 283 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 3

(1) A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 (1) (500 mg) en tetrahidrofurano (7 ml)-metanol (5 ml) se le añadió paladio al 10%-carbono (100 mg, cont. en agua: aprox. 50%) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente a presión atmosférica de hidrógeno. Los extractos insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar 7-amino-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (429 mg) en forma de un sólido de color rosa pálido. MS (APCI) m/z 193 [M+H]⁺

(2) Una mezcla del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (43 mg), 2-bromo-5-fluoropiridina (79 mg), yoduro de cobre (I) (4,3 mg), fosfato potásico (96 mg) y N,N'-dimetiletilendiamina (5 µl) se agitó en dioxano (2 ml) a 110 °C durante 3 horas en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadieron yoduro de cobre (I) (12,9 mg) y N,N'-dimetiletilendiamina (15 µl) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 horas. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 9/1→1/1) para dar 7-amino-4-(5-fluoropiridin-2-il)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (55 mg) en forma de un polvo de color naranja pálido.
MS (APCI) m/z: 288 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 4

(1) Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 (1) para dar 7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (ESI-MS m/z: 193 [M-H]⁻), y después el compuesto se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 3(1) para dar 7-amino-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona en forma de un polvo de color pardo pálido.
MS (APCI) m/z: 165 [M+H]⁺

(2) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (200 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 59 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota bromuro de bencilo (160 µl) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua fría y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 5/1→1/1) para dar 7-amino-4-bencil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (221 mg) en forma de un polvo de color amarillo.
MS (APCI) m/z: 255 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 5

(1) A una suspensión de 2-amino-5-nitrofenol (3,00 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se le añadió fluoruro potásico (3,40 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y a la misma se le añadió 2-bromo-2-metilpropiofenona (4,42 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, a 60 °C durante 20 horas y a 80 °C durante 3 días. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla de reacción se le añadió agua fría y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar 2,2-dimetil-7-nitro-3-fenil-2H-1,4-benzoxazina (3,65 g) en forma de un polvo amarillo pálido.
MS (APCI) m/z: 283 [M+H]⁺

(2) A una suspensión del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (1,50 g) en metanol (15 ml) se le añadió borohidruro sódico (0,20 g) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico-n-hexano y los precipitados se recogieron por filtración para dar 2,2-dimetil-7-nitro-3-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (1,06 g) en forma de un polvo amarillo pálido.

MS (APCI) m/z 285 [M+H]⁺

(3) Una mezcla del compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (200 mg), 4-bromo-fluorobenceno (116 µl), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (16,8 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (6,4 mg), carbonato de cesio (321 mg) y tolueno (4 ml)-*tert*-butanol (0,8 ml) se agitó a 100 °C durante 17 horas en una atmósfera de argón. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla de reacción se le añadió agua fría y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 10/1→3/1) para dar 4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-3-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (186 mg) en forma de un polvo de color amarillo.

MS (APCI) m/z: 379 [M+H]⁺

(4) A una suspensión del compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (265 mg) en etanol (10 ml) se le añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (790 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 6 horas. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (239 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo =10/1→1/1) para dar 4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-amina (219 mg) en forma de una goma de color amarillo pálido.

MS (APCI) m/z: 349 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 6

(1) El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1(1) (200 mg) y ácido 4-fluorofenilborónico (252 mg) se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 (2) para dar 4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (220 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

MS (APCI) m/z: 334 [M+NH₄]⁺

(2) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (300 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió una solución de complejo borano-sulfuro de dimetilo en tetrahidrofurano (10 M, 0,38 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a 50 °C durante 8 horas. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla de reacción se le añadió gradualmente metanol y la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo =10/1→4/1) para dar 4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (273 mg) en forma de un polvo amarillo pálido.

MS (APCI) m/z: 303 [M+H]⁺

(3) El compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (200 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 5(4) para dar 4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-amina (153 mg) en forma de un polvo incoloro.

MS (APCI) m/z: 273 [M+H]⁺ Ejemplo de Referencia 7

Ejemplo de Referencia 7

(1) A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,68 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se le añadió gota a gota una solución de 2-amino-5-bromopiridin-3-ol (3,22 g) en N,N-dimetilformamida (25 ml) a temperatura ambiente durante un periodo de 10 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla se le añadió gota a gota α-bromoisobutirato de etilo (3,32 g) durante un periodo de 20 minutos, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a 80 °C durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla de reacción se le añadió agua fría y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío a la mitad del volumen. Los precipitados se recogieron por filtración para dar 7-bromo-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,90 g), se obtuvo en forma de un polvo. MS (APCI) m/z: 257/279 [M+H]⁺

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (500 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1(2) para dar 7-bromo-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (477 mg) en forma de un polvo incoloro.

MS (APCI) m/z: 351/353 [M+H]⁺

(3) Una mezcla de acetato de paladio (12 mg), 2-diciclohexilfosfino- 2',4',6'-trilisopropil-1,1'-bifenilo (63 mg), ácido fenilborónico (6 mg) y *tert*-butanol (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos en una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se le añadieron el compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (460 mg), carbonato potásico (543 mg), carbamato de *tert*-butilo (307 mg) y *tert*-butanol (20 ml), y la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre NH-gel de sílice (Chromatorex NH-silica gel, disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 9/1→7/3) para dar 4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il]carbamato de *tert*-butilo.

(4) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (3) en cloroformo (10 ml) se le añadió una solución 4 N de HCl-acetato de etilo (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar 7-amino-4-(4-fluorofenil)- 2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (129 mg) en forma de un polvo incoloro.

MS (APCI) m/z: 288 [M+H]⁺

Ejemplos de Referencias 8 a 19

Los materiales correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 para dar los compuestos que se muestran en las siguientes Tablas 30 a 31.

Tabla 30

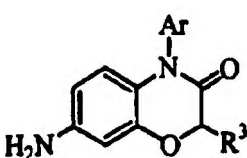


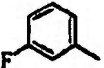







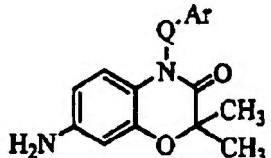
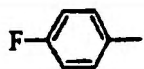
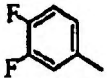
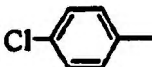
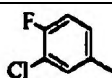
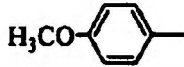

			
Ej. Ref. N°	Ar	R ³	Propiedades fisicoquímicas, etc.
8			MS (APCI) m/z 317 [M+H] ⁺
9			MS (APCI) m/z: 335 [M+H] ⁺
10			MS (APCI) m/z: 335 [M+H] ⁺
11			MS (APCI) m/z: 351/353 [M+H] ⁺
12		H	MS (APCI) m/z: 259 [M+H] ⁺
13		CH ₃	MS (APCI) m/z: 273 [M+H] ⁺

Tabla 31

		
Ej. Ref. N°	Ar-Q-	Propiedades fisicoquímicas, etc
14		MS (APCI) m/z: 287 [M+H] ⁺

Ej. Ref. N°	Ar-Q-	Propiedades fisicoquímicas, etc
15		MS (APCI) m/z: 305 [M+H] ⁺
16		MS (APCI) m/z: 303/305 [M+H] ⁺
17		MS (APCI) m/z: 321/323 [M+H] ⁺
18		MS (APCI) m/z: 299 [M+H] ⁺
19		MS (APCI) m/z: 288 [M+H] ⁺

Ejemplos de Referencia 20 a 22

5 (1) Los materiales correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 (1) a (2) para dar los compuestos que se muestran en los siguientes compuestos.

Ejemplo de Referencia 20(1): 4-(4-fluorofenil)-7-nitro-2-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, MS (APCI) m/z: 382 [M+NH₄]⁺

Ejemplo de Referencia 21(1): 4-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,2-nitro-2-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona polvo de color amarillo pálido, MS (APCI) m/z: 331 [M+H]⁺

10 Ejemplo de Referencia 22(1): 2,2-dimetil-7-nitro-4-[(E)-2-fenilvinil]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona MS (APCI) m/z: 325 [M+H]⁺

(2) Los compuestos obtenidos en la etapa anterior (1) se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 (3) para dar los siguientes compuestos.

15 Ejemplo de Referencia 20(2): 7-amino-4-(4-fluorofenil)-2-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, MS (APCI) m/c 335 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 21(2): 7-amino-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, MS (APCI) m/z: 301 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 22(2): 7-amino-2,2-dimetil-4-[(E)-2-fenilvinil]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, MS (APCI) m/z: 295 [M+H]⁺

20

Ejemplo de Referencia 23

25 (1) Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 (1) a (2) para dar 6-cloro-2,2-dimetil-7-nitro-4-fluorofenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona en forma de un polvo de color amarillo. MS (APCI) m/z: 368/370 [M+NH₄]⁺

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 (3) para dar 7-amino-6-cloro-2-dimetil-4-fluorofenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona en forma de un polvo de color rojo pálido.

30 NO(APCI) m/z: 321/323 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 24

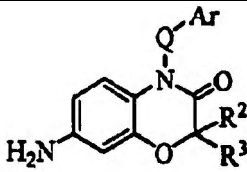
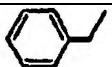


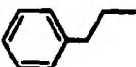
35 (1) Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 2 (1) para dar 4-bencil-2-(4-clorofenil)-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona en forma de un polvo amarillo pálido.

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 (3) para dar 7-amino-4-bencil-2-(4-clorofenil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona en forma de un polvo amarillo pálido. MS (APCI) m/z: 365/367 [M+H]⁺

Ejemplos de Referencia 25 a 27

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 2 para dar los compuestos que se muestran en la siguiente Tabla 32.

Tabla 32

				
Ej. Ref. N°	Ar-Q-	R ²	R ³	Propiedades fisicoquímicas, etc
25		H		MS (APCI) m/z: 331 [M+H] ⁺
26		CH ₃	CH ₃	MS (APCI) m/z: 301 [M+H] ⁺
27		CH ₃	CH ₃	MS (APCI) m/z: 297 [M+H] ⁺

Ejemplo de Referencia 28

- 5 (1) Una solución de 6-nitrobenzotiazol (5,00 g) e hidrato de hidrazina (10 ml) en etanol (50 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Un tercio del volumen de la mezcla de reacción se separó y se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con etanol (20 ml) y al mismo se le añadió una solución de ácido α -bromoisobutírico (5,51 g), hidróxido sódico (0,4 g) y agua (2 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y al residuo se le añadió ácido acético diluido (5 ml), y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron sucesivamente con agua y etanol, y se recrystalizaron en acetato de etilo para dar 2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzotiazin-3(4H)-ona (0,63 g) en forma de cristales de color amarillo pálido. ESI-MS m/z: 237 [M-H]⁻
- 10 (2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (310 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 (2) para dar 4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzotiazin-3(4H)-ona (221 mg) en forma de un sólido de color naranja. MS (APCI) m/z: 333 [M+H]⁺
- 15 (3) El compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (218 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 (3) para dar 7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzotiazin-3(4H)-ona (126 mg) en forma de un polvo de color rosa pálido. MS (APCI) m/z: 303 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 29

- 25 (1) A una solución de 1,2-fenilendiamina (16,96 g) en N,N-dimetilformamida (80 ml) se le añadieron sucesivamente N,N-diisopropiletilamina (36,4 ml) y α -bromoisobutirato de etilo (39,8 g), y la mezcla se calentó a 110 °C durante 3 días. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla de reacción se le añadió agua fría y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con una solución acuosa al 10% de HCl, agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se recrystalizó en diclorometano-n-hexano para dar 3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (15,90 g) en forma de cristales de color amarillo pálido. MS (APCI) m/z: 177 [M+H]⁺
- 30 (2) Una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (300 mg) en ácido sulfúrico concentrado (12 ml) se enfrió a -15 °C, a la misma se le añadió gota a gota una solución de ácido nítrico (44 μ l) en ácido sulfúrico concentrado (0,6 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió hidróxido sódico (5,4 g) y hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se suspendió en acetato de etilo-éter dietílico y los precipitados se recogieron por filtración. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna sobre NH-gel de sílice (Chromatorex NH-gel de sílice, disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 4/1 1/4) para dar 3,3-dimetil-6-nitro-3,4-dihidro-quinoxalin-2(1H)-ona (26 mg) en forma de un polvo de color amarillo. MS (APCI) m/z: 222 [M+H]⁺
- 35 (3) El compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (717 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 (2) para dar 1-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-6-nitro-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (346 mg) en forma de un polvo de color amarillo. MS (APCI) m/z: 316 [M+H]⁺
- 40 (4) El compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (170 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el
- 45
- 50

Ejemplo de Referencia 1 (3) para dar 6-amino-1-(4-fluorofenil)- 3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1 H)-ona (114 mg) en forma de un polvo incoloro.
MS (APCI) m/z: 286 [M+H]⁺

5 Ejemplo de Referencia 30

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 3 para dar 7-amino-4-(5-cloro-2-tienil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona.
MS (APCI) m/z: 309/311 [M+H]⁺

10

Ejemplo de Referencia 31

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en Ejemplo de Referencia 28 para dar 7-amino-4-(4-fluorofenil)-2H-1,4-benzotiazin-3(4H)-ona. MS (APCI) m/z: 275 [M+H]⁺

15

Ejemplos de Referencia 32 a 45

Los materiales correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 para dar los compuestos que se muestran en las siguientes Tablas 33 a 34.

20

Tabla 33

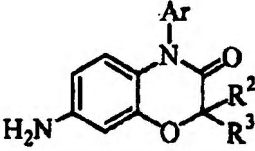



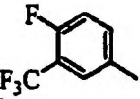

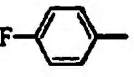
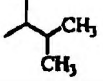
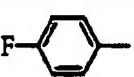

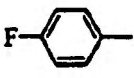
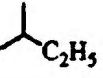
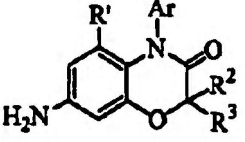
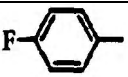
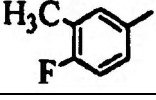
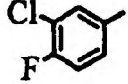
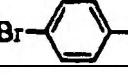
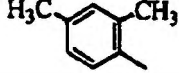
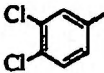
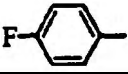

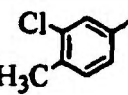
			
Ej. Ref. N°	Ar		Propiedades fisicoquímicas, etc
32			MS (APCI) m/z: 275 [M+H] ⁺
33			MS (APCI) m/z: 355 [M+H] ⁺
34			MS (APCI) m/z: 301 [M+H] ⁺
35			MS (APCI) m/z: 299 [M+H] ⁺
36			MS (APCI) m/z: 287 [M+H] ⁺

Tabla 34

					
Ej. Ref. N°	Ar	R ¹	R ²	R ³	Propiedades fisicoquímicas, etc
37		H	CH ₃	EtOCO-	MS (APCI) m/z: 345 [M+H] ⁺
38		H	H	H	MS (APCI) m/z: 273 [M+H] ⁺

25

Ej. Ref. N°	Ar	R'	R ²	R ³	Propiedades fisicoquímicas, etc
39		H	H	H	MS (APCI) m/z: 293/295 [M+H] ⁺
40		H	CH ₃	CH ₃	MS (APCI) m/z: 347/349 [M+H] ⁺
41		H	CH ₃ CH ₃	CH ₃ CH ₃	MS (APCI) m/z: 297 [M+H] ⁺
42		H	CH ₃ CH ₃	CH ₃ CH ₃	MS (APCI) m/z: 337/339 [M+H] ⁺
43		F	CH ₃	CH ₃	MS (APCI) m/z: 305 [M+H] ⁺
44		H	H	F	Nota 1
45		H	CH ₃	CH ₃	MS (APCI) m/z: 317/319 [M+H] ⁺

Nota 1: El compuesto se usó como material de partida en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo de Referencia 46

5 (1) Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 (1) a (2) para dar 4-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona en forma de un polvo amarillo pálido.
MS (APCI) m/z: 347/349 [M+H]⁺

10 (2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (110 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 (3) para dar 7-amino-4-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (100 mg) en forma de un aceite viscoso incoloro.
MS (APCI) m/z: 317/319 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 47

15 (1) Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 2 (1) para dar 2,2-dimetil-7-nitro-4-(1-feniletíl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona en forma de un aceite viscoso amarillo pálido. MS (APCI) m/z: 327 [M+H]⁺

20 (2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (200 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 2(2) para dar 7-amino-2,2-dimetil-4-(1-feniletíl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (123 mg) en forma de un polvo de color pardo pálido.
MS (APCI) m/z: 297 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 48

25 (1) A una solución de 2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-carboxilato de metilo (1,00 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió gota a gota una solución 1 M de hidruro de diisobutil aluminio en tolueno (13,1 ml) en refrigeración, en un baño de hielo seco/acetona en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2,5 horas. Además, a la misma se le añadió una solución 1 M de hidruro de diisobutil aluminio en tolueno (8,5 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa 2 N de HCl y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se trituró en acetato de etilo para dar 7-(hidroximetil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (389 mg) en forma de un polvo incoloro.
MS (APCI) m/z: 222 [M+H+CH₃OH-H₂O]⁺

30 (2) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (388 mg) y N-(*terc*-butoxicarbonil)metanosulfonamida (548 mg) en tolueno (10 ml) se le añadió cianometileno tri-*n*-butilfosforano (678 mg) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 8 horas. Además, a la mezcla de reacción se le añadió cianometileno tri-*n*-butilfosforano (678 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 horas. A la mezcla de

reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 4/1→1/1) y se trituró con éter diisopropílico para dar [(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)metil](metilsulfonyl)carbamato de *tert*-butilo (217 mg) en forma de un polvo incoloro.
MS (APCI) m/z: 402 [M+NH₄]⁺

Ejemplos de Referencia 49

- 10 (1) Se trataron 6-bromo-3,3-dimetilquinolin-2,4-(1H,3H)-diona (1,0 g) y ácido 4-fluorofenil-borónico (1,04 g) de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 (2) para obtener 6-bromo-1-(4-fluorofenil)-3,3-dimetilquinolin-2,4-(1H,3H)-diona (1,02 g) en forma de un sólido incoloro.
MS (APCI) m/z: 362/364 [M+H]⁺
- 15 (2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (650 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 7(3) para dar [1-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il]carbamato de *tert*-butilo (209 mg) en forma de un polvo amarillo pálido.
MS (APCI) m/z: 399 [M+H]⁺
- 20 (3) El compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (570 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 7(4) para dar 6-amino-1-(4-fluorofenil)-3,3-dimetilquinolin-2,4(1H,3H)-diona (342 mg) en forma de un polvo de color amarillo. MS (APCI) m/z: 299 [M+H]⁺
- 25 (4) El compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (150 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 para dar N-[1-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il]metanosulfonamida (173 mg) en forma de un polvo amarillo pálido.
MS (APCI) m/z: 377 [M+H]⁺

Ejemplos de Referencia 50

- 30 (1) Se trataron 2-amino-4-cloro-5-nitrofenol (10,0 g) y α-bromoisobutirato de etilo (7,4 ml) de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1(1) para dar 6-cloro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (6,82 g) en forma de un polvo de color pardo pálido.
MS (APCI) m/z: 255/257 [M-H]⁻
- 35 (2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (6,82 g) y ácido 4-fluorofenilborónico (7,44 g) se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 (2) para dar 6-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (6,22 g) en forma de un polvo amarillo pálido.
MS (APCI) m/z: 368/370 [M+NH₄]⁺
- 40 (3) El compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (300 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 43 para dar [4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il]carbamato de *tert*-butilo (63 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS (APCI) m/z: 432 [M+H]⁺
- 45 (4) El compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (150 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1(3) para dar [7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il]carbamato de *tert*-butilo (78 mg) en forma de un polvo incoloro. MS (APCI) m/z: 402 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 51

- 50 (1) A una mezcla de 6-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 50(2); 200 mg), carbonato potásico (236 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (66 mg) y dioxano (2 ml) se le añadió trimetilboroxina (80 μl) en una atmósfera de argón y la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 18 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite y los extractos insolubles se lavaron con tetrahydrofurano. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron en vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar 4-(4-fluorofenil)-2,2,6-trimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (10 mg) en forma de un polvo amarillo pálido.
MS (APCI) m/z: 331 [M+H]⁺
- 55 (2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (122 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 (3) para dar 7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2,6-trimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (28 mg) en forma de un polvo incoloro.
MS (APCI) m/z: 301 [M+H]⁺
- 65

Ejemplo de Referencia 52

(1) Una mezcla de 6-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 50(2); 400 mg), acetato de paladio (5,1 mg), 2-(di-*tert*-butilfosfino)-1,1'-binaftilo (11,4 mg), carbonato de cesio racémico (557 mg), metanol (1 ml) y tolueno (4 ml) se agitó a 70 °C en una atmósfera de argón durante 26 horas. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se suspendió en cloroformo (4 ml) y al mismo se le añadió 1-hidroxibenzotriazol (154 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (208 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre NH-gel de sílice (Chromatorex NH-gel de sílice; disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar 4-(4-fluorofenil)-6-metoxi-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (147 mg) en forma de un polvo amarillo pálido. MS (APCI) m/z: 347 [M+H]⁺

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (130 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 (3) para dar 7-amino-4-(4-fluorofenil)-6-metoxi-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (110 mg) en forma de un polvo incoloro. MS (APCI) m/z: 317[M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 53

(1) A una solución de 2-amino-5-nitrofenol (4,62 g) en N,N-dimetilformamida (150 ml) se le añadió carbonato potásico (12,44 g) y a la misma se le añadió gota a gota clorometilmetil éter (2,73 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre NH-gel de sílice (Chromatorex NH-gel de sílice; disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar [2-(metoximetoxi)-4-nitrofenil]amina (4,76 g) en forma de un aceite de color amarillo. MS (APCI) m/z: 199 [M+H]⁺

(2) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (3,00 g) en cloroformo (130 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (4,04 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La capa orgánica se filtró a través de un lecho corto de NH-gel de sílice (Chromatorex NH-gel de sílice) y una capa de celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 19/1→1/1) y se trituró con n-hexano/éter diisopropílico para dar [2-bromo-6-(metoximetoxi)-4-nitrofenil]-amina (2,19 g) en forma de un polvo de color naranja. ESI-MS m/z: 275/277 [M-H]⁻

(3) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (1,51 g) y piridina (0,89 ml) en cloroformo (40 ml) se le añadió gota a gota bromuro de 2-bromo-2-metilpropionilo (1,35 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar 2-bromo-N-[2-bromo-6-(metoximetoxi)-4-nitrofenil]-2-metilpropionamida (1,81 g) en forma de un aceite de color naranja. MS (ESI) m/z: 423/425 [M-H]⁻

(4) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (1,43 g) en diclorometano (100 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 17/3→1/1) para dar 2-bromo-N-(2-bromo-6-hidroxi-4-nitrofenil)-2-metilpropionamida (1,09 g) en forma de un polvo amarillo pálido. ESI-MS m/z: 379/381/383 [M-H]⁻

(5) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (4) (1,09 g) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se le añadió carbonato potásico (1,19 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 17 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con éter diisopropílico para dar 5-bromo-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (0,79 g) en forma de un polvo incoloro. ESI-MS m/z 299/301 [M-H]⁻

(6) El compuesto obtenido en la etapa anterior (5) (570 mg) y ácido 4-fluorofenilborónico (529 mg) se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1(2) para dar 5-bromo-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (306 mg) en forma de un polvo amarillo pálido.
MS (APCI) m/z: 395/397 [M+H]⁺

(7) El compuesto obtenido en la etapa anterior (6) (305 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 (3) para dar 7-amino-5-bromo-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (218 mg) en forma de un polvo amarillo pálido.
MS (APCI) m/z: 365/367 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 54

(1) El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 53(1) (3,39 g) y N-clorosuccinimida (3,43 g) se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 53(2) y después el producto resultante (1,76 g) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 53(3) a (5) para dar 5-cloro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (0,85 g) en forma de un polvo incoloro.
ESI-MS m/z: 255/257 [M-H]⁻

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (134 mg) y ácido 4-fluorofenilborónico (292 mg) se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1(2) para dar 5-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (206 mg) en forma de un polvo de color amarillo (producto en bruto).

(3) El compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (206 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 (3) para dar 7-amino-5-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (107 mg) en forma de un polvo amarillo pálido.
MS (APCI) m/z: 321/323 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 55

Una mezcla de 7-amino-5-bromo-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 53(7); 140 mg), carbonato potásico (159 mg), dioxano (11 ml), trimetilboroxina (134 µl) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (31 mg) se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 3/1→3/7) para dar 7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2,5-trimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (102 mg) en forma de un polvo amarillo pálido.
MS (APCI) m/z: 301 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 56

(1) A una suspensión de 6-amino-2,4-xilenol (0,69 g) y carbonato potásico (3,46 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadió α-bromoisobutilato de etilo (1,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 19/1→3/1) y se trituró con éter diisopropílico para dar 2,2,6,8-tetrametil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (0,28 g) en forma de un polvo de color gris. MS (APCI) m/z: 206 [M+H]⁺

(2) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (337 mg) en anhídrido acético (6 ml) se le añadió ácido nítrico al 70% (115 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido nítrico al 70% (94 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se vertió gradualmente en una mezcla de hielo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se trituró con n-hexano/éter diisopropílico para dar 2,2,6,8-tetrametil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (138 mg) en forma de un polvo incoloro.
ESI-MS m/z: 249 [M-H]⁻

(3) El compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (185 mg) y ácido 4-fluorofenilborónico (207 mg) se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 (2) para dar 4-(4-fluorofenil)-2,2,6,8-tetrametil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (128 mg) en forma de un polvo incoloro.
MS (APCI) m/z: 362 [M+NH]⁺

(4) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (125 mg) en metanol (17 ml) se le añadió

paladio al 10%-carbono (100 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a presión atmosférica de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo (19/1) acetato de etilo) y se trituró con éter diisopropílico para dar 7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2,6,8-tetrametil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (103 mg) en forma de un polvo incoloro.
MS (APCI) m/z: 315 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 57

(1) A una suspensión de 2-amino-5-nitrofenol (1,98 g) y fluoruro potásico (2,24 g) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se le añadió bromofluoroacetato de etilo (2,85 g) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 44 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; etato de n-hexano/acetato de etilo = 19/1→1/1) y se trituró con n-hexano/éter diisopropílico para dar 2-fluoro-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (1,14 g) en forma de un polvo de color amarillo. ESI-MS m/z: 211 [M-H]⁻

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (0,86 g) y ácido 4-fluorofenilborónico (1,13 g) se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1(2) para dar 2-fluoro-4-(4-fluorofenil)-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (0,65 g) en forma de un polvo de color amarillo.
MS (APCI) m/z: 339 [M+H+MeOH]⁺

Ejemplo de Referencia 58

A una solución de ácido 1-hidroxíciclopentanocarboxílico (2,00 g) en metanol (15 ml) se le añadió ácido sulfúrico conc. (0,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se diluyó con éter dietílico. La mezcla se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar 1-hidroxíciclopentanocarboxilato de metilo (2,06 g) en forma de un aceite de color pardo pálido.
MS (APCI) m/z: 162 [M+NH₄]⁺

Ejemplo de Referencia 59

Se trató ácido 1-hidroxíciclohexancarboxílico (2,50 g) de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 58 para dar 1-hidroxíciclohexancarboxilato de metilo (2,55 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.
MS (APCI) m/z: 176 [M+NH₄]⁺

Ejemplo de Referencia 60

(1) A una solución de ácido 2-etil-2-hidroxi-butírico (5,00 g) en metanol (35 ml) se le añadió ácido sulfúrico conc. (0,25 ml) y la mezcla se calentó a reflujo a temperatura ambiente durante 18 horas y después se sometió a reflujo con calentamiento durante 18 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se diluyó con éter dietílico. La mezcla se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se destiló para dar 2-etil-2-hidroxi-butirato de metilo (3,70 g) en forma de un aceite incoloro.
p.e. 60 - 61 °C/20 mmHg

(2) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (525 mg) y 4-cloro-2-fluoronitrobenzoceno (600 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió hidruro sódico al 60% (dispersión oleosa, 150 mg) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 20/1→3/1) para dar 2-(5-cloro-2-nitrofenoxi)-2-etilbutirato de metilo (788 mg) en forma de un aceite incoloro.
MS (APCI) m/z: 319/321 [M+NH₄]⁺

(3) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (0,77 g) en acetato de etilo (10 ml) se le añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (2,88 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 10/1→2/1) para dar 7-cloro-2,2-dietil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (490 mg) en forma de un polvo incoloro.
ESI-MS m/z: 238/240 [M-H]⁻

(4) El compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (475 mg) y ácido 4-fluorofenilborónico (554 mg) se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 (2) para dar 7-cloro-2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (514 mg) en forma de un polvo incoloro.

MS (APCI) m/z: 334/336 [M+H]⁺

(5) El compuesto obtenido en la etapa anterior (4) (150 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 7(3) para dar [2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]carbamato de *terc*-butilo (187 mg) en forma de un polvo incoloro.

MS (APCI) m/z: 415 [M+H]⁺

(6) El compuesto obtenido en la etapa anterior (5) (175 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 7(4) para dar 7-amino-2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (126 mg) en forma de un polvo incoloro.

MS (APCI) m/z: 315 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 61

Una mezcla de 7-amino-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 3(1); 150 mg), 5-bromo-2-clorotolueno (321 mg), yoduro de cobre (I) (37 mg), carbonato potásico (216 mg), N,N'-dimetiletilendiamina (40 µl) y tolueno (8 ml) se calentó a 110 °C durante una noche en una atmósfera de argón. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 4/1→1/1) para dar 7-amino-4-(4-cloro-3-metilfenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (98 mg) en forma de un polvo de color naranja pálido. MS (APCI) m/z: 317/319 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 62

(1) A una solución de 2-bromo-5-nitrofenol (1,83 g) y carbonato de cesio (5,48 g) en N,N-dimetilformamida (31 ml) se le añadió α-bromoisobutilato de etilo (2,46 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 19/1→87/13) para dar 2-(2-bromo-5-nitrofenoxi)-2-metilpropionato de etilo (1,93 g) en forma de un aceite viscoso incoloro.

MS (APCI) m/z: 349/351 [M+NH₄]⁺

(2) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (150 mg) y 2-cloro-4-fluoroanilina (263 mg) en diclorometano (10 ml) se le añadió gota a gota una solución 2 M de trimetilaluminio en tolueno (903 µl) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N (20 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 24/1→17/3) para dar 2-(2-bromo-5-nitrofenoxi)-N-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-metilpropionamida (194 mg) en forma de un aceite viscoso amarillo pálido.

MS (APCI) m/z: 448/450 [M+NH₄]⁺

(3) Una mezcla del compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (190 mg), yoduro de selenio (I) (168 mg), carbonato potásico (73 mg) y piridina (8 ml) se calentó a 100 °C durante una noche en una atmósfera de argón. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó sucesivamente con una solución acuosa de ácido cítrico, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre NH-gel de sílice (Chromatorex NH-gel de sílice; disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 24/1→41/9) y se trituró con n-hexano/éter dietílico para dar 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (73 mg) en forma de un sólido de color naranja.

MS (APCI) m/z: 351/353 [M+H]⁺

(4) El compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (63 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1(3) para dar 7-amino-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (54 mg) en forma de un polvo de color naranja.

MS (APCI) m/z: 321/323 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 63

(1) A una solución de 2-(2-bromo-5-nitrofenoxi)-2-metilpropionato de etilo (compuesto obtenido en el Ejemplo de

Referencia 62(1); 332 mg) en tetrahidrofurano (1 ml)-etanol (2 ml) se le añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 N (3 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar ácido 2-(2-bromo-5-nitrofenoxi)-2-metilpropiónico (297 mg) en forma de cristales incoloros.

ESI-MS m/z: 302/304 [M-H]⁻

(2) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (295 mg) en diclorometano (10 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (253 µl) y una gota de N,N-dimetilformamida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar cloruro de 2-(2-bromo-5-nitrofenoxi)-2-metilpropionilo en bruto. A una solución de 4-fluoro-2,6-dimetil-anilina (149 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió gota a gota una solución de n-butil-litio 1,6 N/hexano (680 µl) durante un periodo de un minuto con refrigeración, en un baño de hielo seco-acetona, en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. A la misma se le añadió rápidamente una solución de cloruro de 2-(2-bromo-5-nitrofenoxi)-2-metilpropionilo en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de ácido cítrico y la mezcla se basificó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre NH-gel de sílice (Chromatorex NH-gel de sílice; disolvente; n-hexano/acetato de etilo =19/1→3/1) para dar 2-(2-bromo-5-nitro-fenoxi)-N-(4-fluoro- 2,6-dimetilfenil)-2-metilpropionamida (262 mg) en forma de un sólido incoloro.

MS (APCI) m/z: 425/427 [M+H]⁺

(3) El compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (260 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 62(3) para dar 4-(4-fluoro-2,6-dimetil-fenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxezin-3(4H)-ona (76 mg) en forma de un polvo amarillo pálido.

MS (APCI) m/z: 345 [M+H]⁺

(4) El compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (69 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1(3) para dar 7-amino-4-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (62 mg) en forma de un polvo de color naranja.

MS (APCI) m/z: 315 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 64

(1) A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 63(1) (295 mg) en diclorometano (10 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (253 µl) y una gota de N,N-dimetilformamida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar cloruro de 2-(2-bromo-5-nitrofenoxi)-2-metilpropionilo en bruto. A una solución de 2-amino-5-bromo-3-metilpiridina (727 mg) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió gota a gota una solución 1 M de litio bis(trimetilsilil)amida-tetrahidrofurano (3,88 ml) durante un periodo de un minuto, en refrigeración, en baño de hielo seco-acetona, en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. A la misma se le añadió rápidamente una solución de cloruro de 2-(2-bromo-5-nitrofenoxi)-2-metilpropionilo en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de ácido cítrico y la mezcla se basificó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre NH-gel de sílice (Chromatorex NH-gel de sílice; disolvente; n-hexano/acetato de etilo =19/1→3/1) para dar N-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)-2-(2-bromo-5-nitrofenoxi)-2-metilpropionamida (599 mg) en forma de un polvo incoloro. MS (APCI) m/z: 472/474 [M+H]⁺

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (598 mg) y bromuro de cobre (I) (733 mg) se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 62(3) para dar 4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (154 mg) en forma de un polvo de color naranja pálido.

MS (APCI) m/z: 392/394 [M+H]⁺

(3) El compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (148 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1(3) para dar 7-amino-4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (136 mg) en forma de un polvo incoloro.

MS (APCI) m/z: 362/364 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 65

(1) Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 62 (1) para dar (3) para dar 2,2-dimetil-4-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-

3(4H)ona en forma de un polvo amarillo pálido. MS (APCI) m/z: 381 [M+H]⁺

5 (2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (75 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1(3) para dar 7-amino-2,2-dimetil-4-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (65 mg) en forma de un sólido de color naranja.
MS (APCI) m/z: 351 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 66

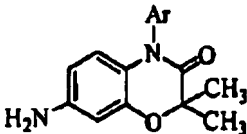
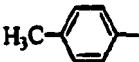
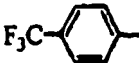
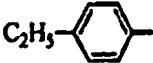
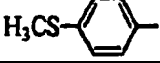
10 (1) Los materiales de partida correspondientes se crearon de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 62 (1) a (3) para dar 4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona en forma de un polvo de color naranja pálido.

15 (2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (40 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en Ejemplo de Referencia 1 (3) para dar 7-amino-4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (13 mg) en forma de un polvo incoloro.
MS (APCI) m/z: 349 [M+H]⁺

Ejemplos de Referencia 68 a 71

20 Los materiales correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 3 para dar los compuestos que se muestran en la siguiente Tabla 35.

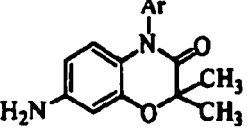
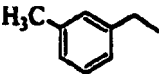

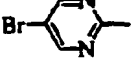
Tabla 35

		
Ej. Ref. N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
68		MS (APCI) m/z: 283 [M+H] ⁺
69		MS (APCI) m/z: 337 [M+H] ⁺
70		MS (APCI) m/z: 297 [M+H] ⁺
71		MS (APCI) m/z: 315 [M+H] ⁺

Ejemplos de Referencia 72 a 74

30 Los materiales correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 2 para dar los compuestos que se muestran en la siguiente Tabla 36.

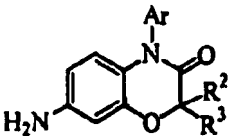
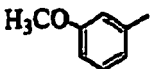
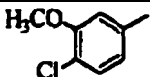
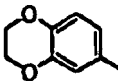
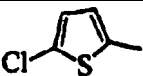
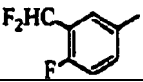
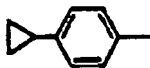
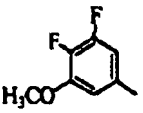
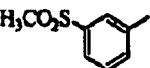
Tabla 36

		
Ej. Ref. N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
72		MS (APCI) m/z: 297 [M+H] ⁺
73		MS (APCI) m/z: 297 [M+H] ⁺
74		MS (APCI) m/z: 349/351 [M+H] ⁺

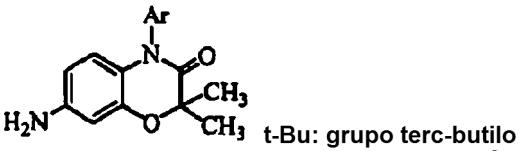
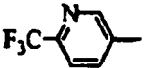
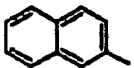
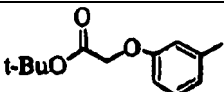
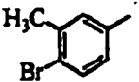
Ejemplos de Referencia 75 a 109

5 Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 61 para dar los compuestos que se muestran en las siguientes Tablas 37 a 41.

Tabla 37

				
Ej. Ref. N°	Ar	R ²	R ³	Propiedades fisicoquímicas, etc
75		CH ₃	CH ₃	MS (APCI) m/z: 299 [M+H] ⁺
76		CH ₃	CH ₃	MS (APCI) m/z: 333/335 [M+H] ⁺
77		CH ₃	CH ₃	MS (APCI) m/z: 327 [M+H] ⁺
78		H	H	MS (APCI) m/z: 281/283 [M+H] ⁺
79		CH ₃	CH ₃	MS (APCI) m/z: 337 [M+H] ⁺
80		CH ₃	CH ₃	MS (APCI) m/z: 309 [M+H] ⁺
81		CH ₃	CH ₃	MS (APCI) m/z: 335 [M+H] ⁺
82		CH ₃	CH ₃	MS (APCI) m/z: 347[M+H] ⁺

10 Tabla 38

		
Ej. Ref. N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc.
83		MS (APCI) m/z: 338 [M+H] ⁺
84		MS (APCI) m/z: 319 [M+H] ⁺
85		MS (APCI) m/z: 399 [M+H] ⁺
86		MS (APCI) m/z: 361/363 [M+H] ⁺

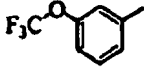
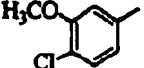
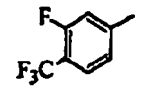
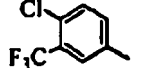
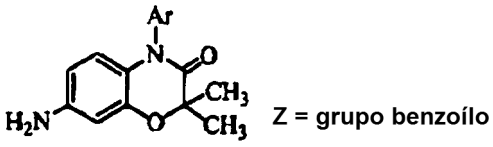
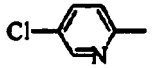
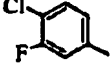
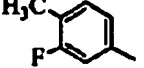
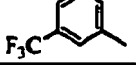

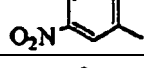
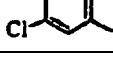
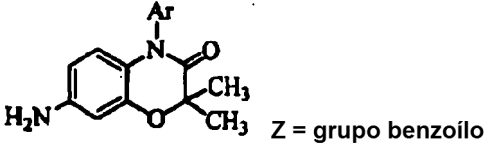
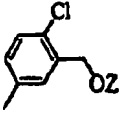
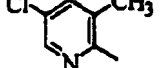
Ej. Ref. N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc.
87		MS (APCI) m/z: 353 [M+H] ⁺
88		MS (APCI) m/z 333/335 [M+H] ⁺
89		MS (APCI) m/z: 355 [M+H] ⁺
90		MS (APCI) m/z: 371/373 [M+H] ⁺

Tabla 39

		
Ej. Ref. N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
91		MS (APCI) m/z: 304/306 [M+H] ⁺
92		MS (APCI) m/z: 321/323 [M+H] ⁺
93		MS (APCI) m/z: 301 [M+H] ⁺
94		MS (APCI) m/z: 337 [M+H] ⁺
95		MS (APCI) m/z: 403 [M+H] ⁺
96		MS (APCI) m/z: 314[M+H] ⁺
97		MS (APCI) m/z: 303/305 [M+H] ⁺

5 Tabla 40

		
Ej. Ref. N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
98		MS (APCI) m/z: 437/439 [M+H] ⁺
99		MS (APCI) m/z: 318/320 [M+H] ⁺

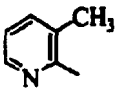
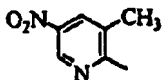
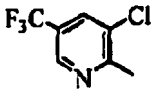
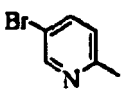
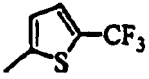
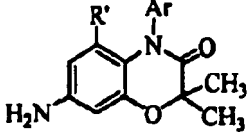
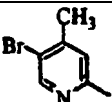
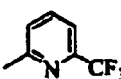
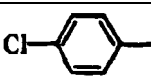
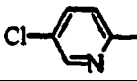
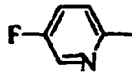
Ej. Ref. N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
100		MS (APCI) m/z: 284 [M+H] ⁺
101		MS (APCI) m/z: 329 [M+H] ⁺
102		MS (APCI) m/z: 372/374 [M+H] ⁺
103		MS (APCI) m/z: 348/350 [M+H] ⁺
104		MS (APCI) m/z: 343 [M+H] ⁺

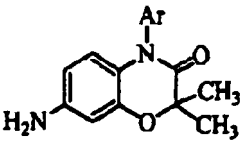
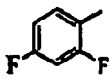
Tabla 41

			
Ej. Ref. N°	R'	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc.
105	H		MS (APCI) m/z: 305 [M+H] ⁺
106	H		MS (APCI) m/z: 338 [M+H] ⁺
107	F		MS (APCI) m/z 321/323 [M+H] ⁺
108	F		MS (APCI) m/z: 322/324 [M+H] ⁺
109	F		MS (APCI) m/z: 306 [M+H] ⁺

5 Ejemplos de Referencia 110 a 126

Los materiales correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 62 para dar los compuestos que se muestran en las siguientes Tablas 42 a 44.

10 Tabla 42

		
Ej. Ref. N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
110		MS (APCI) m/z: 305 [M+H] ⁺

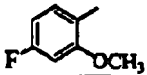
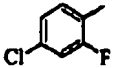
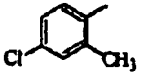
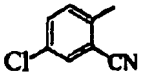
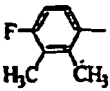
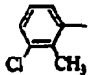
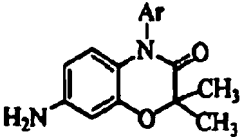
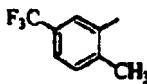
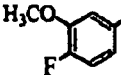
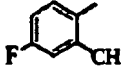
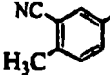
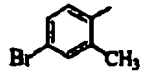
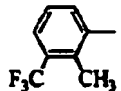
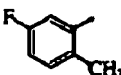
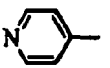
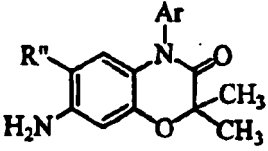
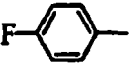
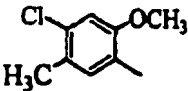
Ej. Ref. N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
111		MS (APCI) m/z: 317 [M+H] ⁺
112		MS (APCI) m/z: 321/323 [M+H] ⁺
113		MS (APCI) m/z: 317/319 [M+H] ⁺
114		MS (APCI) m/z: 328/330 [M+H] ⁺
115		MS (APCI) m/z: 315 [M+H] ⁺
116		MS (APCI) m/z: 317/319 [M+H] ⁺

Tabla 43

		
Ej. Ref. N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
117		MS (APCI) m/z: 351 [M+H] ⁺
118		MS (APCI) m/z: 317[M+H] ⁺
119		MS (APCI) m/z: 301 [M+H] ⁺
120		MS (APCI) m/z: 308 [M+H] ⁺
121		MS (APCI) m/z: 361/363 [M+H] ⁺
122		MS (APCI) m/z: 351 [M+H] ⁺
123		MS (APCI) m/z: 301 [M+H] ⁺
124		Nota 2

Note 2: El compuesto se usó como material de partida en la siguiente etapa sin purificación adicional.

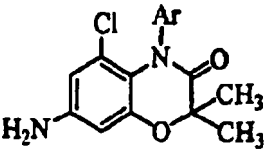

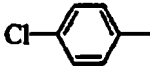
Tabla 44

			
Ej. Ref. N°	R''	Ar	Propiedades fisicoquímicas
125	F		MS (APCI) m/z 305 [M+H] ⁺
126	H		MS (APCI) m/z: 347/349 [M+H] ⁺

Ejemplos de Referencia 127 a 128

- 5 Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 53 para dar los compuestos que se muestran en la siguiente Tabla 45.

Tabla 45

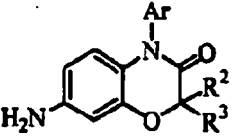

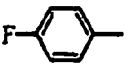

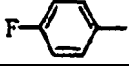



		
Ej. Ref. N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
127		MS (APCI) m/z: 321/323 [M+H] ⁺
128		MS (APCI) m/z: 337/339 [M+H] ⁺

10

Ejemplos de Referencia 129 a 131

- 15 Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 60(1) a (6) o Ejemplo de Referencia 60(2) a (6) para dar los compuestos que se muestran en la siguiente Tabla 46.

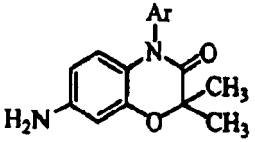
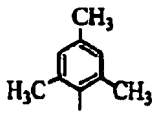
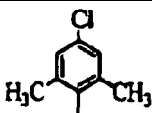
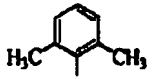
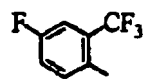
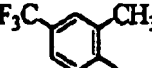
Tabla 46

			
Ej. Ref. N°	Ar		Propiedades fisicoquímicas, etc
129			MS (APCI) m/z: 285 [M+H] ⁺
130			MS (APCI) m/z: 313 [M+H] ⁺
131			MS (APCI) m/z: 327 [M+H] ⁺

- 20 Ejemplos de Referencia 132 a 136

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 63 para dar compuestos como los que se muestran en la siguiente Tabla 47.

Tabla 47

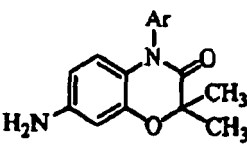
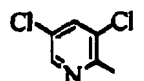
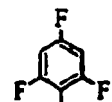
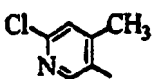
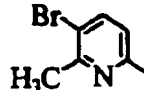
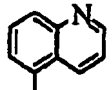
		
Ej. Ref. N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
132		MS (APCI) m/z: 311 [M+H] ⁺
133		MS (APCI) m/z: 331 [M+H] ⁺
134		MS (APCI) m/z: 297 [M+H] ⁺
135		MS (APCI) m/z: 355 [M+H] ⁺
136		MS (APCI) m/z: 351 [M+H] ⁺

Ejemplos de Referencia 137 a 141

5

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 64 para dar compuestos como los que se muestran en la siguiente Tabla 48.

Tabla 48

		
Ej. Ref. N°	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
137		MS (APCI) m/z: 338/340 [M+H] ⁺
138		MS (APCI) m/z: 323 [M+H] ⁺
139		MS (APCI) m/z: 318/320 [M+H] ⁺
140		MS (APCI) m/z: 362/364 [M+H] ⁺
141		MS (APCI) m/z: 320 [M+H] ⁺

10

Ejemplo de Referencia 142

15

(1) A una solución de alcohol 5-bromo-2-clorobencílico (1,0 g) y piridina (0,44 ml) en cloroformo (40 ml) se le añadió cloruro de benzoilo (0,58 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió HCl 1 N en refrigeración con hielo y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con éter diisopropílico para dar benzoato de 5-bromo-2-clorobencilo (753 mg) en forma de un polvo incoloro.

MS (APCI) m/z: 325/327 [M+H]⁺

(2) El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 3(1) (150 mg) y el compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (508 mg) se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 61 para dar benzoato de 5-(7-amino-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-2-bencilo (163 mg) en forma de un polvo de color verde.

MS (APCI) m/z: 437/439 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 143

(1) Se trató alcohol 4-bromobencílico (2,00 g) de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 142(1) a (3) para dar benzoato de 4-bromobencilo (2,96 g) en forma de un aceite incoloro. MS (APCI) m/z: 308/310 [M+NH₄]⁺

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (454 mg) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (1) se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 61 para dar benzoato de 4-(7-amino-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)bencilo (220 mg) en forma de un polvo de color naranja.

MS (APCI) m/z: 403 [H+H]⁺

Ejemplo de Referencia 143B

(1) Una mezcla de 7-amino-5-bromo-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 53(7); 100 mg), tributil(1-etoxivinil)estaño (278 µl), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (19 mg) y tolueno se calentó a 100 °C en una atmósfera de argón durante 4 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de NH-gel de sílice y el filtrado se concentró al vacío para dar 7-amino-5-(1-etoxivinil)4-(4-fluorofenil)2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona en forma de un producto en bruto.

(2) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) en dioxano (8 ml) se le añadió HCl 6 N (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 2/1→1/1) para dar 5-acetil-7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (64 mg) en forma de un aceite de color amarillo MS (APCI) m/z 329 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 144

(1) Una mezcla de 5-bromo-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 53(6); 100 mg), tributil(vinil)estaño (78 µl) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (59 mg) y dioxano se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 6 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se diluyó con acetonitrilo and n-hexano. La capa de n-hexano se retiró de la mezcla y la capa de acetonitrilo se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 8/1→4/1) y se filtró a través de NH-gel de sílice. El filtrado se concentró al vacío para dar 4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-5-vinil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (40 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (40 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en Ejemplo de Referencia 1(3) para dar 7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-vinil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (23 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

MS (APCI) m/z: 313 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 145

(1) A una solución de ácido 2-(2-bromo-5-nitrofenoxi)-2-metilpropiónico (compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 63(1); 304 mg) en diclorometano (5 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (174 µl) y una gota de N,N-dimetilformamida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el cloruro de (2-(2-bromo-5-nitrofenoxi)-2-metilproplonilo residual se disolvió en cloroformo (5 ml). A la solución se le añadieron 5-amino-6-cloro-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (228 mg) y piridina (0,12 ml) y

la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y la mezcla se lavó con HCl 2 N, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre NH-gel de sílice (Chromatorex NH-gel de sílice; disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 97/3→85/15) para dar 2-(2-bromo-5-nitrofenoxi)-N-(6-cloro-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metilpropionamida (401 mg) en forma de cristales incoloros.
MS (APCI) m/z: 493/495 [M+H]⁺

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (400 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 62(3) para dar 4-(6-cloro-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxaun-3 (4H)-ona (245 mg) en forma de cristales incoloros.
MS (APCI) m/z: 413/415 [M+H]⁺

(3) Una mezcla del compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (140 mg), metanol (2 ml), tetrahidrofurano (4 ml), acetato de etilo (4 ml) y níquel Raney se agitó a temperatura ambiente, a presión atmosférica de hidrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar 7-amino-4-(6-cloro-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (122 mg) en forma de un polvo incoloro.
MS (APCI) m/z 383/385 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 146

(1) Una mezcla de 5-bromo-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 53(6), 2,00 g), cianuro de cinc (0,60 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,60 g) y N,N-dimetilformamida (30 ml) se calentó a 175 °C en radiación de microondas durante 5 minutos en una atmósfera de argón. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 95/5→65/35) para dar 4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-5-carbonitrilo (1,42 g) en forma de un polvo amarillo pálido.
MS (APCI) m/z: 342 [M+H]⁺

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (70 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1(3) para dar 7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-5-carbonitrilo (41 mg) en forma de un polvo amarillo pálido. MS (APCI) m/z; 342 [M+H]⁺

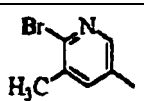
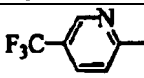
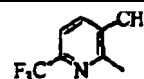
Ejemplos de Referencia 147

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 64 para dar 7-amino-4-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona en forma de un polvo amarillo pálido. MS (APCI) m/z; 318/320 [M+H]⁺

Ejemplos de Referencia 148 a 173

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 61 para dar los compuestos que se muestran en las siguientes Tablas 49 a 51.

Tabla 49

Ej. Ref. N°	R ⁰	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
148	H		MS (APCI) m/z: 362/364 [M+H] ⁺
149	H		MS (APCI) m/z: 338 [M+H] ⁺
150	H		MS (APCI) m/z: 352 [M+H] ⁺

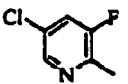
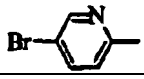
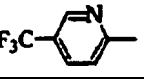
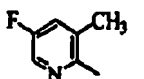
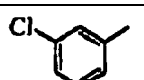
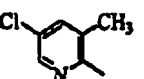
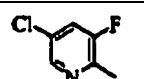
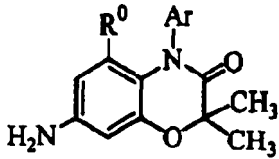
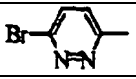
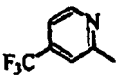
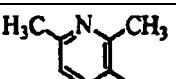
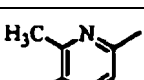
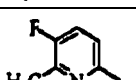
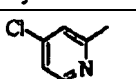
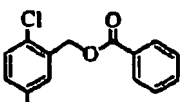
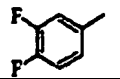
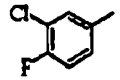
Ej. Ref. N°	R ⁰	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
151	H		MS (APCI) m/z: 322/324 [M+H] ⁺
152	F		MS (APCI) m/z: 366/369 [M+H] ⁺
153	F		MS (APCI) m/z: 356 [M+H] ⁺
154	H		MS (APCI) m/z: 302 [M+H] ⁺
155	F		MS (APCI) m/z: 321/323 [M+H] ⁺
156	F		MS (APCI) m/z: 336/338 [M+H] ⁺
157	F		MS (APCI) m/z: 340/342 [M+H] ⁺

Tabla 50

			
Ej. Ref. N°	R ⁰	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
158	H		MS (APCI) m/z: 349/351 [M+H] ⁺
159	H		MS (APCI) m/z: 338 [M+H] ⁺
160	H		MS (APCI) m/z: 298 [M+H] ⁺
161	F		MS (APCI) m/z: 320 [M+H] ⁺
162	H		MS (APCI) m/z 302 [M+H] ⁺
163	F		MS (ESI) m/z: 320/322 [M-H] ⁻
164	F		MS (APCI) m/z: 455/457 [M+H] ⁺
165	F		MS (APCI) m/z: 323 [M+H] ⁺
166	F		MS (APCI) m/z: 339/341 [M+H] ⁺

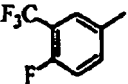
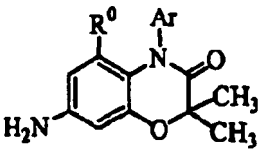
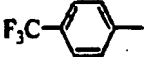
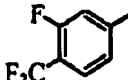
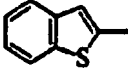
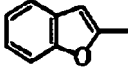
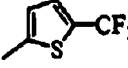
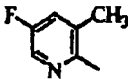
Ej. Ref. N°	R ⁰	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
167	F		MS (APCI) m/z: 373 [M+H] ⁺

Tabla 51

			
Ej. Ref. N°	R ⁰	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
168	F		MS (APCI) m/z: 355 [M+H] ⁺
169	F		MS (APCI) m/z: 373 [M+H] ⁺
170	H		MS (APCI) m/z: 325 [M+H] ⁺
171	H		MS (APCI) m/z: 309 [M+H] ⁺
172	F		MS (APCI) m/z: 302 [M+H] ⁺
173	F		MS (APCI) m/z: 320 [M+H] ⁺

5 Ejemplo de Referencia 174

(1) Una mezcla de 5-bromo-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 53(6), 200 mg), ácido ciclopropilborónico (65 mg), fosfato potásico (410 mg), tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0) (66 mg), agua (0,1 ml) y tolueno (5 ml) se calentó a 100 °C en una atmósfera de argón durante 4 horas. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 95/5→65/35) para dar 5-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (146 mg) en forma de un polvo amarillo pálido. MS (APCI) m/z: 357 [M+H]⁺

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (140 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1(3) para dar 7-amino-5-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (116 mg) en forma de un polvo de color pardo. MS (APCI) m/z: 327 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 175

(1) Se pasó ozono a través de una solución de 4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-5-vinil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 144(1), 500 mg) en diclorometano (20 ml) en refrigeración, en un baño de hielo seco-acetona durante 15 minutos. Se pasó argón a través de la mezcla de reacción para retirar la cantidad en exceso de oxone y a la misma se le añadió sulfuro de dimetilo (0,22 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 90/10→65/35) para dar 5-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-5-carbaldehído (1,42 g) en forma de un polvo amarillo pálido.

(2) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (200 mg) en etanol (7 ml) se le añadió borohidruro sódico (33 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción

se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 95/5→50/50) para dar 4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin 3(4H)-ona (156 mg) en forma de un polvo amarillo pálido.
MS (APCI) m/z: 364 [M+NH₄]⁺

(3) El compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (150 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1(3) para dar 7-amino-4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (120 mg) en forma de un polvo de color pardo pálido.
MS (APCI) m/z: 317[M+H]⁺

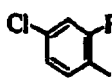
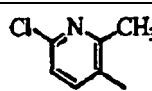
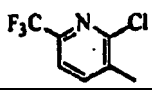
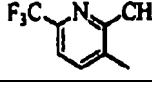
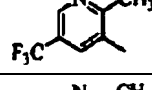
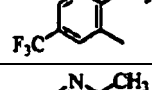
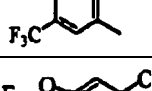
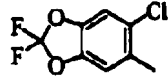
Ejemplo de Referencia 176

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 63 para dar 7-amino-2,2-dimetil-4-(1H-pirrol-1-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona en forma de un polvo incoloro. MS (APCI) m/z: 258 [M+H]⁺

Ejemplos de Referencia 177 a 184

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en Ejemplos de Referencia 145 para dar los compuestos que se muestran en la siguiente Tabla 52.

Tabla 52

Ej. Ref. N°	R ⁰	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc.
177			MS (APCI) m/z: 339/341 [M+H] ⁺
178	F		MS (APCI) m/z: 336/338 [M+H] ⁺
179	H		MS (APCI) m/z: 372/374 [M+H] ⁺
180	H		MS (APCI) m/z: 352 [M+H] ⁺
181	H		MS (APCI) m/z 352 [M+H] ⁺
182	H		MS (APCI) m/z: 352 [M+H] ⁺
183	F		MS (APCI) m/z: 401/403 [M+H] ⁺
184	F		MS (APCI) m/z: 367 [M+H] ⁺

Ejemplo de Referencia 185

Los materiales correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 60 para dar 7-amino-4-(4-fluorofenil)-2-metil-2-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona en forma de un polvo incoloro. MS (APCI) m/z: 349 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 186

(1) A una solución de diisopropilamina (1,42 ml) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió gota a gota una solución 1,6 M de n-butil-litio-n-hexano (6,37 ml) enfriada en un baño de hielo seco-acetona en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. A la misma se le añadió gota a gota una solución de 2-cloro-6-(trifluorometil) piridina (1,81 g) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió yoduro de metilo (0,69 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl 0,5 N, agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano n-hexano/acetato de etilo = 90/10) para dar 2-cloro-3-metil-6-(trifluorometil)piridina (0,90 g) en forma de un polvo de color amarillo. MS (APCI) m/z: 196/198 [M+H]⁺

(2) A una mezcla del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (0,78 g), yoduro sódico (1,80 g) y propionitrilo (8 ml) se le añadió cloruro de trimetilsililo (0,51 ml) y la mezcla se calentó a 105 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa al 10% de tiosulfato sódico, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con n-hexano en refrigeración para dar 2-yodo-3-metil-6-(trifluorometil)-piridina (0,27 g) en forma de un polvo amarillo pálido. MS (APCI) m/z: 288 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 187

Una mezcla de 2-amino-3-cloro-5-(trifluorometil)piridina (393 mg), trimetilboroxina (0,42 ml), 2-ciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (38 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (18 mg), fosfato potásico (850 mg) y dioxano (4 ml) se calentó a 100 °C en una atmósfera de argón durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla de reacción se le añadió agua fría y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 70/30→30/70) para dar 2-cloro-3-metil-5-(trifluorometil)piridina (264 mg) en forma de un polvo incoloro. MS (APCI) m/z: 177 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 188

Se trató 3-amino-2-cloro-6-(trifluorometil)piridina (393 mg) de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 187 para dar 3-amino-2-metil-6-(trifluorometil)piridina (118 mg) en forma de un polvo de color verde pálido. MS (APCI) m/z: 177 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 189

(1) A una solución de 2-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)piridina (1,87 g) en acetato de etilo (40 ml) se le añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (8,22 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de celite. El residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado se combinó con los lavados, se lavó en exceso con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con n-hexano para dar 3-amino-2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (0,99 g) en forma de un polvo amarillo pálido. MS (APCI) m/z 197/199 [M+H]⁺

(2) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (0885 mg), trietilamina (1,25 ml) y 4-dimetilaminopiridina (550 mg) en diclorometano (30 ml) se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (0,48 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la misma se le añadieron adicionalmente cloruro de acetilo (0,48 ml) y trietilamina 1,25 ml y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 70/30→30/70) y se trituró en n-hexano/acetato de etilo para dar N-[2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-acetemida (0,38 g) en forma de un polvo amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 237/239 [M-H]⁺

(3) Una mezcla del compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (358 mg), trimetilboroxina (315 µl), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (62 mg), acetato de paladio (17 mg, carbonato potásico (622 mg) y acetonitrilo/agua (2,5 ml/1,5 ml) se calentó a 100 °C en una atmósfera de argón durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron adicionalmente trimetilboroxina (315 µl), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (62

mg) y acetato de paladio (17 mg) y la mezcla se agitó en calentamiento (100 °C) durante 14 horas. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo, se filtró a través de una capa de celite. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se trataron con carbón activado y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 50/50→acetato de etilo) y se trituró con n-hexano/acetato de etilo para dar N-[2-metil-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]acetamida (179 mg) en forma de un polvo incoloro. MS (APCI) m/z: 219 [M+H]⁺

(4) Una suspensión del compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (170 mg) en HCl 6 N se calentó a reflujo en calentamiento durante 1 hora. La mezcla de reacción se basificó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se recrystalizó en n-hexano para dar 3-amino-2-metil-5-(trifluorometil)piridina (98 mg) en forma de un polvo incoloro. MS (APCI) m/z: 177 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 190

(1) A una suspensión de 2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1(1), 1,00 g) en diclorometano (50 ml) se le añadió tetrafluoroborato de bis(piridina)yodonio (1,68 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron adicionalmente tetrafluoroborato de bis(piridina)-yodonio (0,84 g) y ácido trifluorometanosulfónico (1,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, tetrahidrofurano y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, una solución acuosa al 15% de tiosulfato sódico, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró en n-hexano/acetato de etilo para dar 5-yodo-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (0,90 g) en forma de un polvo de color pardo pálido. MS (ESI) m/z: 347 [M-H]⁻

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (0,90 g) y ácido 4-fluorofenilborónico (1,44 g) se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 (2) para dar 4-(4-fluorofenil)-5-yodo-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (0,16 g) en forma de un polvo de color pardo. MS (APCI) m/z: 443 [M+H]⁺

(3) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (160 mg) en N-metilpirrolidona (3 ml) se le añadieron sucesivamente 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (0,046 ml) y bromuro de cobre (I) (5,5 mg), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 95/5 a 70/30) para dar 4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-5-(trifluorometil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (94 mg) en forma de un polvo amarillo pálido.

(4) El compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (90 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 (3) para dar 7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-(trifluorometil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (73 mg) en forma de un polvo de color pardo pálido. MS (APCI) m/z: 355 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 191

Se trataron 7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-(trifluorometil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 3(1), 200 mg) y 2-bromobenzotiazol (445 mg) de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 61 para dar 7-amino-4-(1,3-benzotiazol-2-il)-2,2-dimetil-5-(trifluoroetil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (12 mg) en forma de un polvo amarillo pálido. MS (APCI) m/z: 326 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 192

(1) A 2-amino-3-fluoro-5-nitrofenol (1,00 g) se le añadió agua (7 ml) y ácido bromhídrico al 48% (3 ml) y a los mismos se le añadió gota a gota gradualmente una solución de nitrito sódico (0,41 g) en agua (2 ml), en refrigeración, en un baño de hielo/NaCl para obtener una solución de sal de diazonio. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió una solución de bromuro de sobre (I) (0,96 g) en agua (5 ml) y se añadió gota a gota gradualmente ácido bromhídrico al 48% a la solución de sal de diazonio en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a 50 °C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 90/10→70/30) para obtener 2-bromo-3-fluoro-5-nitrofenol (1,15 g) en forma de un polvo amarillo pálido.

MS (ESI) m/z: 234/236 [M-H]⁻

(2) El compuesto obtenido en la etapa anterior (1) (1,14 g) y α -bromoisobutirato de etilo (0,93 ml) se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 62(1) para dar 2-(2-bromo-3-fluoro-5-nitrofenoxi)-2-metilpropionato de etilo (0,85 g) en forma de un aceite viscoso amarillo pálido.

MS (APCI) m/z: 367/369 [M+NH₄]⁺

(3) El compuesto obtenido en la etapa anterior (2) (0,85 g) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 63(1) para dar ácido 2-(2-bromo-3-fluoro-5-nitrofenoxi)-2-metilpropiónico (0,60 g) en forma de un polvo amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 320/322 [M-H]⁻

(4) El compuesto obtenido en la etapa anterior (3) (150 mg) y 2-amino-5-bromo-3-metilpiridina (104 mg) se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 145(1) para dar 2-(2-bromo-3-fluoro-5-nitrofenoxi)-N-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)-2-metilpropionamida (117 mg) en forma de un polvo incoloro. MS (APCI) m/z: 490/492 [M+H]⁺

(5) A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (4) (115 mg) en dimetilsulfóxido (7 ml) se le añadió carbonato potásico (35 mg) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con una solución acuosa de cloruro de amonio y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 95/5 → 80/20) para dar 4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-fluoro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (72 mg) en forma de un polvo incoloro.

MS (APCI) m/z 410/412 [M+H]⁺

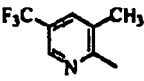
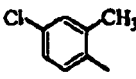
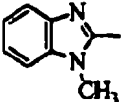
(6) El compuesto obtenido en la etapa anterior (5) (66 mg) se trató de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1(3) para dar 7-amino-4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-fluoro-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (55 mg) en forma de un polvo incoloro.

MS (APCI) m/z: 380/382 [M+H]⁺

Ejemplos de Referencia 193 a 196

Los materiales de partida correspondientes se trataron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 192(2) a (6) para dar los compuestos que se muestran en la siguiente Tabla 53.

Tabla 53

Ej. Ref. N°	R0	Ar	Propiedades fisicoquímicas, etc
193	F		MS (APCI) m/z: 370 [M+H] ⁺
194	F		MS (APCI) m/z: 335/337 [M+H] ⁺
195	H		MS (APCI) m/z: 323 [M+H] ⁺

Experimento 1

[Ensayo de unión al receptor de aldosterona]

(1) Preparación de fracción citosólica renal:

Se homogeneizaron riñones derivados de ratas macho Sprague-Dawley (7 semanas de edad) después de adrenalectomía en la siguiente solución tampón y después el homogeneizado se centrifugó a 100.000 x g durante 1 hora para proporcionar un sobrenadante como una fracción citosólica renal (concentración de proteína: 15 mg/ml) para el presente ensayo de unión.

Composición de la solución tampón: Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), sacarosa 250 mM, cloruro de potasio 50 mM, cloruro de Magnesio 3 mM, molibdato sódico 20 mM y mercaptoetanol 1 mM.

5 (2) Ensayo de unión:

10 En un tubo de ensayo se incubó una mezcla de 5 µl de una solución de cada compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido, 200 µl de fracción citosólica renal, 50 µl de solución salina fisiológica (o 50 µl solución de aldosterona no marcada (concentración final: 1 µM) y (50 µl de solución de aldosterona [³H] (aprox. 2 nM) a 4 °C durante una noche. Después de esto, se añadieron 100 µl de carbón vegetal recubierto con dextrano/tampón Tris-HCl 10 mM y la mezcla se incubó a 4 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos y al sobrenadante (150 µl) se le añadieron 5 ml de un centelleador (Clearsol II, Nakaral Tesque). La radioactividad se midió mediante un contador de centelleo líquido (TRI CARB 2200CA, Packard). Se calculó la concentración de cada compuesto de ensayo necesaria para producir una inhibición de la unión de aldosterona a receptores del 50% (CI₅₀; µM) basándose en la radioactividad cuantificada anterior. Además, se calculó la constante de disociación (K_i) de cada compuesto de ensayo sobre la ecuación de Cheng y Prusoff (K_i = CI₅₀(1+[L]/K_d), en la que [L] es la concentración de [³H]aldosterona y la K_d es la constante de afinidad de la aldosterona).

20 (3) Resultados:

Los resultados del presente ensayo de unión se muestran en la siguiente Tabla 54. Por otro lado, los símbolos (++ y +++) se definen de la siguiente manera:

++: 0,5 µM < K_i < 1 µM

+++ : K_i ≤ 0,5 µM

25 Tabla 54

Compuesto de ensayo	K _i
Compuesto del Ejemplo 6	+++
Compuesto del Ejemplo 9	+++
Compuesto del Ejemplo 10	+++
Compuesto del Ejemplo 11	+++
Compuesto del Ejemplo 12	+++
Compuesto del Ejemplo 15	+++
Compuesto del Ejemplo 19	+++
Compuesto del Ejemplo 31	+++
Compuesto del Ejemplo 37	++
Compuesto del Ejemplo 45	+++
Compuesto del Ejemplo 46	+++
Compuesto del Ejemplo 50	+++
Compuesto del Ejemplo 53	+++
Compuesto del Ejemplo 55	+++
Compuesto del Ejemplo 64	+++
Compuesto del Ejemplo 67	+++
Compuesto del Ejemplo 67	++
Compuesto del Ejemplo 72	+++
Compuesto del Ejemplo 73	+++
Compuesto del Ejemplo 77	+++
Compuesto del Ejemplo 78	+++
Compuesto del Ejemplo 79	+++
Compuesto del Ejemplo 84	+++
Compuesto del Ejemplo 101	+++
Compuesto del Ejemplo 110	++
Compuesto del Ejemplo 112	+++
Compuesto del Ejemplo 129	+++

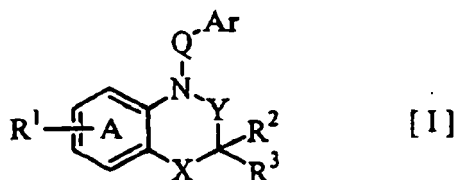
APLICABILIDAD INDUSTRIAL DE LA INVENCION

30 El compuesto [I] de la presente invención muestra una elevada afinidad por los receptores de mineralocorticoides (RM) y por lo tanto una actividad moduladora (por ejemplo, actividad antagonizante) sobre el receptor. Por ejemplo, en un ensayo de unión que usa RM de rata y ³H-aldosterona, que se realizó de acuerdo con una manera descrita en The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1987; 240: págs. 650-655, N-(3-oxo-2,4-difenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)metanosulfonamida o N-(2,2-dimetil-3-oxo-4-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)metanosulfonamida, el compuesto de la presente invención, mostró un valor CI₅₀ inferior a 10 µM en la unión de la aldosterona a los RM. Por lo tanto, el compuesto [I] de la presente invención es útil como un medicamento para la

prevención o el tratamiento de diversas enfermedades asociadas con el receptor y/o la aldosterona, tales como enfermedades cardiovasculares que incluyen hipertensión e insuficiencia cardíaca.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula [I]:



5

en la que

el Anillo A es un anillo de benceno que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, distintos de R¹, seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo alquilo C₁₋₆ (entando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆), (c) un grupo hidroxilo; (d) un grupo alcoxi C₁₋₆, (e) un grupo amino, (f) un grupo ciano, (i) un grupo alquenilo C₁₋₁₂, (j) un grupo alcanoilo C₁₋₇ y (k) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀.

R¹ es un grupo de la fórmula: R^aSO₂NH-, R^aSO₂NH-CH₂- o (R^b)(R^c)NSO₂-, y está unido a la posición 7 de un resto 1,4-benzoxazina, un resto 1,4-benzotiazina o un resto tetrahydroquinoxalina.

R^a es un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆, un grupo arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros o un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno.

R^b y R^c son iguales o diferentes y son cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,

uno de R² y R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, y el otro es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo o un grupo fenilo, o ambos se combinan entre sí junto con el átomo de carbono adyacente para formar un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀.

X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo de la fórmula: -NR⁴-,

R⁴ es un átomo de hidrógeno,

Y es un grupo de la fórmula: -C(=O)-, -C(=S)- o -CH(R⁵)-,

R⁵ es un átomo de hidrógeno o un grupo fenilo,

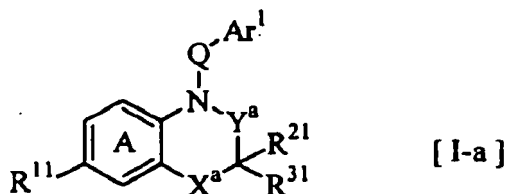
Ar es un grupo arilo mono o bicíclico de 6 a 10 miembros o un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, y dicho grupo arilo (o heteroarilo) que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo ciano, (d) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (e) un grupo hidroxil-alquilo C₁₋₆, (f) un grupo benziloximetilo (g) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, (h) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonil-alcoxi C₁₋₆, (i) un grupo alquiltio C₁₋₆, (j) un grupo alquilenodioxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno, (k) un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆ (l) un grupo acilamino (siendo dicho grupo acilo un grupo alcanoilo C₁₋₇ o un grupo benzoilo), (m) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ y (n) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, y

Q es un enlace sencillo, un grupo alquilenilo C₁₋₆ o un grupo alquenileno C₁₋₆, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, excluyendo

N-[4-(7-cianonaftalen-2-il)metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]bencenosulfonamida; y

N-[4-(7-cianonaftalen-2-il)metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il][5-quinolilsulfonamida].

2. Un compuesto de la siguiente fórmula [I-a]:



45

en la que

el Anillo A es un anillo de benceno que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, distintos de R¹¹, seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo alquilo C₁₋₆ (entando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆), (c) un grupo hidroxilo, (d) un grupo alcoxi C₁₋₆, (e) un grupo amino, (f) un grupo ciano, (g) un grupo alquenilo C₂₋₁₂,

50

(h) un grupo alcanoilo C₁₋₇ y (i) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,

R¹¹ es un grupo de la fórmula: R^{aa}SO₂NH-, R^{aa}SO₂NH-CH₂- o (R^b(R^c)NSO₂-,

R^{aa} es un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆, un grupo fenilo o un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno,

R^b y R^c son iguales o diferentes y son cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,

uno de R²¹ y R³¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, y el otro es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo o un grupo fenilo, o ambos se combinan entre sí junto con el átomo de carbono adyacente para formar un grupo cicloalquilo C₃₋₈,

X⁸ es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo de la fórmula: -NH-Y³ es un grupo de la fórmula: -C(=O)-, -C(=S)- o -CH(R⁵¹)-,

R⁵¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo fenilo,

Ar¹ es

(a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo hidroxialquilo C₁₋₆, un grupo benzoiloximetilo, un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonil-alcoxi C₁₋₆, un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo alquilenodioxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno, un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆, un grupo alcanoilamino C₁₋₇, un grupo alcoxycarbonilamino C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ y un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆;

(b) un grupo tienilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo trihalogeno-alquilo C₁₋₆, estando dicho grupo tienilo opcionalmente condensado con un anillo de benceno;

(c) un grupo piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo C₁₋₆ y un grupo trihalogeno-alquilo C₁₋₆;

(d) un grupo pirimidinilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

(e) un grupo quinolilo;

(f) un grupo piridazinilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

(g) un grupo pirrolilo;

(h) un grupo furilo opcionalmente condensado con un anillo de benceno;

(i) un grupo tiazolilo opcionalmente condensado con un anillo de benceno;

(j) un grupo imidazolilo opcionalmente condensado con un anillo de benceno y opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆; o

(k) un grupo naftilo, y

Q es un enlace sencillo, un grupo alquileo C₁₋₆ o un grupo alquilenilo C₂₋₆, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que el Anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido con un grupo, distinto de R¹¹, seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo trihalogeno-alquilo C₁₋₄, un grupo hidroxialquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo amino, un grupo alqueno C₂₋₄, un grupo alcanoilo C₂₋₅ y un grupo cicloalquilo C₃₋₈,

R¹¹ es un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₄, un grupo cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, un grupo alquilaminosulfonilo C₁₋₄, un grupo alquilsulfonilaminometilo C₁₋₄, un grupo aminosulfonilamino, un grupo di(alquil C₁₋₄)aminosulfonilamino o un grupo mono(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo,

uno de R²¹ y R³¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ y el otro es átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo fenilo, o los dos R²¹ y R³¹ se combinan entre sí para formar un grupo cicloalquilo C₃₋₈,

Ar¹ es (a) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo hidroxialquilo C₁₋₄, un grupo benzoiloximetilo, un grupo alcoxi C₁₋₄ sustituido con uno a tres átomos de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alquiltio C₁₋₄, un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₄, un grupo alcanoilamino C₂₋₅, un grupo alquilenodioxi C₁₋₄ y un grupo alquilenodioxi C₁₋₄ sustituido con uno o dos átomos de halógeno;

(b) un grupo naftilo; (c) un grupo tienilo (o benzotienilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo trihalogeno-alquilo C₁₋₄; (d) un grupo piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo C₁₋₄ y un grupo trihalogeno-alquilo C₁₋₄; o (e) un grupo benzofuranilo, Q es un enlace sencillo o un grupo alquileo C₁₋₄ e Y^a es un grupo de la fórmula: -C(=O)-, -C(=S)- o -CH₂-.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que R²¹ y R³¹ son los dos un átomo de hidrógeno.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que R²¹ es un átomo de hidrógeno y R³¹ es un grupo alquilo C₁₋₄.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que R²¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ y R³¹ es un grupo fenilo.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que R²¹ y R³¹ son los dos un grupo alquilo C₁₋₄.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que R²¹ es un átomo de hidrógeno y R³¹ es un átomo de halógeno.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que R²¹ y R³¹ se combinan entre sí junto con el átomo de carbono adyacente para formar un grupo cicloalquilo C₃₋₈.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 seleccionado entre el grupo que consiste en:
- 15 N-(3-oxo-2,4-difenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluorofenil)-3-oxo-2-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-clorofenil)-3-oxo-2-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-(2,2-dimetil-3-oxo-4-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 20 N-[4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(3,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 25 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-fluoropiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-(4-bencil-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-metanosulfonamida;
 N-(4-bencil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 30 4-(4-fluorofenil)-N,2,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida;
 N-[4-(5-cloro-2-tienil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N'-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]-N,N-dimetilsulfamida;
 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-3-oxo-4-(3-tienil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 35 N-[4-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidroespiro[1,4-benzoxazin-2,1'-ciclobutan]-7-il]metanosulfonamida;
 N-[1-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-4-(4-metilfenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidroespiro[1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropan]-7-il]metanosulfonamida;
 40 N-[2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2-etil-4-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-3-oxo-4-[(4-trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]sulfamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 45 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-tioxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-cloro-3-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 4-(4-fluoro-3-metilfenil)-N,2,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida;
 50 N-[4-[3-(dimetilamino)-4-fluorofenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 -N-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-cloro-2-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 55 N-[4-(4-bromofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2,6-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-[3-(dijfluorometil)-4-fluorofenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 4-(4-clorofenil)-N,2,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida;
 60 N-[4-(4-cloro-2-cianofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 4-(4-bromofenil)-N,2,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida;
 N-[4-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-bromo-2-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 65 N-[4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;

- N-[4-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-cloro-3-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 5 4-(4-cloro-2-metilfenil)-N,2,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida;
 N-[4-(2,4-dimetilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(3,4-difluoro-5-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(3,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-4-(2-naftil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 10 N-[4-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-bromo-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-cloro-2-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-cloro-4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2,5-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 15 N-[4-(4-bromo-3-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-(4-mesityl-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-metanosulfonamida;
 N-[4-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 20 N-[4-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluoro-2,3-dimetilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 25 N-[4-(3-cloro-2-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-3-oxo-4-(1-feniletil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-4-(3-metilbencil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 30 N-[2,2-dimetil-3-oxo-4-(2,4,6-trifluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 benzoato de 2-cloro-5-[2,2-dimetil-7-[(metilsulfonil)amino]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]bencilo;
 N-[4-(4-cloro-2-metoxi-5-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(6-cloro-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 35 N-[2,2-dimetil-4-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-5-vinil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 40 N-[4-(4-clorofenil)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-cloropiridin-2-il)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(3-clorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 45 N-[4-[5-bromo-6-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-fluoro-4-(5-fluoropiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-3-oxo-4-[5-(trifluorometil)-2-tienil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-bromopiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 50 N-[4-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(6-bromo-5-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-3-oxo-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-4-[3-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 55 N-[4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(3-clorofenil)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-bromopiridin-2-il)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 60 N-[5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 65 N-[4-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;

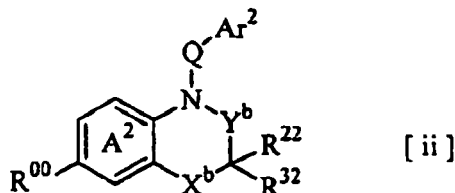
- benzoato de 2-cloro-5-[5-fluoro-2,2-dimetil-7-[(metilsulfonil)amino]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]bencilo;
 N-[4-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 5 N-[5-fluoro-4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-4-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-fluoro-4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 10 N-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-fluoro-4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 15 N-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(benzotien-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(benzofuran-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 20 N-[4-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluorofenil)-5-(metoximetil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-4-[3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 25 N-[2,2-dimetil-4-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dimetil-4-[2-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-etil-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 30 N-[5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-4-[5-(trifluorometil)-2-tienil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-fluoro-4-(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(6-cloro-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 35 N-[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-fluoro-2,2-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 40 N-[4-(4-cloro-2-metilfenil)-5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(3-amino-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-N,2,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida;
 45 N-{2,2-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il}metanosulfonamida; y
 N-{2,2-dimetil-4-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il}metanosulfonamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 50 11. Un agente modulador de receptores de mineralocorticoides que comprende un compuesto [I] reivindicado en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. El agente de acuerdo con la reivindicación 11 que es un antagonista de receptores de mineralocorticoides (antagonista de aldosterona).
- 55 13. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto [I] reivindicado en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 60 14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 que es un antagonista de receptores de mineralocorticoides (antagonista de aldosterona).
15. Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un compuesto [I-a] reivindicado en la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente del mismo.
- 65 16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 que es un antagonista de receptores de mineralocorticoides (antagonista de aldosterona).

17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 que es un agente para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares que incluyen hipertensión, insuficiencia cardiaca, infarto cardiaco, angina de pecho, hipertrofia cardiaca, cardiomiopatia, fibrosis cardiaca/vascular, disfunción barorreceptora, retención de líquidos corporales y arritmia, o enfermedades endocrinas que incluyen aldosteronismo primario/secundario, enfermedad de Addison, síndrome de Cushing y síndrome de Bartter.

18. Un compuesto de la siguiente fórmula [ii]:



en la que el Anillo A² es un anillo de benceno opcionalmente sustituido con uno a dos grupo, distintos de R⁰⁰, seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alcoxi C₁₋₆, R⁰⁰ es un grupo nitro o un grupo amino, uno de R²² y R³² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ y el otro es un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo fenilo o un grupo halogenofenilo, X^b es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y^b es un grupo de la fórmula: -C(=O)- o -CH(R⁵²)-, R⁵² es un átomo de hidrógeno o un grupo fenilo, Ar² es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo trihalogenoalquilo C₁₋₆ y un grupo alquilenodioxo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno o un grupo piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁₋₆ y Q es un enlace sencillo, un grupo alquileo C₁₋₆ o un grupo alquenileno C₂₋₆ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto [ii] reivindicado en la reivindicación 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19 que es un agente para el tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor de la hormona esteroidea nuclear.

21. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-(2,2-dimetil-3-oxo-4-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[6-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 en la que el ingrediente activo es N-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 en la que el ingrediente activo es N-(2,2-dimetil-3-oxo-4-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 en la que el ingrediente activo es N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 en la que el ingrediente activo es N-[6-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.