

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 214**

51 Int. Cl.:

C07D 241/42	(2006.01)	A61K 31/495	(2006.01)
C07D 263/56	(2006.01)	A61K 31/535	(2006.01)
C07D 265/14	(2006.01)	A61K 31/54	(2006.01)
C07D 265/36	(2006.01)	A61K 31/55	(2006.01)
C07D 267/14	(2006.01)	A61P 3/00	(2006.01)
C07D 279/16	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 491/04	(2006.01)		
C07D 498/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07726290 .5**

96 Fecha de presentación: **02.02.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1996563**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.12.2008**

54

Título: **Derivados de sulfonamida heterobíclicos para el tratamiento de diabetes**

30

Prioridad:
13.02.2006 EP 06101580

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.06.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.06.2012

73

Titular/es:
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE 124
4070 BASEL, CH**

72

Inventor/es:
**ACKERMANN, Jean;
BLEICHER, Konrad;
CECCARELLI, Simona, M.;
CHOMIENNE, Odile;
MATTEI, Patrizio y
OBST SANDER, Ulrike**

74

Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

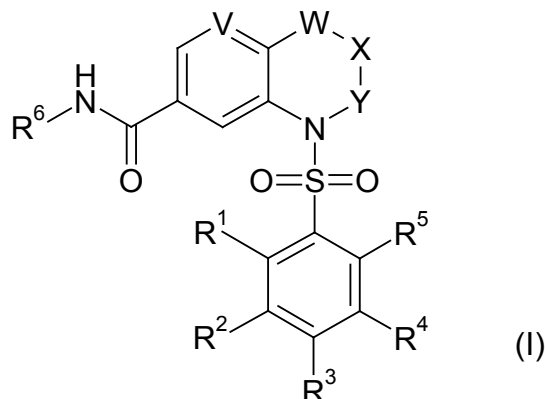
ES 2 382 214 T3

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

Derivados de sulfonamida heterocíclicos para el tratamiento de diabetes

La presente invención se refiere a nuevos derivados heterocíclicos de la fórmula (I)



5 en donde

V es N o -C(R⁷)-;

W es un enlace sencillo o -C(R⁸R⁹)-;

X es O, S, SO, SO₂ o N(R¹⁰);

Y es -C(R¹¹R¹²)-, -C(R¹¹R¹²)C(R¹³R¹⁴)-, -C(R¹¹R¹²)C(R¹³R¹⁴)C(R¹⁵R¹⁶)-,

10 -C(R¹¹R¹²)C(R¹³R¹⁴)C(R¹⁵R¹⁶)C(R¹⁷R¹⁸)- o -C(R¹¹)=C(R¹²)-;

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, alquilo inferior-C(O), alquilo inferior-C(O)-NH, alquilo inferior-C(O)-N(alquilo inferior), alquilo inferior-S(O)₂, NH₂-S(O)₂, N(H,alquilo inferior)-S(O)₂ o N(alquilo inferior)₂-S(O)₂, NH₂-C(O), N(H,alquilo inferior)-C(O), N(alquilo inferior)₂-C(O), COOH o alcoxi inferior-C(O), en los que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido por hidroxilo, NH₂, N(H,alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂;

R⁶ es un grupo arilo o heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1 - 4 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, alquilo inferior-C(O), alquilo inferior-C(O)-NH, alquilo inferior-C(O)-N(alquilo inferior), alquilo inferior-S(O)₂, NH₂-S(O)₂, N(H,alquilo inferior)-S(O)₂, N(alquilo inferior)₂-S(O)₂, NH₂-C(O), N(H,alquilo inferior)-C(O), N(alquilo inferior)₂-C(O), COOH, 1H-tetrazol-5-ilo, 5-oxo-4H-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-oxo-4H-[1,2,4]tiadiazol-3-ilo, 5-tioxo-4H-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 2-oxo-3H-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-ilo, SO₃H, 3-hidroxilo-isooxazol-5-ilo, 6-oxo-6H-piran-3-ilo, 6-oxo-6H-piran-2-ilo, 2-oxo-2H-piran-3-ilo, 2-oxo-2H-piran-4-ilo y P(O)(OCH₂CH₃)OH, en donde alquilo inferior está opcionalmente sustituido por COOH, hidroxilo, NH₂, N(H,alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂ y en donde fluor-alquilo inferior está opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, hidroxilo o hidroxilo-alquilo inferior;

R⁸ y R⁹ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior;

30 R¹⁰ es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, alquilo inferior-C(O), alquilo inferior-S(O)₂, alcoxi inferior-C(O), (alquilo inferior)NH-C(O), o (alquilo inferior)₂N-C(O);

R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, hidroxilo-alquilo inferior, arilo, COOH, C(O)O-alquilo inferior o ciano;

35 y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere además a un proceso para la obtención de los compuestos anteriores, a los preparados farmacéuticos que contienen dichos compuestos así como al uso de estos compuestos para la fabricación de preparados farmacéuticos.

Los niveles elevados de ácidos grasos libres (FFA) conducen a una β -oxidación mitocondrial en el hígado, que es crucial para efectuar una gluconeogénesis eficiente. La oxidación mitocondrial de los FFA de cadena larga requiere la intervención de dos palmitoiltransferasas dependientes de la carnitina (CPT) unidas a membrana. La CPT1, la enzima de la membrana mitocondrial externa, cataliza la formación de acilcarnitinas de cadena larga. Las isoformas de la CPT1 del hígado (L-CPT1) y del músculo (M-CPT1) están codificadas por dos genes diferentes y se inhiben con la malonil-CoA. El dominio N-ter de la L-CPT1 confiere su baja sensibilidad a la malonil-CoA. La CPT2, la enzima de la membrana mitocondrial interna, reconvierte a las acilcarnitinas de cadena larga en acil-CoA-ésteres de cadena larga. Después, los acil-CoA de cadena larga se β -oxidan a acetil-CoA, que activa a la piruvato-carboxilasa y la gluconeogénesis. Con arreglo al mecanismo de acción recién descrito, las sustancias farmacéuticamente activas que inhiben la L-CPT1 reducen la β -oxidación en el hígado, por consiguiente, inhiben la gluconeogénesis y, de este modo, contrarrestan la hiperglucemia.

N.M. Broadway et al. en FEBS letters 1995, 371, 137-139 mencionan la inhibición de carnitina aciltransferasas hepáticas microsomales mediante ciertos derivados de sulfonilurea.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que inhiben la actividad de la palmitoil-transferasa de carnitina del hígado 1 (L-CPT1). Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse como agentes farmacéuticamente activos, que son útiles para la prevención y/o tratamiento de enfermedades moduladas por inhibidores de L-CPT1, en particular enfermedades relacionadas con la hiperglucemia y/o trastornos de tolerancia de la glucosa. Tales enfermedades incluyen p.ej. la diabetes y patologías asociadas, diabetes mellitus no dependiente de la insulina (también llamada diabetes de tipo II), obesidad, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad del hígado graso, aterosclerosis, fallo cardíaco congestivo y fallo renal.

A menos que se indique lo contrario se establecen las definiciones siguientes para ilustrar y definir el significado y el alcance de los diversos términos empleados para describir la presente invención.

En esta descripción, el término "inferior" se emplea para indicar un grupo que contiene de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, siendo preferidos el flúor, cloro y bromo.

El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un resto hidrocarburo alifático saturado, de cadena lineal o ramificada, de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, con mayor preferencia de uno a diez átomos de carbono. Los grupos alquilo inferior descritos a continuación son también grupos alquilo preferidos. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por hidroxilo, NH_2 , $\text{N}(\text{H}, \text{alquilo inferior})$, $\text{N}(\text{alquilo inferior})_2$ o COOH . A menos que se indique explícitamente lo contrario, son preferidos los grupos alquilo sin sustituir.

El término "alquilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un resto alquilo monovalente, de cadena lineal o ramificada, de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ilustra también con resto del tipo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por hidroxilo, NH_2 , $\text{N}(\text{H}, \text{alquilo inferior})$, $\text{N}(\text{alquilo inferior})_2$ o COOH . A menos que se indique explícitamente lo contrario, son preferidos los grupos alquilo sin sustituir. El término "carboxi-alquilo inferior" indica un resto alquilo inferior que se ha sustituido por COOH . El término "hidroxialquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo inferior que está sustituido con hidroxilo.

El término "cicloalquilo" significa un resto carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono, con preferencia de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "fluor-alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo inferior que están mono- o multisustituidos por flúor. Son ejemplos de grupos fluor-alquilo inferior el CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CF_3CH_2 , $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$ y $\text{CF}_2\text{H}-\text{CF}_2$.

El término "alcoxi" se refiere al grupo $\text{R}'-\text{O}-$, en el que R' es un alquilo. El término "alcoxi inferior" se refiere al grupo $\text{R}'-\text{O}-$, en el que R' es un alquilo inferior.

El término "fluor-alcoxi inferior" se refiere al grupo $\text{R}''-\text{O}-$, en el que R'' es fluor-alquilo inferior. Son ejemplos de fluor-alcoxi inferior el CFH_2-O , $\text{CF}_2\text{H}-\text{O}$, CF_3-O , $\text{CF}_3\text{CH}_2-\text{O}$, $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2-\text{O}$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}-\text{O}$ y $\text{CF}_2\text{H}-\text{CF}_2-\text{O}$.

El término "isósteros ácidos" indica grupos que tienen características estéricas y electrónicas similares a un ácido carboxílico o que son conocidos en la técnica por imitar el ordenamiento espacial y las propiedades electrónicas de un ácido carboxílico. Son ejemplos de isósteros ácidos el 1H-tetrazol-5-ilo, la 4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il-5-ona, la 4H-[1,2,4]tiadiazol-3-il-5-ona, la 4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il-5-tiona, el 3H-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il-2-óxido, el SO_3H , el 3-hidroxi-isooxazol, la 3-hidroxi-piran-4-ona o el $\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)\text{OH}$.

El término "arilo", solo o en combinación, indica un resto fenilo o naftilo, con preferencia el grupo fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido por de 1 a 5 sustituyentes, con preferencia de 1 a 3, elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, amino, NO_2 , alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi

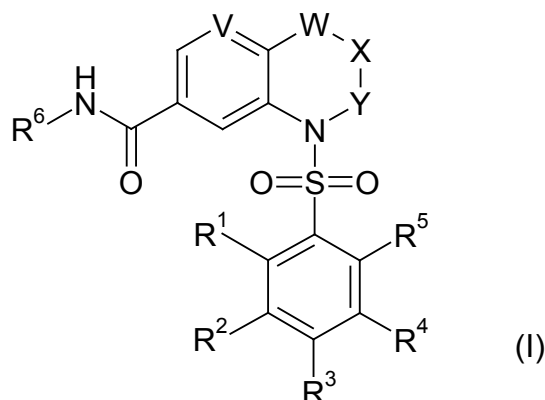
inferior, carboxi, carboxi-alquilo inferior, $H_2NC(O)$, $(H,alquilo\ inferior)NC(O)$, $(alquilo\ inferior)_2NC(O)$, fluor-alquilo inferior, alquilo inferior- SO_2 , alquilo inferior- SO_2O , alquilo inferior- SO_2-NH , alquilo inferior- $SO_2-N(alquilo\ inferior)$, H_2NSO_2 , $(H,alquilo\ inferior)NSO_2$, $(alquilo\ inferior)_2NSO_2$, ciano, heteroarilo, cicloalquilo, fenilo y feniloxi. Entre los sustituyentes recién mencionados son preferidos el halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior y fluor-alcoxi inferior. Además, los grupos arilo pueden estar sustituidos del modo que se indica seguidamente en la descripción.

El término "heteroarilo" indica un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 eslabones o bien un anillo bicíclico de 9 ó 10 eslabones, que puede contener 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, por ejemplo el furilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo y quinolinilo. Los grupos heteroarilo preferidos son el piridinilo, pirazolilo y el tiazolilo, más preferidos son el piridinilo y el tiazolilo. Un grupo heteroarilo puede tener un modelo de sustitución similar al que se ha descrito anteriormente con ocasión del término "arilo". Además, los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con preferencia del modo que se indica a continuación en la descripción.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de dichas sales las sales alcalinas, alcalinotérreas y amónicas, p.ej. la sal de sodio, de potasio, de calcio y de trimetilamonio. El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica este tipo de sales.

El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca a los derivados de los compuestos de la fórmula (I), en los que un grupo carboxi se ha convertido en un grupo éster. Son ejemplos de ésteres idóneos los ésteres de alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, mono- o di-alquilo inferior-amino-alquilo inferior, morfolino-alquilo inferior, pirrolidino-alquilo inferior, piperidino-alquilo inferior, piperazino-alquilo inferior, alquilo inferior-piperazino-alquilo inferior y aralquilo. Son ésteres preferidos los ésteres de metilo, etilo, propilo, butilo y bencilo. El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca además a los compuestos de la fórmula (I), en la que los grupos hidroxil se han convertido en los correspondientes grupos éster por reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como el ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos.

La presente invención se refiere en concreto a los compuestos de la fórmula (I)



en la que

V es N o $-C(R^7)-$;

W es un enlace sencillo o $-C(R^8R^9)-$;

X es O, S, SO, SO_2 o $N(R^{10})$;

Y es $-C(R^{11}R^{12})-$, $-C(R^{11}R^{12})C(R^{13}R^{14})-$, $-C(R^{11}R^{12})C(R^{13}R^{14})C(R^{15}R^{16})-$, $-C(R^{11}R^{12})C(R^{13}R^{14})C(R^{15}R^{16})C(R^{17}R^{18})-$ o $-C(R^{11})=C(R^{12})-$;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxil, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, alquilo inferior- $C(O)$, alquilo inferior- $C(O)-NH$, alquilo inferior- $C(O)-N(alquilo\ inferior)$, alquilo inferior- $S(O)_2$, $NH_2-S(O)_2$, $N(H,alquilo\ inferior)-S(O)_2$ o $N(alquilo\ inferior)_2-S(O)_2$, $NH_2-C(O)$, $N(H,alquilo\ inferior)-C(O)$, $N(alquilo\ inferior)_2-C(O)$, $COOH$ o alcoxi inferior- $C(O)$, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por hidroxil, NH_2 , $N(H,alquilo\ inferior)$ o $N(alquilo\ inferior)_2$;

R^6 es un grupo arilo o heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1 - 4 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxil, ciano, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior,

5 alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, alquilo inferior-C(O), alquilo inferior-C(O)-NH, alquilo inferior-C(O)-N(alquilo inferior), alquilo inferior-S(O)₂, NH₂-S(O)₂, N(H,alquilo inferior)-S(O)₂, N(alquilo inferior)₂-S(O)₂, NH₂-C(O), N(H,alquilo inferior)-C(O), N(alquilo inferior)₂-C(O), alcoxi inferior-C(O), COOH, 1H-tetrazol-5-ilo, 5-oxo-4H-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-oxo-4H-[1,2,4]tiadiazol-3-ilo, 5-tioxo-4H-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 2-oxo-3H-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-ilo, SO₃H, 3-hidroxi-isooxazol-5-ilo, 6-oxo-6H-piran-3-ilo, 6-oxo-6H-piran-2-ilo, 2-oxo-2H-piran-3-ilo, 2-oxo-2H-piran-4-ilo y P(O)(OCH₂CH₃)OH, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por COOH, hidroxilo, NH₂, N(H,alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂ y dicho fluor-alquilo inferior está opcionalmente sustituido por hidroxilo;

10 R⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, hidroxilo o hidroxilo-alquilo inferior;

R⁸ y R⁹ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, alquilo inferior-C(O), alquilo inferior-S(O)₂, alcoxi inferior-C(O), (alquilo inferior)NH-C(O), o (alquilo inferior)₂N-C(O);

15 R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, hidroxilo-alquilo inferior, arilo, COOH, C(O)O-alquilo inferior o ciano;

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

20 Los compuestos de la fórmula (I) son preferidos a título individual, sus sales fisiológicamente aceptables son preferidas a título individual y sus ésteres farmacéuticamente aceptables son preferidos a título individual, siendo especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de C o S asimétricos y, por ello, existir en forma de mezcla de enantiómeros, mezcla de estereoisómeros o en forma de compuestos ópticamente puros.

25 Los compuestos preferidos de la fórmula (I) ya definida antes, son aquellos, en los que R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, hidroxilo-alquilo inferior, arilo o ciano.

Entre los compuestos descritos anteriormente, son preferidos a título individual aquellos, en los que V es N y son preferidos a título individual aquellos, en los que V es -C(R⁷)-. Son especialmente preferidos los compuestos, en los que V es -C(R⁷)- y R⁷ tiene el significado definido anteriormente. W es con preferencia un enlace sencillo.

30 Una forma preferida de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos tal como se han descrito antes, en los que X es O, S, SO₂ o N(R¹⁰) y R¹⁰ tiene el significado definido antes. Son preferidos a título individual los compuestos, en los que X es O, son preferidos a título individual los compuestos, en los que X es S, son preferidos a título individual los compuestos, en los que X es SO, son preferidos a título individual los compuestos, en los que X es SO₂ y son preferidos a título individual los compuestos, en los que X es N(R¹⁰) y R¹⁰ tiene el significado definido antes.

35 Otros compuestos preferidos según la presente invención son aquellos, en los que Y es -C(R¹¹R¹²)- o -C(R¹¹R¹²)C(R¹³R¹⁴)-, y R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ tienen los significados definidos anteriormente.

40 Son preferidos además aquellos compuestos, en los que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior o NH₂-C(O). Con preferencia, por lo menos 2 de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, con mayor preferencia por lo menos 3 y con preferencia especial por lo menos 4. Con preferencia, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno o alcoxi inferior. R¹ es con preferencia alcoxi inferior, R¹ es con mayor preferencia metoxi. Es preferido que R², R³ y R⁵ sean hidrógeno. Es preferido además que R⁴ sea halógeno, más preferido que R⁴ sea cloro.

45 Otra forma preferida de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) ya definida antes, en la que R⁶ es un grupo arilo o heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1 - 4 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, alcoxi inferior, COOH, 1H-tetrazol-5-ilo y 5-oxo-4H-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo. R⁶ es con preferencia un grupo arilo o heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1 - 4 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, alcoxi inferior, COOH, 1H-tetrazol-5-ilo y 5-oxo-4H-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo. R⁶ es con mayor preferencia un grupo fenilo, piridinilo, pirazolilo o tiazolilo, dicho grupo está
50 opcionalmente sustituido por 1 - 2 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, alcoxi inferior, COOH, 1H-tetrazol-5-ilo y 5-oxo-4H-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo. R⁶ es con mayor preferencia un grupo fenilo, piridinilo o tiazolilo, dicho grupo está
55 opcionalmente sustituido por 1 - 2 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, carboxi-

alquilo inferior y COOH, con mayor preferencia halógeno y COOH. R⁶ es con preferencia especial 4-carboxi-fenilo, 3-fluor-4-carboxi-fenilo, 3-cloro-4-carboxi-fenilo, 2-carboxi-piridin-5-ilo, 4-carboxi-metil-fenilo, 4-carboxi-metil-tiazol-2-ilo o 2-carboxi-metil-tiazol-4-ilo.

5 Otros compuestos preferidos de la presente invención son aquellos, en los que R⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o fluor-alcoxi inferior. R⁷ es con preferencia hidrógeno o halógeno. R⁷ es con preferencia especial hidrógeno o fluor. Es preferido además que R⁸ y R⁹ sean hidrógeno. Es preferido también que R¹⁰ sea hidrógeno.

10 Otros compuestos preferidos según la presente invención son aquellos, en los que R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ con independencia entre sí son hidrógeno o fenilo. Con mayor preferencia R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ son hidrógeno. Es preferido además que R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ sean hidrógeno, COOH o C(O)O-alquilo inferior. Con preferencia, no más de uno de R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ es fenilo, COOH o C(O)O-alquilo inferior.

15 En particular, los compuestos preferidos son los compuestos de la fórmula (I) descritos en los ejemplos como compuestos individuales así como sus sales farmacéuticamente aceptables y sus ésteres farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) son los elegidos entre el grupo formado por:

ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico,
 ácido 2-cloro-4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 20 ácido 5-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-piridina-2-carboxílico,
 ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-metoxi-benzoico,
 ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-metil-benzoico,
 25 ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-3-metil-benzoico,
 ácido 2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-carboxílico,
 [4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico,
 30 [4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico,
 ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 5-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina-6-carbonil]-amino]-piridina-2-carboxílico,
 ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico,
 35 ácido 4-[[4-(3-fluor-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[4-(2,5-difluor-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[4-(5-fluor-2-metil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[4-(3-difluorometoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 40 ácido 4-[[4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[4-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 2-fluor-4-[[4-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico,
 ácido 2-fluor-4-[[4-(3-fluor-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 45 ácido 4-[[4-(2,5-difluor-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico,
 ácido 2-fluor-4-[[4-(5-fluor-2-metil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[4-(3-difluorometoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico,
 ácido 4-[[4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico,
 ácido 4-[[4-(3-carbamoil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico,
 50 ácido 6-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-nicotínico,
 ácido 2-cloro-4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico,
 fenilamida del ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico,
 55 piridin-3-ilamida del ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico,
 ácido 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2-fenil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[9-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 2-cloro-4-[[9-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-carbonil]-amino]-benzoico,
 60 ácido 4-[[6-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[b][1,4]oxazocina-8-carbonil]-amino]-benzoico,

- ácido 2-cloro-4-{{6-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[b][1,4]oxazocina-8-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 4-{{3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-trifluorometil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 5 ácido 4-{{3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metoxi-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 4-{{3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluor-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino}-benzoico,
 10 ácido 2-cloro-4-{{3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluor-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 4-{{3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluor-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino}-2-fluor-benzoico,
 ácido 4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 2-cloro-4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 15 ácido 4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-2-fluor-benzoico,
 ácido 4-{{7-cloro-3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 4-{{8-cloro-4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 20 ácido 4-{{3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 (4-fluor-fenil)-amida del ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico,
 ácido 4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 4-{{1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,5-diaza-naftaleno-7-carbonil]-amino}-benzoico,
 25 fenilamida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,5-diaza-naftaleno-7-carboxílico,
 fenilamida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico,
 ácido (2-{{3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,
 ácido (3-{{3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino}-fenil)-acético,
 30 ácido (4-{{3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino}-fenil)-acético,
 ácido (2-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,
 ácido (4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético,
 35 ácido (2-{{3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluor-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,
 ácido (4-{{3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluor-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino}-fenil)-acético,
 ácido (2-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,
 40 ácido (4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético,
 ácido (2-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,
 ácido (4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético,
 45 ácido 4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 fenilamida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico,
 ácido 3-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 4-{{1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazina-7-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido (2-{{1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazina-7-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético y
 50 ácido (4-{{1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazina-7-carbonil]-amino}-fenil)-acético y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

Son compuestos especialmente preferidos de la fórmula (I) los elegidos entre el grupo formado por:

- ácido 4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-2-fluor-benzoico,
 55 ácido 2-cloro-4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 5-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-piridina-2-carboxílico,
 ácido 4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 2-cloro-4-{{3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino}-benzoico,
 60 ácido 4-{{3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino}-2-fluor-benzoico,
 ácido 4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido (2-{{3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético,
 ácido (4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-fenil)-acético,
 ácido (2-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético

y

ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

5 Otros compuestos preferidos de la fórmula (I) son los elegidos entre el grupo formado por:

ácido 2-cloro-5-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
ácido (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético,

10 ácido (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acético,

ácido (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético,

ácido (4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-fenil)-acético,

15 ácido (2-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético,

ácido (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acético,

ácido (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-5-il)-acético,

20 ácido 2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-5-carboxílico,

ácido (3-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acético,

ácido 3-(4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-propiónico,

25 ácido (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-5-metil-tiazol-4-il)-acético,

ácido (3-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-pirazol-1-il)-acético,

ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-ciano-benzoico,

30 ácido 2-fluor-4-[[4-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,

ácido (2-[[4-(tolueno-3-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético,

ácido (2-[[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético,

ácido 2-[[4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético,

35 ácido (3-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-pirazol-1-il)-acético,

ácido 4-[[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,

ácido 4-[[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,

ácido 4-[[4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,

40 ácido 4-[[4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,

ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,

ácido (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acético,

45 ácido (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acético,

ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico,

ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico,

ácido 2-cloro-4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,

50 ácido 2-cloro-4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,

4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-fenilcarbamoil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxilato de etilo,

ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-fenilcarbamoil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxílico,

4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-(2-fluor-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxilato de

55 etilo,

ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-(2-fluor-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxílico,

4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-(3-fluor-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxilato de

etilo,

ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-(3-fluor-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxílico,

60 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-(4-fluor-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxilato de

etilo y

ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-(4-fluor-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxílico

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

Otros compuestos especialmente preferidos de la fórmula (I) son los elegidos entre el grupo formado por:

ácido (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonyl)-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético y

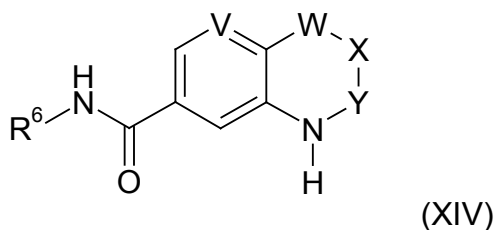
5 ácido (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonyl)-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acético y

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

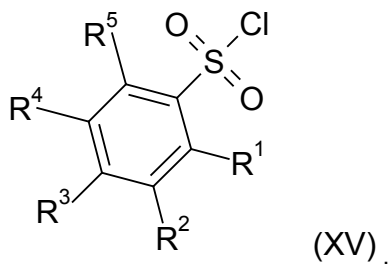
Como puede apreciarse, los compuestos de la fórmula general (I) de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para dar lugar a derivados que son capaces de convertirse de nuevo "in vivo" en el compuesto original.

10 La invención se refiere a un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula (I) ya definida antes, dicho proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XIV)



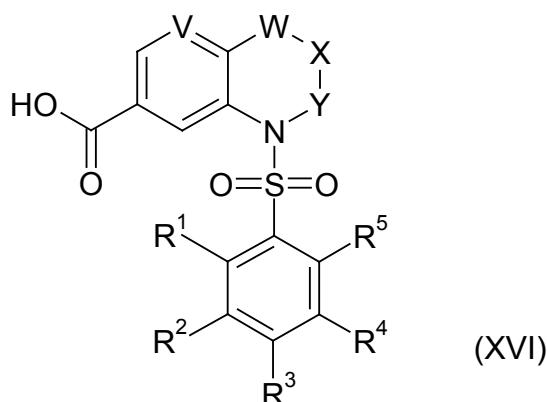
con un compuesto de la fórmula (XV)



15

o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XVI)



con un compuesto R⁶-NH₂,

20 en las que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, V, W, X e Y tienen los significados definidos anteriormente.

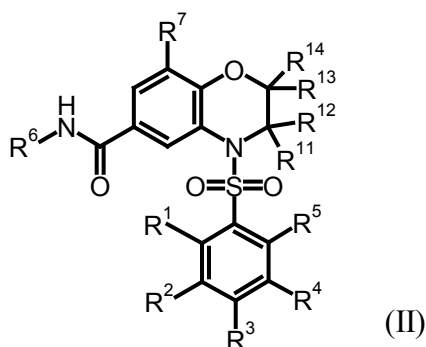
La reacción de un compuesto de la fórmula (XIV) con un compuesto de la fórmula (XV) puede llevarse a cabo en condiciones que los expertos en química orgánica conocen bien. Tales reacciones de un compuesto de la fórmula (XIV) pueden efectuarse de modo conveniente por ejemplo mezclando un compuesto de la fórmula (XIV) con un

compuesto de la fórmula (XV) en disolventes anhidros p.ej. diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno y mezclas de los mismos, a temperaturas apropiadas entre 0°C y 110°C, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina, diisopropiletilamina o piridina.

5 La reacción de un compuesto de la fórmula (XVI) con un compuesto R^6-NH_2 puede llevarse a cabo en condiciones que los expertos en la materia conocen bien. Tales reacciones se realizan de modo conveniente por ejemplo mezclando un compuesto de la fórmula (XVI) con un compuesto R^6-NH_2 en disolventes apróticos, por ejemplo el
 10 diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0°C y 60°C, en presencia o ausencia de una base, por ejemplo la trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, y un agente de condensación. Los agentes de condensación apropiados pueden ser por ejemplo el tetrafluorborato de O-(7-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-
 15 tetrametiluronio (HATU), la N,N'-diclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, el hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, el hexafluorofosfato de bromo-trispirrolidino-fosfonio o otros bien conocidos de la expertos en química orgánica. Como alternativa, tales reacciones pueden llevarse a cabo en dos pasos que implican en primer lugar la formación del derivado haluro de acilo del compuesto de la fórmula (XVI) y después la reacción de condensación con una amina R^6-NH_2 en presencia de una base. Los reactivos típicos que se emplean para la formación del cloruro de acilo son el cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo o cloruro de cianurilo, y la reacción se realiza en general en ausencia de
 20 un disolvente o en presencia de disolvente aprótico del tipo diclorometano, tolueno o acetona. Puede añadirse opcionalmente una base, por ejemplo piridina, trietilamina, diisopropil-etil-amina o N-metil-morfolina. El cloruro de acilo obtenido puede aislarse o hacerse reaccionar con una amina apropiada R^6-NH_2 en un disolvente aprótico, por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano o acetona, en presencia de una base. Las bases típicas son la trietilamina, 4-metilmorfolina, piridina, diisopropil-etil-amina o dimetilaminopiridina o mezclas de las mismas.

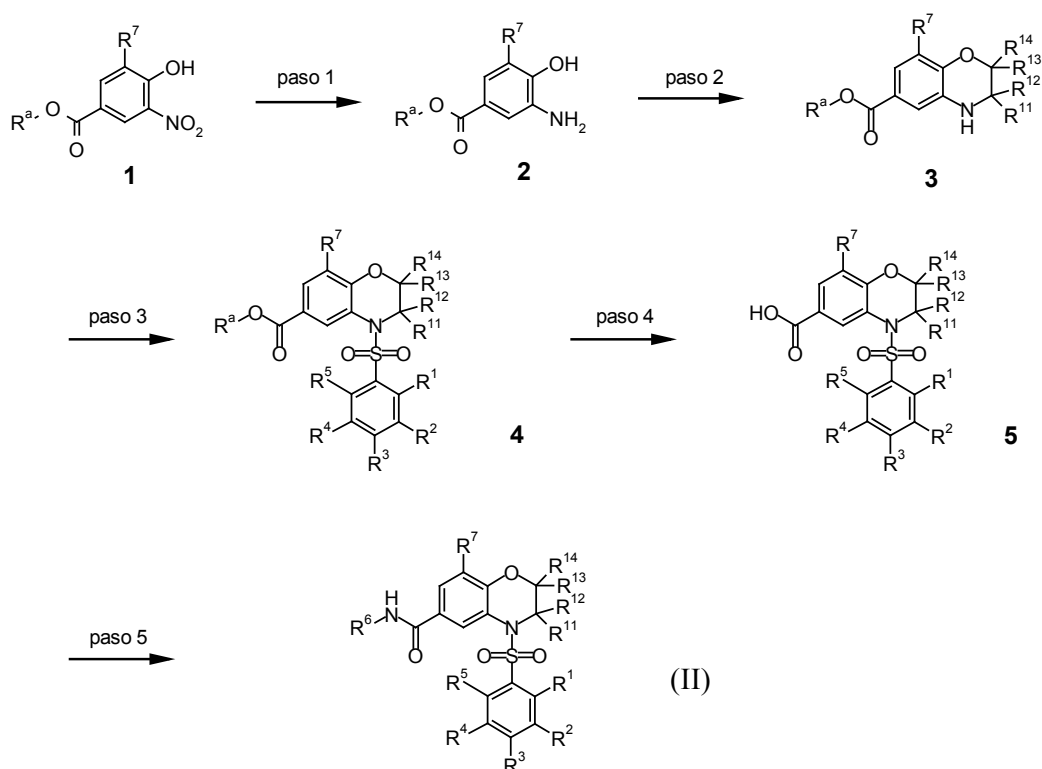
Los compuestos de las fórmulas (I), (XIV), (XV), (XVI) y R^6-NH_2 pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica o descritos a continuación o de modo similar a los mismos. A menos que se indique lo contrario, R^1 , R^2 , R^3 ,
 25 R^4 , R^5 , R^6 , V, W, X e Y tienen los significados definidos anteriormente.

Los compuestos de la fórmula I, en la que V es $C-R^7$, W es un enlace sencillo, X es O e Y es $-C(R^{11}R^{12})C(R^{13}R^{14})-$ forman parte de la presente invención y pueden representarse mediante la fórmula II:



Los compuestos de la fórmula general II pueden obtenerse con arreglo al siguiente esquema general 1.

Esquema 1

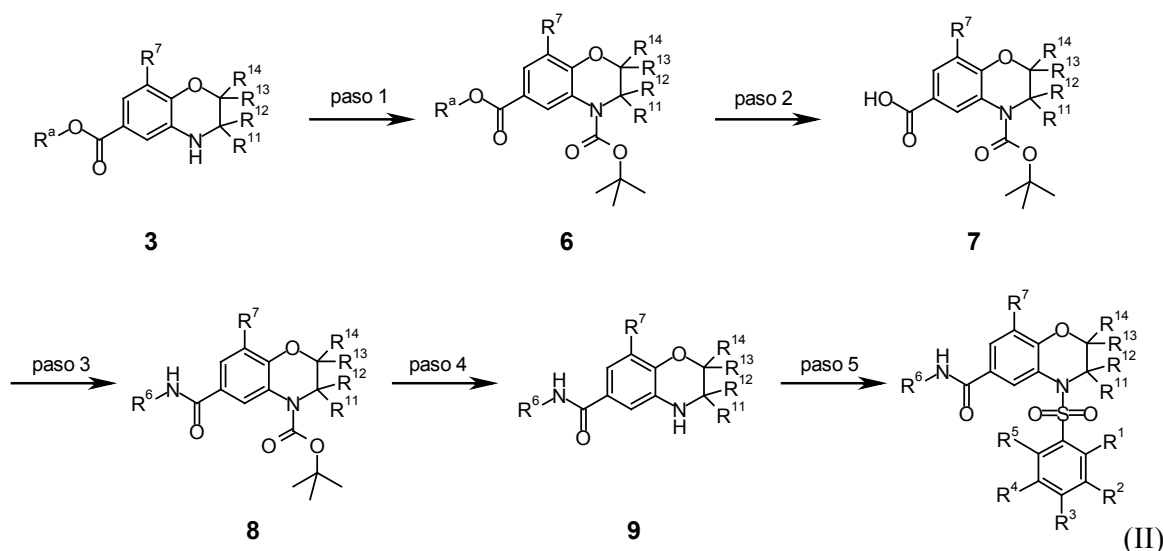


- En el paso 1 del esquema 1 se convierte un 4-hidroxi-3-nitro-benzoato de alquilo 1 (R^a = alquilo inferior, p.ej. metilo o etilo) en la correspondiente amina 2 aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia, p.ej. la reducción del grupo nitro. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en disolventes, tales como etanol, metanol, agua, con una presión de hidrógeno de 1 a 50 bar y a una temperaturas entre 0°C y 100°C, con catalizadores del tipo paladio, platino u óxido de platino. Como alternativa, la reacción puede llevarse a cabo utilizando metales reductores, tales como por ejemplo estaño o cloruro de estaño, en presencia de ácidos inorgánicos concentrados, por ejemplo ácido clorhídrico o sulfúrico, o con níquel Raney.
- En el paso 2 del esquema 1 se convierte el aminofenol 2 en la correspondiente 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina 3 aplicando métodos bien conocidos de los expertos en química orgánica, p.ej. doble sustitución nucleófila con un derivado de 1,2-dibromoetano o 1,2-bis(alquil-/aril-sulfonilo)-etano oportunamente sustituido. La reacción se realiza por ejemplo en un disolvente aprótico del tipo dimetilformamida, acetona, tetrahidrofurano, en presencia de una base por ejemplo carbonato potásico, carbonato sódico o carbonato de cesio, a temperaturas entre 0°C y 100°C.
- En el paso 3 del esquema 1 se convierte el compuesto obtenido de la fórmula general 3 en el análogo de sulfonamida de la fórmula general 4, aplicando métodos que los expertos en la materia conocen bien, p.ej. sulfonilación de aminas con cloruros de sulfonilo. La reacción se realiza por ejemplo en disolventes del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno, piridina, trietilamina o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0°C y 110°C.
- En el paso 4 del esquema 1 se convierte el 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxilato de alquilo 4 en el correspondiente ácido carboxílico de la fórmula 5, aplicando métodos que los expertos en la materia conocen bien, p.ej. hidrólisis de ésteres mediadas por bases. La reacción se realiza por ejemplo en disolventes del tipo agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, a temperaturas entre -20°C y 120°C. Los reactivos típicos son el hidróxido de litio acuoso o anhidro, hidróxido de litio monohidratado, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico y carbonato potásico.
- En el paso 5 del esquema 1 se convierte el derivado ácido carboxílico de la fórmula 5 por reacción con la amina R^6 -NH₂ apropiada en la correspondiente amida de la fórmula general II, aplicando métodos que los expertos en la materia conocen bien p.ej. formación de amida aplicando un agente de condensación. La reacción se realiza por ejemplo en disolventes apróticos del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0°C y 80°C, en presencia o ausencia de una base, por ejemplo la

trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina, y/o 4-(dimetilamino)piridina. Los agentes de condensación típicos que se emplean son la N,N'-diciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, el hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio. Como alternativa, dicha reacción puede efectuarse en dos pasos que incluyen en primer lugar la formación del derivado haluro de acilo de 4 y la posterior reacción de condensación con una amina apropiada, en presencia de una base. Los reactivos típicos empleados para la formación del cloruro de acilo son el cloruro de tionilo, el pentacloruro de fósforo, el cloruro de oxalilo o el cloruro de cianurilo, y la reacción se lleva a cabo en general en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente aprótico del tipo diclorometano, tolueno o acetona. Puede añadirse opcionalmente una base, por ejemplo piridina, trietilamina, diisopropiletilamina o 4-metilmorfolina. El cloruro de acilo obtenido puede aislarse o hacerse reaccionar con una amina R⁶-NH₂ en un disolvente aprótico, por ejemplo diclorometano, tetrahydrofurano o acetona, en presencia de una base. Las bases típicas son la trietilamina, la 4-metilmorfolina, la piridina, la diisopropiletilamina, la 4-(dimetilamino)piridina o mezclas de los mismos.

Como alternativa, los compuestos de la fórmula general II pueden obtenerse del modo ilustrado en el esquema general 2.

Esquema 2



En el paso 1 del esquema 2 se convierte el 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxilato de alquilo 3 en el correspondiente carbamato de tert-butilo de la fórmula 6, aplicando métodos que los expertos en la materia conocen bien, p.ej. la protección del carbamato de tert-butilo en condiciones básicas. La reacción se realiza por ejemplo en disolventes apróticos del tipo acetona, acetonitrilo, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dioxano o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 20°C y 100°C. Las bases típicas que se emplean son hidruro sódico, hidruro potásico, metóxido sódico, tert-butóxido potásico, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina o carbonato potásico.

En el paso 2 del esquema 2 se convierte el compuesto obtenido de la fórmula 6 en el correspondiente ácido carboxílico de la fórmula 7, de modo similar al esquema 1, paso 4.

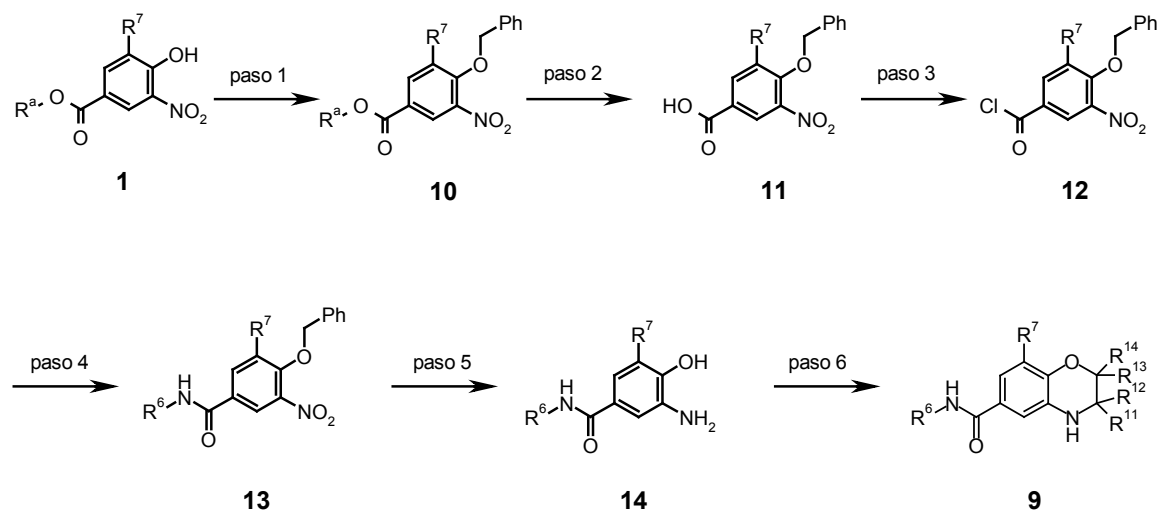
En el paso 3 del esquema 2 se convierte el derivado ácido carboxílico de la fórmula 7 por reacción con una amina R⁶-NH₂ apropiada en la correspondiente amida 8, de modo similar al esquema 1, paso 5.

En el paso 4 del esquema 2 se elimina el grupo carbamato de tert-butilo para obtener un compuesto de la fórmula 9, aplicando métodos que los expertos en la materia conocen bien, p.ej. desprotección del carbamato de tert-butilo mediada por un ácido. Esto se realiza por ejemplo con o sin disolventes del tipo diclorometano, dioxano y tetrahydrofurano o mezclas de los mismos a temperaturas entre 0°C y 60°C. Los ácidos empleados son por ejemplo el cloruro de hidrógeno, ácido clorhídrico concentrado y ácido trifluoroacético.

En el paso 5 del esquema 2 se convierten los compuestos obtenidos de la fórmula general 9 en sus correspondientes sulfonamidas de la fórmula general II, de modo similar al descrito en el esquema 1, paso 5.

Los compuestos intermedios de la fórmula general 9 pueden obtenerse del modo que se ilustra en el esquema general 3.

Esquema 3



En el paso 1 del esquema 3 se protege el nitrofenol de la fórmula general 1 con un grupo bencílico, con arreglo a métodos que los expertos en la materia conocen bien, p.ej. la alquilación del fenol. La reacción se realiza por ejemplo en un disolvente aprótico del tipo tetrahidrofurano, dimetilformamida o acetona, a temperaturas entre -20°C y 120°C, utilizando el bromuro de bencilo o el cloruro de bencilo. Las bases típicas que se emplean son el tert-butoxido potásico, carbonato potásico, hidruro sódico o similares.

En el paso 2 del esquema 3 se convierte el éster 10 en el correspondiente ácido carboxílico 11, de modo similar al esquema 1, paso 4.

En el paso 3 del esquema 3 se convierte el ácido obtenido de la fórmula general 11 en el correspondiente cloruro de acilo 12 aplicando métodos que los expertos en la materia conocen bien. Los reactivos típicos que se emplean para la formación del cloruro de acilo son el cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo o cloruro de cianurilo, y la reacción se efectúa en general en ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente aprótico del tipo diclorometano, tolueno, dimetilformamida, acetona o mezclas de los mismos. Opcionalmente puede añadirse una base, por ejemplo piridina, trietilamina, diisopropiletilamina o N-metil-morfolina.

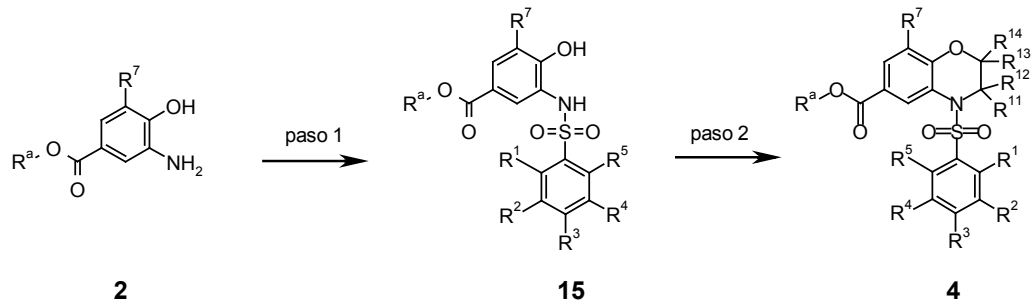
En el paso 4 del esquema 3 se condensa el cloruro de acilo 12 con una amina apropiada R^6-NH_2 para formar la amida correspondiente 13. La reacción se realiza por ejemplo en un disolvente aprótico, del tipo diclorometano, tetrahidrofurano o acetona, en presencia de una base. Las bases típicas son la trietilamina, la 4-metilmorfolina, la piridina, la diisopropiletilamina, la dimetilaminopiridina o mezclas de los mismos.

En el paso 5 del esquema 3 se elimina el grupo bencilo del compuesto obtenido 13 y al mismo tiempo se reduce el grupo nitro para obtener el correspondiente aminofenol 14 aplicando métodos que los expertos en la materia conocen bien, p.ej. la desbenzilación reductora y la reducción del grupo nitro. La reacción se realiza por ejemplo en un disolvente del tipo metanol, etanol, diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida, agua o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 20°C y 60°C, con una presión de hidrógeno entre 1 y 50 bar. Los catalizadores típicos que se emplean son paladio, platino, óxido de platino o similares.

En el paso 6 del esquema 3 se convierte el aminofenol obtenido de la fórmula general 14 en la correspondiente 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina 9, de modo similar al esquema 1, paso 2.

Los compuestos intermedios de la fórmula general 4 pueden obtenerse del modo que se ilustra en el esquema general 4.

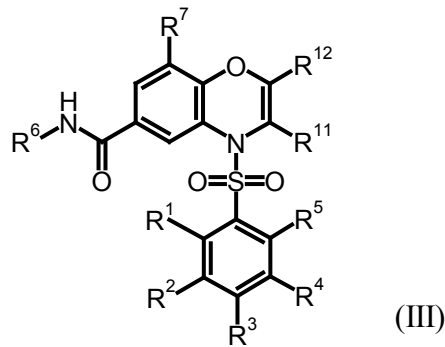
Esquema 4



En el paso 1 del esquema 4 se convierte el 3-amino-4-hidroxi benzoato 2 en la sulfonamida de la fórmula general 15, de modo similar al esquema 1, paso 3.

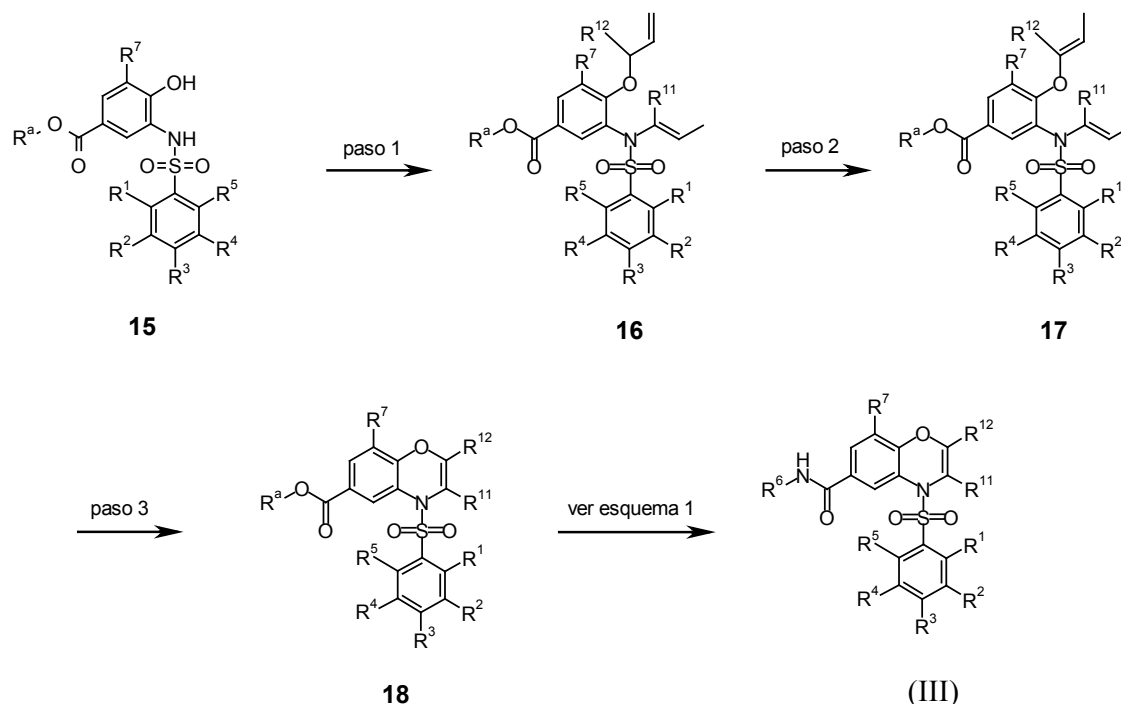
- 5 En el paso 2 del esquema 4 se cicla el compuesto 15 con un reactivo 1,2-dibromoetano oportunamente sustituido para obtener el compuesto 4, de modo similar al esquema 1, paso 2.

Los compuestos de la fórmula I, en la que V es C-R⁷, W es un enlace sencillo, X es O e Y = -C(R¹¹)=C(R¹²)- forman parte de la presente invención y pueden representarse mediante la fórmula III:



- 10 Compuestos de la fórmula general III pueden obtenerse con arreglo al siguiente esquema general 5.

Esquema 5



En el paso 1 del esquema 5 se transforma el compuesto 15 en el derivado dialilo 16, aplicando métodos que los expertos en química orgánica conocen bien. Por ejemplo, la reacción se realiza con un derivado haluro de alilo, en un disolvente del tipo acetona, acetonitrilo, o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base, p.ej. carbonato sódico, carbonato potásico o hidruro sódico, a temperaturas entre 20°C y 100°C. Como alternativa, el compuesto 16 se obtiene a partir del compuesto 15 mediante una reacción de Mitsunobu utilizando un derivado alcohol alílico, una fosfina, p.ej. trifenilfosfina, un azodicarboxilato, p.ej. azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo, en un disolvente del tipo diclorometano, tolueno o tetrahidrofurano y a temperaturas entre 0°C y 40°C.

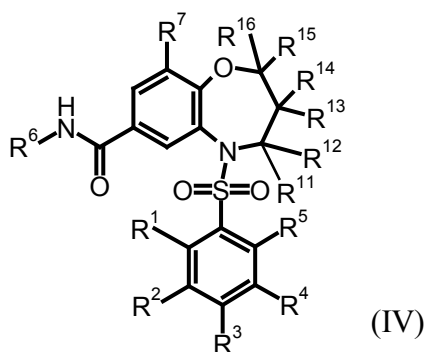
En el paso 2 del esquema 5 se convierte el compuesto bis-alilo 16 en el compuesto 17 en presencia de un catalizador idóneo para la isomerización de alquenos, p.ej. el carbonilclorohidrotris(trifenilfosfina)rutenio. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo el tolueno o el xileno, a temperaturas entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente.

En el paso 3 del esquema 5 se transforma el compuesto 17 en el derivado benzo[1,4]oxazina 18 por una reacción de metátesis con cierre de anillo, en presencia de un catalizador idóneo. En la bibliografía técnica se conocen varios catalizadores capaces de promover esta reacción, p.ej. el bencilidenododiclorobis(triciclohexilfosfina)rutenio o el dicloro(1,3-dimesitil-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno)(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo el tolueno o el diclorometano, a temperaturas entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente.

La obtención de las benzo[1,4]oxazinas de la fórmula general III a partir del compuesto intermedio 18 se vale de la misma vía de síntesis que la descrita para la obtención de las 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinas de la fórmula general II a partir del compuesto intermedio 4 (esquema 1, pasos 4 y 5).

Los compuestos de la fórmula I, en la que V es C-R⁷, W es un enlace sencillo, X es O e Y =

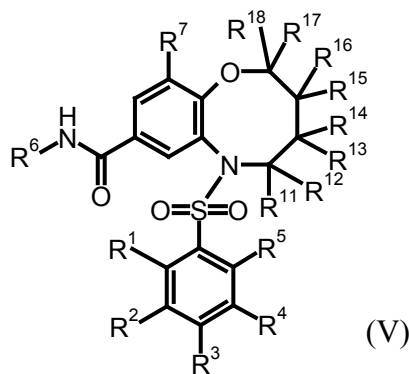
-C(R¹¹R¹²)C(R¹³R¹⁴)C(R¹⁵R¹⁶)- forman parte de la presente invención y pueden representarse mediante la fórmula IV:



Los compuestos de la fórmula general IV pueden obtenerse de modo similar al descrito para los compuestos de la fórmula general II (esquemas 1-4), pero reemplazando el derivado 1,2-dibromoetano en el paso de la ciclación por un derivado de 1,3-dibromopropano apropiadamente sustituido.

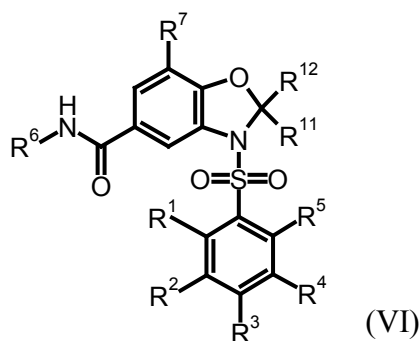
5 Los compuestos de la fórmula I, en la que V es $C-R^7$, W es un enlace sencillo, X es O e Y =

$-C(R^{11}R^{12})C(R^{13}R^{14})C(R^{15}R^{16})C(R^{17}R^{18})-$ son parte integrante de la presente invención y pueden representarse mediante la fórmula V:



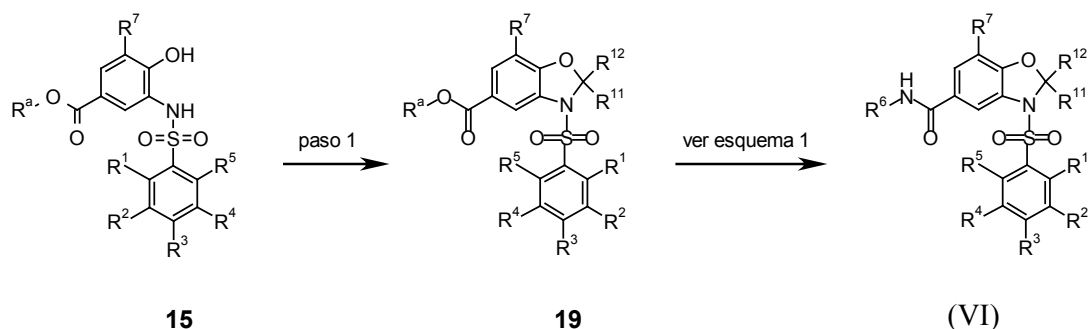
10 Los compuestos de la fórmula general V puede obtenerse de modo similar al descrito para los compuestos de la fórmula general II (esquemas 1-4), pero reemplazando el derivado de 1,2-dibromoetano en el paso de la ciclación paso por un derivado 1,4-dibromobutano oportunamente sustituido.

Los compuestos de la fórmula I, en la que V es $C-R^7$, W es un enlace sencillo, X es O e Y = $-C(R^{11}R^{12})-$ son parte integrante de la presente invención y pueden representarse mediante la fórmula VI:



15 Los compuestos de la fórmula general VI pueden sintetizarse con arreglo al esquema 6.

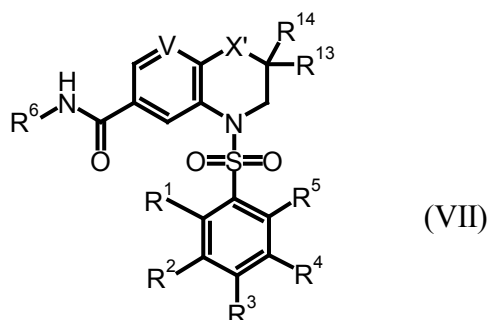
Esquema 6



En el paso 1 del esquema 6 se convierte el derivado N-(2-hidroxi-fenil)-bencenosulfonamida 15 en el N-fenilsulfonyl-2,3-dihidro-benzoxazol 19 aplicando métodos que los expertos en química orgánica conocen bien, p.ej. doble sustitución nucleófila o acetalización. Por ejemplo, se hace reaccionar el compuesto 15 con dibromometano en presencia de una base, p.ej. carbonato sódico, carbonato potásico, o hidruro sódico, en un disolvente del tipo acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, a temperaturas entre 60°C y 100°C. Como alternativa y de modo especialmente preferido en el caso de que R¹¹ y/o R¹² ≠ H, se hace reaccionar el compuesto 15 con un derivado carbonilo idóneo, libre o enmascarado, por ejemplo un aldehído, una cetona o un acetal, en presencia de un catalizador, p.ej. el ácido tolueno-4-sulfónico, cloruro de titanio (IV) o cloruro de cinc, opcionalmente en presencia de un disolvente, por ejemplo el tolueno o el diclorometano, a temperaturas entre 0°C y 150°C.

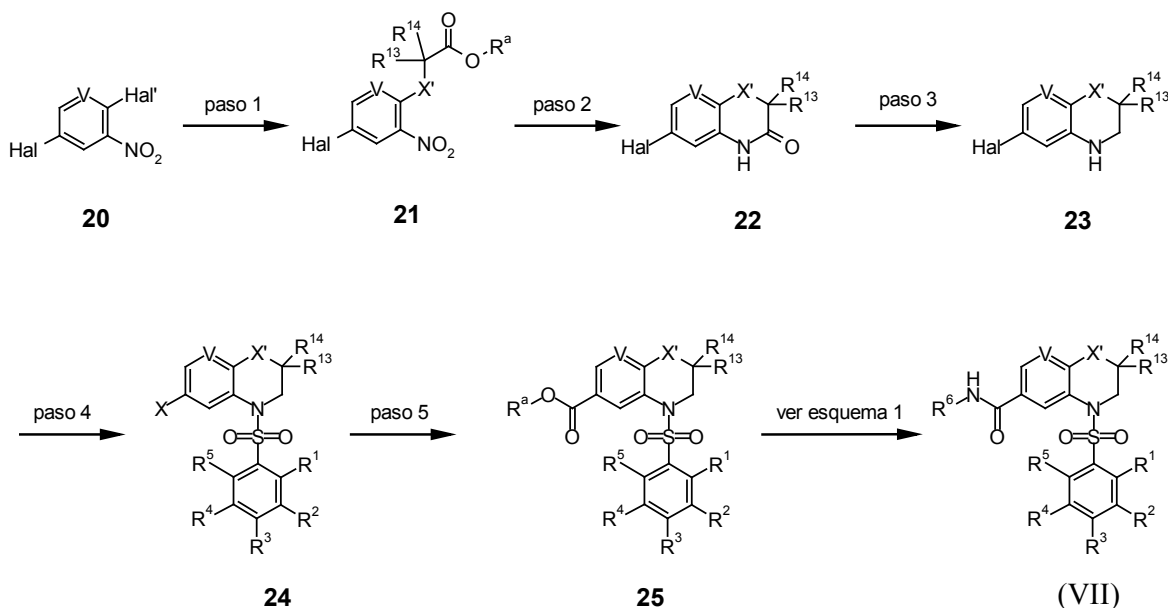
La obtención de los 2,3-dihidro-benzoxazoles de la fórmula general VI a partir del compuesto intermedio 19 se vale de la misma vía de síntesis que la descrita para la obtención de las 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinas de la fórmula general II a partir del compuesto intermedio 4 (esquema 1, pasos 4 y 5).

Los compuestos de la fórmula I, en la que W es un enlace sencillo, X' = NH, N-alquilo, o N-cicloalquilo, o S, e Y = -CH₂C(R¹³R¹⁴)-, son parte integrante de la presente invención y pueden representarse mediante la fórmula VII:



Los compuestos de la fórmula general VII pueden obtenerse con arreglo al esquema general 7.

Esquema 7



En el paso 1 del esquema 7 se transforma el 1-nitro-2,5-halo-areno 20 (Hal = Br, I; Hal' = F, Cl, Br, I) en el compuesto 21, aplicando métodos bien conocidos de la técnica. La reacción se efectúa con un reactivo apropiado (H-X'-C(R¹³R¹⁴)-C(O)-O-R^a, siendo R^a = metilo o etilo), opcionalmente en presencia de una base, p.ej. hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato sódico, en un disolvente del tipo tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, a temperaturas entre 20°C y 200°C, opcionalmente con irradiación de microondas.

En el paso 2 del esquema 7 se convierte el compuesto 21 en la lactama 22 por métodos ya conocidos de la técnica, a saber, la reducción del grupo nitro y con ciclación simultánea. La reacción se realiza utilizando un metal reductor, por ejemplo hierro o estaño, en un disolvente idóneo, p.ej. metanol, etanol, ácido acético o agua, opcionalmente en presencia de un ácido, p.ej. ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, a temperaturas entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente.

En el paso 3 del esquema 7 se reduce el grupo amida del compuesto 22 para obtener la correspondiente amina 23. Esta reacción se lleva a cabo utilizando un reactivo idóneo, p.ej. un complejo de borano-tetrahidrofurano, un complejo de borano-sulfuro de dimetilo, hidruro de diisobutilaluminio, o hidruro de litio y aluminio, en un disolvente del tipo tetrahidrofurano, a temperaturas entre 0°C y 50°C.

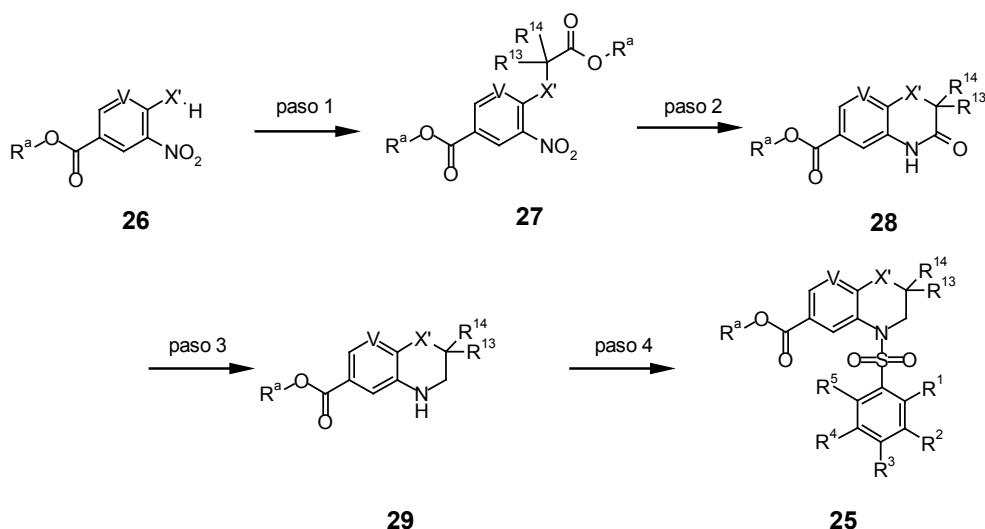
En el paso 4 del esquema 7 se convierte la amina 23 en la sulfonamida de la fórmula general 24, de modo similar al esquema 1, paso 3.

En el paso 5 del esquema 7 se convierte el haluro 24 en el carboxilato de alquilo 25 aplicando métodos que los expertos en química orgánica conocen bien, a saber, la alcoxicarbonilación catalizada con paladio. La reacción se realiza por ejemplo en un disolvente alcohólico, del tipo metanol o etanol, o en una mezcla de un disolvente alcohólico y un disolvente aprótico, por ejemplo tolueno o acetato de etilo, a temperaturas entre 25°C y 150°C, con una presión de monóxido de carbono entre 1 bar y 100 bar y en presencia de una base, p.ej. trietilamina o 4-metilmorfolina. Se emplean por ejemplo catalizadores de paladio del tipo dicloruro de paladio, paladio-tetrakis(trifenilfosfina) o dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio.

La obtención de los compuestos de la fórmula general VII a partir del compuesto intermedio 25 se vale de la misma vía de síntesis que la descrita para la obtención de las 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinas de la fórmula general II a partir del compuesto intermedio 4 (esquema 1, pasos 4 y 5).

Los compuestos intermedios de la fórmula general 25 pueden obtenerse también a partir de los compuestos de la fórmula general 26 (R^a = metilo o etilo), con arreglo al esquema 8.

Esquema 8



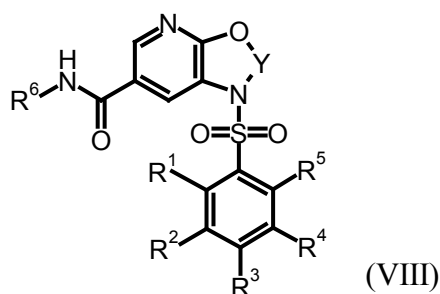
En el paso 1 del esquema 8 se hace reaccionar el compuesto 26 en el grupo hidroxilo, amino o tiol para obtener el compuesto 27, aplicando métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. la alquilación de Williamson. La reacción se efectúa con un reactivo apropiado (Hal-C(R¹³R¹⁴)-C(O)-O-R^a, siendo R^a = metilo o etilo, y Hal = Cl, Br o I), en presencia de una base, p.ej. hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato sódico, en un disolvente del tipo tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, a temperaturas entre 20°C y 150°C.

En el paso 2 del esquema 8 se convierte el compuesto 27 en la lactama 28, de modo similar al descrito en el esquema 7, paso 2.

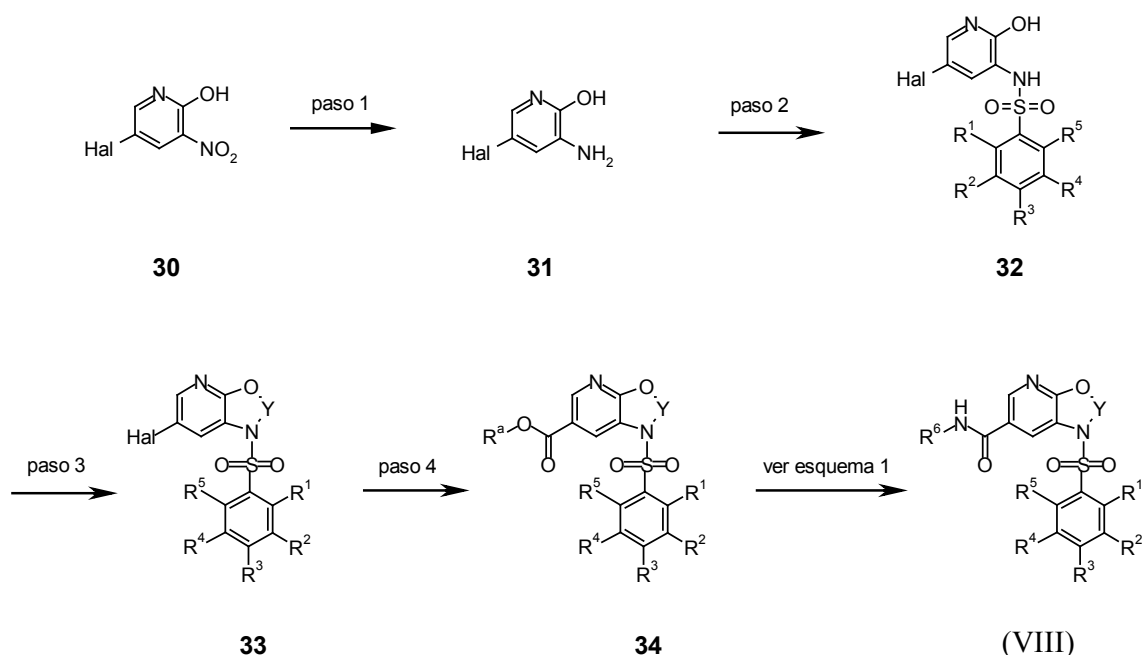
En el paso 3 del esquema 8 se reduce el grupo amida 28 en amina, utilizando un reactivo idóneo, p.ej. un complejo de borano-tetrahidrofurano o un complejo de borano-sulfuro de dimetilo. La reacción se realiza en un disolvente, por ejemplo el tetrahidrofurano, a temperaturas de 0 a 60°C.

En el paso 4 del esquema 8 se convierte la amina 29 en la sulfonamida 25 de modo similar al descrito en el esquema 7, paso 4.

Los compuestos de la fórmula I, en la que V es N, W es un enlace sencillo y X es O, son parte integrante de la presente invención y pueden representarse mediante la fórmula VIII:



Esquema 9



En el paso 1 del esquema 9 se reduce el grupo nitro de la 5-halo-2-hidroxi-3-nitropiridina **30** (Hal = Br, I) a grupo amino, aplicando métodos que los expertos en química orgánica conocen bien. La reacción se realiza por ejemplo utilizando metales reductores, por ejemplo el hierro o el estaño, en un disolvente del tipo metanol, etanol, ácido acético, agua o mezclas de los mismos, opcionalmente en presencia de un ácido, por ejemplo el cloruro amónico, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, a temperaturas de 20 a 100°C.

En el paso 2 del esquema 9 se convierte la aminopiridina **31** en la sulfonamida **32**, de modo similar al descrito en el esquema 1, paso 3.

En el paso 3 del esquema 9 se transforma el compuesto **32** en el **33** aplicando un método apropiado, p.ej. doble sustitución nucleófila, con un derivado α,ω -dibromoalcano idóneamente sustituido o un α,ω -bis-(alquil-/aril-sulfonilo)alcano. La reacción se realiza por ejemplo en un disolvente aprótico del tipo dimetilformamida, acetona o tetrahidrofurano, en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico o carbonato potásico, a temperaturas entre 20°C y 100°C. Como alternativa y de modo especialmente preferido en el caso de que Y = C(R¹¹R¹²), siendo R¹¹ y/o R¹² ≠ H, se hace reaccionar el compuesto **32** con un derivado carbonilo idóneo, libre o enmascarado, por ejemplo un aldehído, una cetona o un acetal, en presencia de un catalizador, p.ej. el ácido tolueno-4-sulfónico, cloruro de titanio (IV) o cloruro de cinc, opcionalmente en presencia de un disolvente del tipo tolueno o diclorometano, a temperaturas entre 0°C y 150°C.

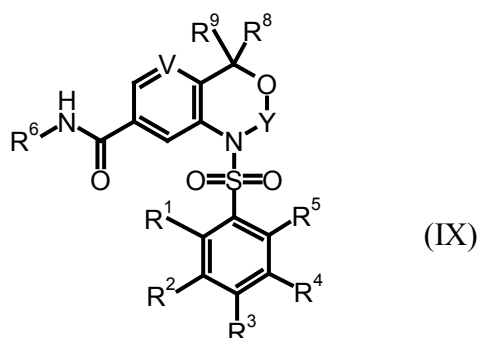
Como alternativa, los pasos 2 y 3 pueden efectuarse en orden inverso.

En el paso 4 del esquema 9 se convierte el haluro **33** en el éster **34**, de modo similar al descrito en el esquema 7, paso 5.

La obtención de los compuestos de la fórmula general VIII a partir del compuesto intermedio **34** se vale de la misma vía de síntesis que la descrita para la obtención de las 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinas de la fórmula general II a partir del compuesto intermedio 4 (esquema 1, pasos 4 y 5).

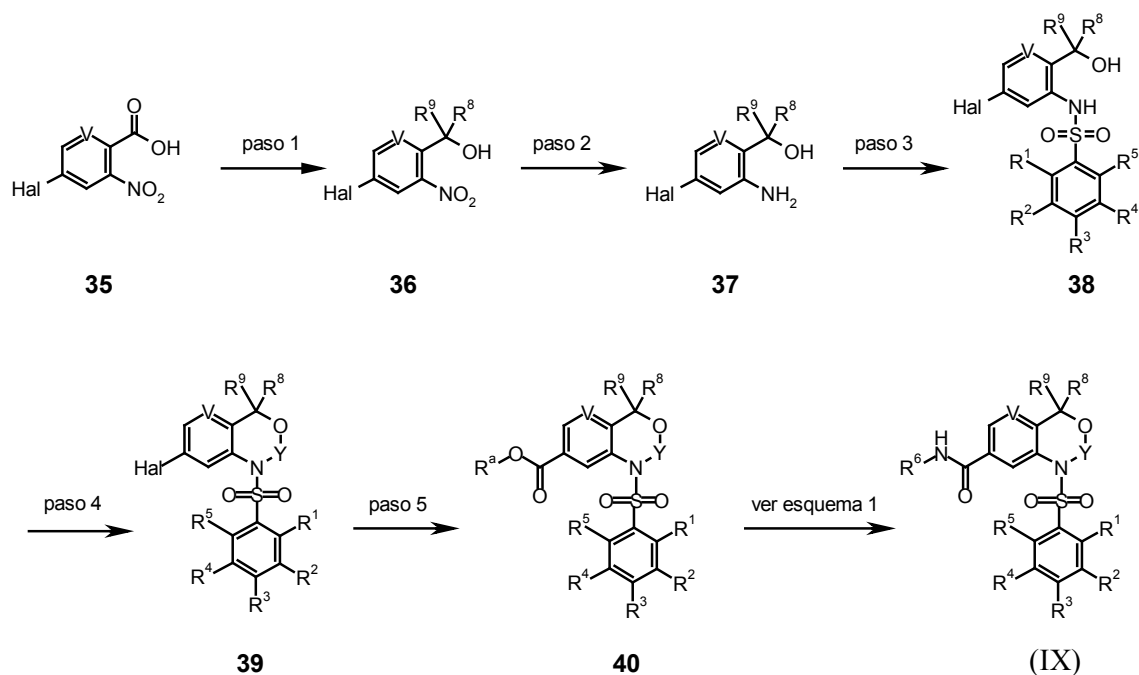
Como alternativa, los compuestos de la fórmula general VIII pueden obtenerse directamente a partir del haluro **33** mediante una aminocarbonilación catalizada con paladio, empleando reactivos y condiciones ya conocidos de la técnica. La reacción requiere una amina apropiadamente sustituida, R⁶-NH₂, y se realiza por ejemplo en un disolvente aprótico del tipo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o tetrahidrofurano, a temperaturas entre 60°C y 200°C, con una presión de monóxido de carbono entre 1 bar y 100 bar, o en presencia de un reactivo capaz de liberar monóxido de carbono, como es el molibdeno-hexacarbonilo, y en presencia de una base, p.ej. trietilamina, 4-metilmorfolina, o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Los catalizadores de paladio típicos son dicloruro de paladio, paladio-tetrakis(trifenilfosfina), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio o trans-bis(μ -acetato)bis[o-(di-*o*-tolilfosfino)encil]dipaladio(II). Opcionalmente pueden utilizarse ligandos de fosfina adicionales, p.ej. la trifenilfosfina, tetrafluorborato de tris(tert-butil)fosfina o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo.

Los compuestos de la fórmula I, en la que $W = -C(R^8R^9)-$ y X es O, son parte integrante de la presente invención y pueden representarse mediante la fórmula IX:



Los compuestos de la fórmula general IX pueden obtenerse con arreglo al esquema 10.

5 Esquema 10



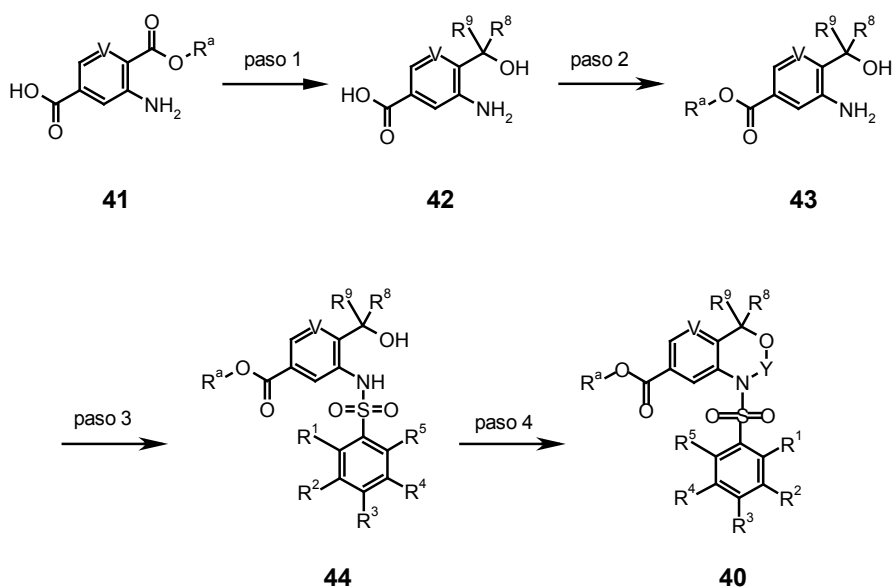
10 En el paso 1 del esquema 10 se convierte el ácido 4-halo-2-nitroareno-carboxílico 35 (Hal = Br, I) en el alcohol bencílico 36, aplicando métodos bien conocidos de la técnica. En el caso en que $R^8 = R^9 = H$, la reacción se realiza utilizando un reactivo reductor adecuado, p.ej. borano-tetrahidrofurano, en un disolvente del tipo tetrahidrofurano, a temperaturas entre 0°C y 50°C. En el paso 2 del esquema 10 se reduce el 2-nitrobencilalcohol a la anilina 37 con un reactivo reductor idóneo, p.ej. hierro, estaño o cloruro de estaño, en un disolvente del tipo metanol, etanol, ácido acético, agua o mezclas de los mismos, opcionalmente en presencia de un ácido, por ejemplo el cloruro amónico, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, a temperaturas de 20 a 100°C.

15 En el caso, en el que R^8 y $R^9 =$ alquilo, se convierte el ácido 35 en el correspondiente éster de alquilo por esterificación promovida por un ácido, utilizando el alcohol como disolvente, a temperaturas entre 25°C y el punto de ebullición del alcohol, en presencia de un ácido inorgánico, tal como el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico. El éster de alquilo así obtenido puede reducirse en su grupo nitro del modo descrito anteriormente, obteniéndose un 2-amino-benzoato de alquilo, que se trata con un reactivo organometálico idóneo, por ejemplo un compuesto orgánico de magnesio o de litio para obtener el compuesto 37.

20 En el caso de que $R^8 \neq R^9$ se convierte el ácido 35 en la correspondiente N-metoxi-N-metilamida, utilizando reactivos y métodos ya conocidos de la técnica. Por ejemplo, se activa el ácido 35 empleando un reactivo idóneo, p.ej. cloruro de metanosulfonilo, cloruro de tionilo, cloroformiato de isobutilo, y una base, p.ej. trietilamina o 4-metilmorfolina,

- después se hace reaccionar el compuesto intermedio cloruro de ácido o anhídrido mixto obtenido con N,O-dimetilhidroxilamina, en un disolvente del tipo tetrahidrofurano o diclorometano, a temperaturas entre -10°C y 40°C . En el paso siguiente se reduce el grupo nitro del modo descrito anteriormente. Después se hace reaccionar el compuesto intermedio de 2-amino-N-metoxi-N-metilbenzamida obtenido con un reactivo orgánico apropiado de magnesio ($\text{R}^8\text{-Mg-Hal}$, siendo Hal = Cl, Br, I) o de litio ($\text{R}^8\text{-Li}$), obteniéndose una alquil-aril-cetona. Este compuesto intermedio cetona se transforma en el alcohol bencílico 37 utilizando un reactivo orgánico apropiado de magnesio ($\text{R}^9\text{-Mg-Hal}$, siendo Hal = Cl, Br, I), o de litio ($\text{R}^9\text{-Li}$) o con un reactivo hidruro, por ejemplo el borhidruro sódico (en el caso, en que $\text{R}^9 = \text{H}$).
- En el paso 3 del esquema 10 se convierte la amina 37 en la sulfonamida de la fórmula general 38, de modo similar al descrito en el esquema 1, paso 3.
- En el paso 4 del esquema 10 se transforma el alcohol 2-(sulfonilamino)bencílico 38 en el compuesto 39 por un método apropiado, p.ej. doble sustitución nucleófila, con un derivado α,ω -dibromoalcano adecuadamente sustituido. La reacción se realiza por ejemplo en un disolvente aprótico del tipo dimetilformamida o tetrahidrofurano, en presencia de una base por ejemplo hidruro sódico o tert-butóxido potásico, a temperaturas entre 20°C y 100°C .
- Como alternativa y de modo especialmente preferido en el caso de que $\text{Y} = \text{C}(\text{R}^{11}\text{R}^{12})$ se hace reaccionar el compuesto 38 con un derivado carbonilo idóneo, libre o enmascarado, por ejemplo un aldehído, una cetona o un acetal, en presencia de un catalizador, p.ej. el ácido tolueno-4-sulfónico, cloruro de titanio (IV) o cloruro de cinc, opcionalmente en presencia de un disolvente, por ejemplo el tolueno o el diclorometano, a temperaturas entre 0°C y 150°C .
- En el paso 5 del esquema 10 se convierte el haluro 39 en el éster 40, de modo similar al descrito en el esquema 7, paso 5.
- La obtención de los compuestos de la fórmula general IX a partir del compuesto intermedio 40 se vale de la misma vía de síntesis que la descrita para la obtención de las 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinas de la fórmula general II a partir del compuesto intermedio 4 (esquema 1, pasos 4 y 5).
- Como alternativa, los compuestos intermedios de la fórmula general 40 pueden obtenerse del modo ilustrado en el esquema general 11.

Esquema 11



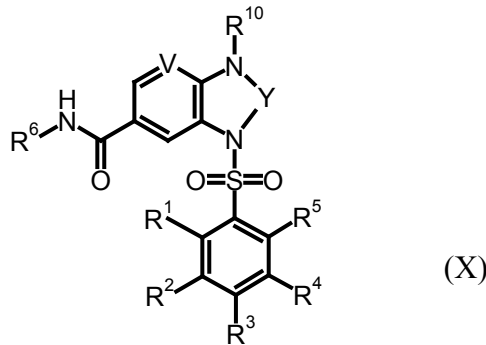
- En el paso 1 del esquema 11 se hace reaccionar el ácido 4-(alcoxicarbonil)-3-amino-areno-carboxílico 41 ($\text{R}^a =$ alquilo inferior, p.ej. metilo o etilo) en su grupo funcional éster con un reactivo apropiado, obteniéndose el derivado alcohol bencílico 42. En el caso de que R^8 y $\text{R}^9 = \text{H}$, esta conversión se efectúa con un reactivo borhidruro, p.ej. el borhidruro de litio, en un disolvente del tipo tetrahidrofurano. En el caso en que R^8 y $\text{R}^9 =$ alquilo, se hace reaccionar el compuesto 41 con dos equivalentes de un reactivo orgánico de litio o de magnesio idóneo, en un disolvente del tipo éter de dietilo o tetrahidrofurano.

5 En el paso 2 del esquema 11 se convierte el ácido carboxílico 42 en el correspondiente éster de alquilo (R^a = alquilo inferior) aplicando métodos ya conocidos de la técnica, p.ej. alquilación. Esta reacción se lleva a cabo utilizando reactivo idóneos, p.ej. haluros de alquilo o sulfonatos de alquilo, y una base del tipo hidrogenocarbonato potásico o carbonato potásico, en un disolvente del tipo N,N-dimetilformamida, acetona o acetonitrilo, a temperaturas entre 0°C y 80°C.

En el paso 3 del esquema 11 se convierte la amina 43 en la sulfonamida de la fórmula general 44, de modo similar al descrito en el esquema 1, paso 3.

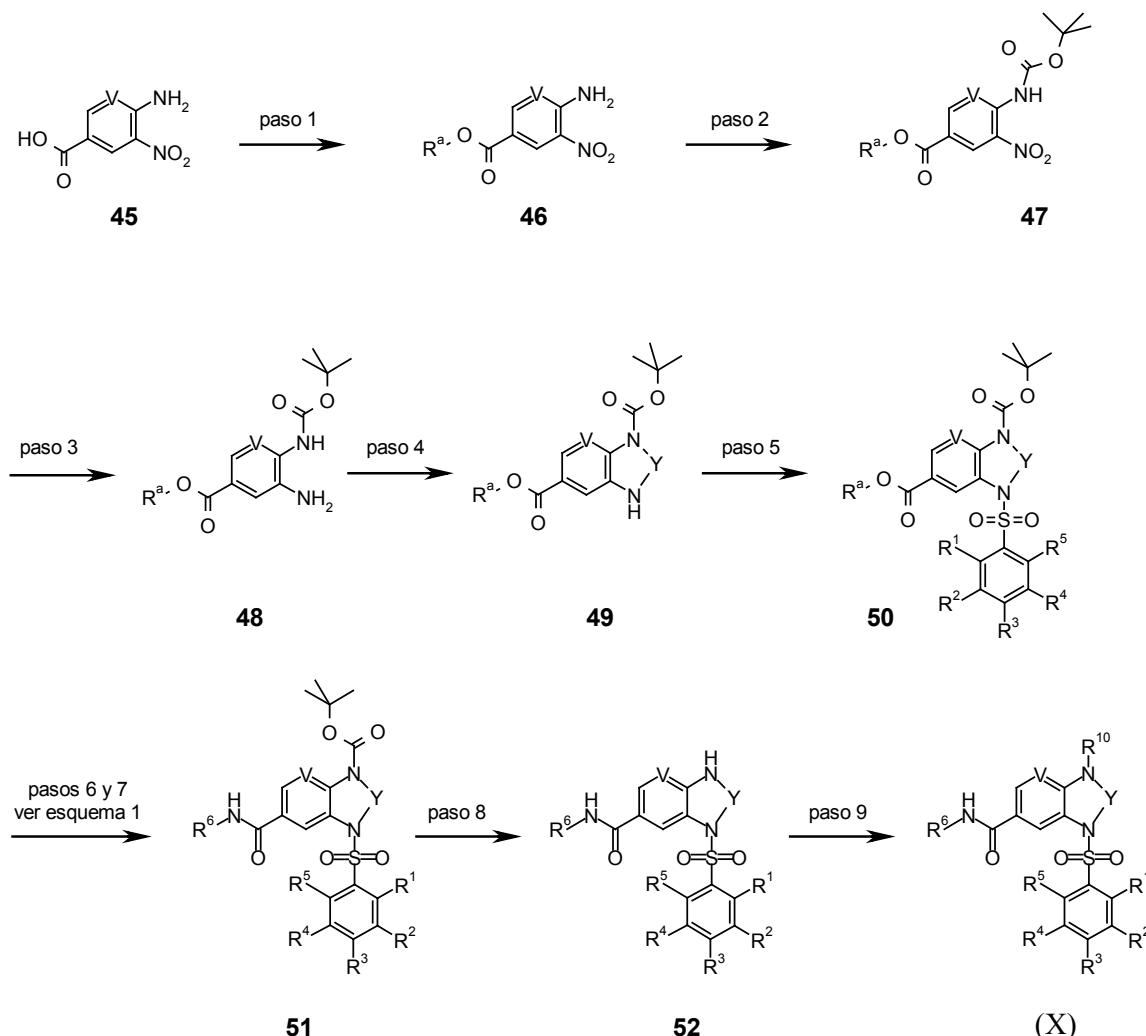
En el paso 4 del esquema 11 se cicla el compuesto 44 con reactivos apropiados, de modo similar al descrito en el esquema 10, paso 5, obteniéndose el compuesto de la fórmula general 40.

10 Los compuestos de la fórmula I, en la que W es un enlace sencillo y X es NR^{10} , son parte integrante de la presente invención y pueden representarse mediante la fórmula X:



Los compuestos de la fórmula general X pueden obtenerse con arreglo al esquema general 12.

Esquema 12



En el paso 1 del esquema 12 se convierte el ácido 4-amino-3-nitro-arenocarboxílico 45 en el correspondiente éster de alquilo 46 (R^a = metilo o etilo) aplicando métodos que los expertos en química orgánica conocen bien, p.ej. la esterificación promovida por un ácido. La reacción se realiza por ejemplo en el alcohol como disolvente, a temperaturas entre 25°C y 100°C, en presencia de un ácido inorgánico, por ejemplo el ácido clorhídrico o sulfúrico.

En el paso 2 del esquema 12 se convierten los compuestos obtenidos de la fórmula 46 en los correspondientes carbamatos de tert-butilo de la fórmula 47, aplicando métodos que los expertos en la materia conocen bien, p.ej. la protección del carbamato de tert-butilo en condiciones básicas. La reacción se realiza por ejemplo en disolventes apróticos del tipo acetona, acetonitrilo, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dioxano o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 20°C y 100°C. Las bases típicas que se emplean son el hidruro sódico, hidruro potásico, metóxido sódico, tert-butoxido potásico, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina o carbonato potásico. En algunas de estas condiciones puede formarse una cantidad variable de carbamato de di-tert-butilo, que puede reconvertirse en el carbamato de mono-tert-butilo aplicando métodos que los expertos en química orgánica conocen bien, p.ej. desprotección del carbamato de tert-butilo promovida por un ácido. La reacción se realiza por ejemplo con o sin disolventes del tipo diclorometano, dioxano y tetrahydrofurano o mezclas de los mismos, a temperaturas entre -20°C y 20°C. Los ácidos típicos que se emplean son el cloruro de hidrógeno, ácido clorhídrico concentrado y ácido trifluoroacético.

En el paso 3 del esquema 12 se convierten los compuestos de la fórmula general 47 en las correspondientes aminas 48 aplicando métodos bien conocidos de los expertos en química orgánica, p.ej. la reducción del grupo nitro. La reacción se realiza por ejemplo en disolventes del tipo etanol, metanol o agua, con una presión de hidrógeno de 1 a 50 bar y una temperatura entre 0°C y 100°C, con catalizadores del tipo paladio, platino u óxido de platino. Como

alternativa, la reacción puede llevarse a cabo utilizando metales reductores, por ejemplo estaño o cloruro de estaño, en presencia de ácidos inorgánicos concentrados, por ejemplo el ácido clorhídrico o sulfúrico, o con níquel Raney.

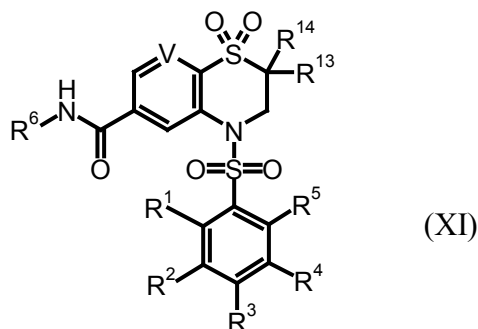
En el paso 4 del esquema 12 se acila la amina obtenida de la fórmula 48 en el compuesto 49, de modo similar al descrito en el esquema 9, paso 3.

- 5 En el paso 5 del esquema 12 se convierte la amina 49 en el derivado sulfonamida 50, de modo similar al descrito en el esquema 1, paso 3.

La obtención de las amidas de la fórmula general 51 a partir de los ésteres de la fórmula 50 se vale de la misma vía de síntesis que la descrita para la obtención de las 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinas de la fórmula general II a partir del compuesto intermedio 4 (esquema 1, pasos 4 y 5).

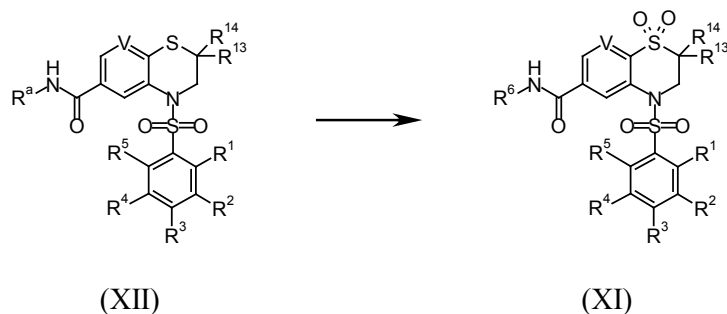
- 10 En el paso 8 del esquema 12 se elimina el grupo carbamato de tert-butilo para obtener los compuestos de la fórmula 52, aplicando métodos que los expertos en la materia conocen bien, p.ej. desprotección del carbamato de tert-butilo mediada por un ácido. Esta se realiza por ejemplo con o sin disolventes del tipo diclorometano, dioxano, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos a temperaturas entre 0°C y 60°C. Los ácidos típicos que se emplean son el cloruro de hidrógeno, el ácido clorhídrico concentrado y el ácido trifluoroacético.
- 15 En el paso 9 del esquema 12 puede funcionalizarse el grupo amina libre de los compuestos de la fórmula general 52 para obtener los compuestos de la fórmula general X mediante una gran variedad de vías de síntesis que los expertos ya conocen, p.ej. alquilación, acilación, alquilación reductora, sulfonilación, formación de carbamatos y formación de ureas.

- 20 Los compuestos de la fórmula general I, en la que W es un enlace, X es SO₂ e Y = -CH₂C(R¹³R¹⁴)-, son parte integrante de la presente invención y se representan mediante la fórmula general XI.



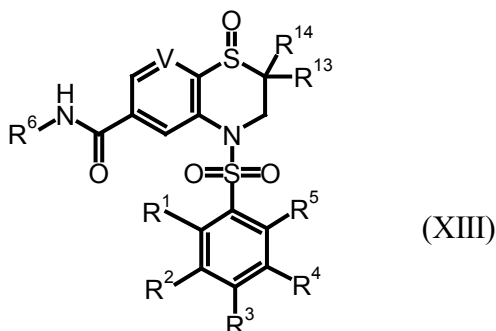
Los compuestos de la fórmula general XI pueden obtenerse por ejemplo partiendo de los sulfuros de la fórmula general XII, del modo que se representa en el esquema 13.

Esquema 13



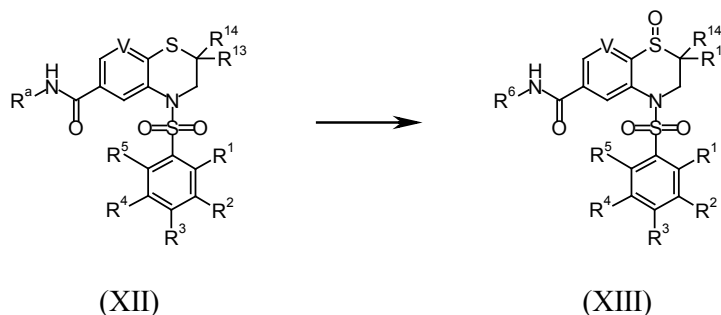
- 25 Los sulfuros XII, que se obtienen del modo indicado en los esquemas 7 y 8, pueden convertirse en las sulfonas de la fórmula general XI por reacción con un agente oxidante apropiado. Por ejemplo, se trata el compuesto XII por lo menos con dos equivalentes de un peróxido o de un perácido, por ejemplo el peróxido de hidrógeno o el ácido 3-cloroperbenzoico, en un disolvente del tipo diclorometano, agua, ácido fórmico o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0°C y 25°C, con preferencia a 0°C. Esta conversión puede efectuarse a partir de cualquier
- 30 producto previo de síntesis del compuesto XII que contenga el resto sulfuro de alquil-arilo.

Los compuestos de la fórmula general I, en la que W es un enlace, X es SO e Y = $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^{13}\text{R}^{14})-$, son parte integrante de la presente invención y se representan mediante la fórmula general XIII.



5 Los compuestos de la fórmula general XIII pueden obtenerse por ejemplo a partir de los sulfuros de la fórmula general XII, tal como se indica en el esquema 14.

Esquema 14



10 Los sulfuros XII pueden convertirse en sulfóxidos de la fórmula general XIII por reacción con un agente oxidante apropiado. Por ejemplo, se hace reaccionar el compuesto XII con un equivalente de un peróxido o de un perácido, tales como el peróxido de hidrógeno o el ácido 3-cloroperbenzoico, en un disolvente del tipo diclorometano, agua, ácido fórmico o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0°C y 25°C, con preferencia a 0°C. Esta conversión puede efectuarse también a partir de cualquier producto previo del compuesto XII que contenga el grupo sulfuro de alquil-arilo.

15 Los compuestos que llevan un grupo COOH, p.ej. como sustituyente de R⁶, pueden obtenerse a partir de los ésteres correspondientes, p.ej. los ésteres de alquilo inferior (p. ej. los ésteres de metilo, etilo, propilo o tert-butilo). Dichos ésteres se obtienen del modo descrito en los esquemas 1-14 empleando una (alcoxicarbonilmetil)-arilamina apropiada en el paso de la formación de la amida. Como alternativa, los ésteres pueden obtenerse del modo descrito en los esquemas 1-14 empleando un derivado 4-bromoanilina o 4-yodoanilina idóneo en el paso de formación de amida y sometiendo el derivado N-4-halofenilamida a una alcoxicarbonilación catalizada con paladio, de modo similar al esquema 7, paso 5.

Los ésteres se convierten en sus ácidos carboxílicos correspondientes aplicando métodos que los expertos en la materia conocen bien, p.ej. la hidrólisis del éster mediada por una base o un ácido.

25 La hidrólisis de ésteres mediada por bases (preferida para el caso de los ésteres de metilo, etilo, propilo) se realiza por ejemplo en disolventes del tipo agua, metanol, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, a temperaturas entre -20°C y 120°C. Los reactivos típicos son el hidróxido de litio acuoso o anhidro, el hidróxido de litio monohidratado, el hidróxido sódico, el hidróxido potásico, el hidrogenocarbonato sódico, el carbonato sódico, el hidrogenocarbonato potásico y el carbonato potásico.

30 La hidrólisis de ésteres mediada por ácidos (preferida para el caso de los ésteres tert-butílicos) se realiza por ejemplo en líquidos del tipo ácido fórmico, soluciones acuosas y no acuosas de cloruro de hidrógeno, o ácido trifluoroacético, a temperaturas entre 0°C y 100°C. Opcionalmente pueden utilizarse co-disolventes tales como el diclorometano, 1,4-dioxano o agua.

Los compuestos que llevan isómeros ácidos, tales como el 1H-tetrazol-5-ilo, p.ej. como sustituyente del R⁶, pueden obtenerse a partir de los nitrilos correspondientes, que se convierten en los 1H-tetrazoles correspondientes aplicando métodos que los expertos en química orgánica conocen bien, p.ej. la cicloadición dipolar con azidas. La reacción se realiza por ejemplo en un disolvente aprótico del tipo dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o tetrahydrofurano, a temperaturas entre 25°C y 200°C, utilizando una fuente de azida, como pueda ser la azida amónica, la azida sódica o la azida de trialkil-estaño. Los nitrilos pueden obtenerse del modo descrito en los esquemas 1–14 empleando un amino-ciano-areno apropiado para el paso de la formación de amida.

Los compuestos que llevan isómeros ácidos, tales como el 5-oxo-4H-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, p.ej. como sustituyente de R⁶, pueden obtenerse del modo siguiente. En el primer paso se convierten los benzonitrilos correspondientes en las N-hidroxi-benzamidas aplicando métodos que los expertos en química orgánica conocen bien, p.ej. la adición nucleófila de hidroxilamina. La reacción se realiza por ejemplo en un disolvente aprótico del tipo dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, tetrahydrofurano o acetonitrilo, a temperaturas entre 0°C y 150°C, en presencia de una base tal como la trietilamina, diisopropilamina, 4-metilmorfolina o piridina. En un segundo paso, las N-hidroxibenzamidas obtenidas pueden convertirse en los compuestos deseados aplicando métodos que los expertos en química orgánica conocen bien, p.ej. la formación intramolecular de carbamato. La reacción se realiza por ejemplo en un disolvente aprótico del tipo benceno, tolueno, xileno, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0°C y 200°C, en presencia de una base. Los reactivos típicos para la formación de carbamatos con el fosgeno, el trifosgeno, el carbonildiimidazol, los cloroformatos de alquilo y similares. Las bases típicas son la trietilamina, la diisopropilamina, la 4-metilmorfolina o la piridina.

Los compuestos que llevan isómeros ácidos, tales como el 2-oxo-3H-[1,2,3,5]oxadiazol-4-ilo, p.ej. como sustituyente de R⁶, pueden obtenerse partiendo de las N-hidroxi-benzamidas correspondientes. Las N-hidroxibenzamidas pueden convertirse en los compuestos deseados aplicando métodos que los expertos en química orgánica conocen bien, p.ej. la formación intramolecular de sulfinamido. La reacción se realiza por ejemplo en un disolvente aprótico del tipo dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, tetrahydrofurano, diclorometano o mezclas de los mismos, en presencia de una base. Un reactivo típico que se utiliza es el cloruro de tionilo y las bases típicas son la trietilamina, la diisopropilamina, la 4-metilmorfolina o la piridina.

Los compuestos que llevan isómeros ácidos tales como el 5-tioxo-4H-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, p.ej. como sustituyentes del R⁶, pueden obtenerse partiendo de las N-hidroxi-benzamidas correspondientes. Las N-hidroxi-benzamidas pueden convertirse en los compuestos deseados aplicando métodos que los expertos en química orgánica conocen bien, p.ej. la formación intramolecular de tiocarbamato. La reacción se realiza por ejemplo en un disolvente aprótico del tipo dimetil-formamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, tetrahydrofurano, diclorometano o mezclas de los mismos en presencia de una base. Un reactivo típico que se utiliza es el 1,1'-tiocarbonil-diimidazol y las bases típicas son la trietilamina, la diisopropilamina, la 4-metil-morfolina, el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), el 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno y similares o la piridina.

Los compuestos que llevan isómeros ácidos del tipo 5-oxo-4H-[1,2,4]tiadiazol-3-ilo, p.ej. como sustituyente del R⁶, pueden obtenerse partiendo de las correspondientes N-hidroxi-benzamidas. Las N-hidroxi-benzamidas pueden convertirse en los compuestos deseados aplicando métodos que los expertos en química orgánica conocen bien, p.ej. la formación intramolecular de tiocarbamato. La reacción se realiza por ejemplo en un disolvente aprótico del tipo dimetil-formamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, tetrahydrofurano o diclorometano o mezclas de los mismos en presencia de un ácido de Lewis. Un reactivo típico que se utiliza es el 1,1'-tiocarbonildiimidazol un ácido típico el trifluoruro de boro.

Los compuestos que llevan un hidroxilo terciario, p.ej. en un sustituyente de R⁶, pueden obtenerse a partir de las cetonas correspondientes. Las cetonas se obtienen del modo descrito en los esquemas 1–14 empleando un (alquilcarbonil)-amino-areno apropiado para el paso de la formación de amida. Las cetonas pueden convertirse en los compuestos deseados aplicando métodos que los expertos en química orgánica conocen bien, p.ej. la adición de Grignard o la adición de otros reactivos organometálicos o de reactivos capaces de generar un carbono nucleófilo en las condiciones de reacción. La reacción se realiza por ejemplo en un disolvente aprótico del tipo tetrahydrofurano, éter, diclorometano o mezclas de los mismos a temperaturas entre -80°C y 25°C, en condiciones anhidras.

Los compuestos de la fórmula (I) que contienen un grupo ácido, por ejemplo COOH o un isómero ácido, pueden formar sales por reacción con bases fisiológicamente compatibles. Los ejemplos de semejantes sales son las sales alcalinas, alcalinotérricas y amónicas, p.ej. la sal sódica, potásica, cálcica y de trimetilamonio. Un método para formar una sal de este tipo consiste p.ej. en la adición de 1/n equivalentes de una sal básica, p.ej. M(OH)_n, en el que M = catión metálico o amónico y n = número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente apropiado (p.ej. etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahydrofurano-agua) y eliminar el disolvente por evaporación o liofilización.

La conversión de los compuestos de la fórmula (I) en ésteres farmacéuticamente aceptables puede llevarse a cabo p.ej. por tratamiento de un grupo carboxi adecuado, presente en la molécula, con un alcohol apropiado empleando p.ej. un agente de condensación idóneo, tal como el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), la N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC), el clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o el tetrafluorborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N,N-tetrametiluronio (TPTU). Los ésteres farmacéuticamente

aceptables pueden obtenerse también por tratamiento de un grupo hidroxilo idóneo, presente en la molécula, con un ácido apropiado, opcionalmente o si fuera necesario en presencia de un agente de condensación, como los ya mencionados antes.

5 En el supuesto de que su obtención no se describa en los ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) así como todos los compuestos intermedios pueden obtenerse con arreglo a métodos similares o con arreglo a métodos ya descritos antes. Los materiales de partida son productos comerciales, son compuestos conocidos de la técnica o compuestos que pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica o similares a ellos.

10 Tal como se ha descrito antes, se ha observado que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de la carnitina-palmitoil-transferasa 1 del hígado (L-CPT1). Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse, por tanto, en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades moduladas por inhibidores de la L-CPT1, en particular enfermedades relacionadas con la hiperglucemia y/o trastornos de tolerancia de la glucosa. Tales enfermedades incluyen p.ej. la diabetes y patologías asociadas, la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, obesidad, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad del hígado graso, aterosclerosis, fallo cardíaco congestivo y fallo renal.

15 Por consiguiente, la invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto definido antes y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

20 La invención abarca igualmente a compuestos descritos antes para el uso como sustancias terapéuticamente activas, en especial como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades moduladas por inhibidores de la L-CPT1, en particular como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de la hiperglucemia, trastornos de tolerancia de la glucosa, diabetes y patologías asociadas, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, obesidad, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad del hígado graso, aterosclerosis, fallo cardíaco congestivo y fallo renal.

25 La invención se refiere además al uso de compuestos descritos anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades moduladas por inhibidores de la L-CPT1, en particular al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la hiperglucemia, trastornos de tolerancia de la glucosa, diabetes y patologías asociadas, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, obesidad, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad del hígado graso, aterosclerosis, fallo cardíaco congestivo y fallo renal. Dichos medicamentos contienen compuesto ya descrito en
30 páginas anteriores.

La indicación preferida es la prevención y/o tratamiento de la hiperglucemia y de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina.

35 Se efectúan los siguientes ensayos con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la presente invención. La información relativa a los ensayos realizados puede encontrarse en: Jackson y col., *Biochem. J.* **341**, 483-489, 1999 y Jackson y col., *J. Biol. Chem.* **275**, 19560-19566, 2000.

40 Se subclonan los cDNA de la CPT1 de hígado y de músculo humanos y los cDNA de CPT2 de rata en pGAPZB y pGAPZA, respectivamente. Se emplean estos plásmidos para transformar la cepa X-33 de *P. pastoris* mediante electroporación después de la obtención de células electrocompetentes. Se seleccionan los clones de número muy elevado de copias, si fuera necesario empleando 0,5 ó 1 mg/ml de zeocina. Se inducen los cultivos para las mediciones de actividad durante 16 h en medio YPD (1% de extracto de levadura, 2% de peptona, 2% de glucosa). Se preparan los extractos celulares en bruto por rotura de las células con esferillas de vidrio o con la prensa francesa, en función de los tamaños de fermentador. Después de la centrifugación se suspenden de nuevo los extractos exentos de células en un tampón de rotura celular (50 mM Tris, pH = 7,4, 100 mM KCl, 1 mM EDTA) en presencia de un cóctel de inhibidores de proteasa, después se divide en partes alícuotas y se congela a -20°C.

45 Se mide la actividad de la CPT mediante un ensayo espectrofotométrico empleando el ácido 5,5'-ditio-bis-(2-nitrobenzoico) (DTNB), también llamado reactivo de Ellman. La HS-CoA liberada durante la formación de la acilcarnitina a partir de la carnitina (500 µM) y palmitoil-CoA (80 µM) reduce al DTNB (300 µM) formando el ácido 5-mercapto-(2-nitrobenzoico) que absorbe a 410 nm con un coeficiente de extinción molar de 13600 M⁻¹.cm⁻¹. El tampón de ensayo contiene 120 mM KCl, 25 mM Tris, pH = 7,4, 1 mM EDTA. Se realiza este ensayo para la
50 identificación de inhibidores selectivos de la isoforma de la CPT1 del hígado frente a las isoformas de las CPT1 y CPT2 del músculo.

Los compuestos de la fórmula (I) tienen con preferencia un valor IC₅₀ inferior a 10 µM, con preferencia entre 10 nM y 10 µM, con mayor preferencia entre 10 nM y 5 µM. En la tabla siguiente se recogen los datos correspondientes a los compuestos de algunos ejemplos.

55

compuesto del ejemplo	inhibición de la L-CPT1 IC ₅₀ [μmoles/l]
2	0,078
32	0,140
73	0,056
92	0,023
113	0,016

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones o suspensiones inyectables o soluciones para infusión, o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites. Es preferida la administración oral.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que resultará familiar a cualquier experto en la materia, que consiste en incorporar los compuestos descritos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con materiales soporte sólidos o líquidos, idóneos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y, si se desea, con los adyuvantes farmacéuticos habituales.

Los materiales soporte idóneos no son solamente los materiales soporte inorgánicos, sino también los materiales soporte orgánicos. Por ejemplo, pueden utilizarse como materiales soporte para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura la lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico y sus sales. Los materiales soporte idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo puede que no sea necesario el uso de soportes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales soportes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sucrosa, azúcar invertido y similares. Los materiales soporte idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales soporte idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos. Los materiales soporte idóneos para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

Como adyuvantes farmacéuticos se toman en consideración los estabilizantes, conservantes, humectantes y emulsionantes usuales, los agentes que mejoran la consistencia, el aroma, las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes y los agentes enmascarantes así como los antioxidantes.

La dosificación de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de amplios límites dependiente de la enfermedad a controlar, la edad y el estado de salud individual del paciente y el modo de administración y obviamente tendrá que ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosificación diaria de 1 a 2000 mg, en especial de 1 a 500 mg. En función de la dosificación es conveniente administrar la dosis diaria dividida en varias unidades de dosificación, p.ej. en 1-3 subdosis.

Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente de 1 a 500 mg, con preferencia de 1 a 200 mg, de un compuesto de la fórmula I.

Los siguientes ejemplos ilustrativos sirven para describir la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, en modo alguno se pretende limitar con ellos el alcance de la misma.

Ejemplos

Ejemplo 1

40 ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico del modo descrito en el esquema 1.

Paso 1. Se trata una solución de 4-hidroxi-3-nitro-benzoato de metilo (5,0 g, 25,4 mmoles) en etanol (120 ml) con paladio al 5 % sobre carbón activo (0,24 g, 2,3 mmoles, 0,1 equiv.), se conecta el matraz al vacío y se somete a una

atmósfera de hidrógeno. Se agita la mezcla vigorosamente durante 2 h y 45', se separa el paladio por filtración, lavando con etanol abundante. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el 3-amino-4-hidroxi-benzoato de metilo en forma de sólido blanco, 4,2 g (100%), EM (ISP) m/e = 168,3 (M+H⁺). Este se utiliza en bruto para la reacción siguiente.

- 5 Paso 2. Se trata una solución de 3-amino-4-hidroxi-benzoato de metilo (4,2 g, 25,4 mmoles) en dimetilformamida (85 ml) con K₂CO₃ (14,2 g, 102,9 mmoles, 4 equiv.) y 1,2-dibromoetano (19,3 g, 102,9 mmoles, 4 equiv.). Se agita la mezcla a 70°C durante una noche, después se filtra para separar los sólidos. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (gradiente de heptano/acetato de etilo), obteniéndose el 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxilato de metilo, 3,65 g (73%) en forma de sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) m/e = 235,1 (M+CH₃CN⁺); RMN-H¹ (300 MHz; CDCl₃) δ = 7,36 (1H, dd, J = 8,5, 2,0), 7,30 (1H, d, J = 2,0), 6,78 (1H, d, J = 8,5), 4,30 (2H, m); 3,85 (3H, s), 3,43 (2H, m).

- 15 Paso 3. A una solución de cloruro de 5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilo (4,7 g, 19,7 mmoles, 1,05 equiv.) en diclorometano (60 ml) y piridina (25 ml) se le añade una solución de 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxilato de metilo (3,6 g, 18,8 mmoles, 1 equiv.) en diclorometano (60 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, luego se elimina el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash, obteniéndose el 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxilato de metilo en forma de sólido rosa, 7,12 g (95%), EM (ISP) m/e = 398,0 (M+H⁺); RMN-H¹ (300 MHz; CDCl₃) δ = 8,24 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,72 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 6,91 (1H, d), 6,89 (1H, d), 4,10 (2H, m), 3,91 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,63 (3H, s).

- 20 Paso 4. Se trata una solución de 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxilato de metilo (7,1 g, 17,8 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) y metanol (50 ml) con NaOH 3N (25 ml, 75 mmoles, 4,2 equiv.). Se agita la mezcla a 45°C durante 1,5 horas. Se eliminan los disolventes orgánicos y se acidifica el residuo con HCl 3N (25 ml). Se forma un precipitado blanco, que se filtra, se lava con agua y se seca con alto vacío. Se obtiene el ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico en forma de sólido blanco, 6,79 g (99%), EM (ISP) m/e = 382,0 (M-H), que se utiliza en bruto para la reacción siguiente.

- 25 Paso 5. Se trata una suspensión del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico (1,0 g, 2,6 mmoles) en acetona (130 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) con trietilamina (0,5 g, 0,68 ml, 1,9 equiv.) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se añade por goteo durante un periodo de 1 hora una solución de cloruro de cianurilo (596 mg, 3,2 mmoles, 1,24 equiv.) en acetona (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 horas, después se le añade el 4-amino-benzoato de etilo (775 mg, 4,7 mmoles, 1,8 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche, luego se eliminan los disolventes. Se purifica el residuo por cromatografía flash, obteniéndose el 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo en forma de sólido blanco, 0,91 g (66%). RMN-H¹ (300 MHz; CDCl₃) δ = 8,10 (1H, d), 8,03-8,07 (3H, m), 7,92 (1H, bs), 7,73 (2H, d), 7,70 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,50 (1H, d), 4,37 (2H, q), 4,03 (2H, m), 3,88 (2H, m), 3,56 (3H, s), 1,40 (3H, t).

- 35 Paso 6. Se trata una solución de 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo (0,91 g, 1,72 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml) con NaOH 3N (5 ml, 15 mmoles, 8,7 equiv.). Se agita la mezcla a 45°C durante 30'. Se acidifica la mezcla con HCl 3N (5 ml) y se filtra el sólido que precipita, se lava con agua y se seca con alto vacío. Se obtiene el ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico en forma de sólido blanco, 0,85 g (98%). EM (ISP) m/e = 501,0 (M-H); RMN-H¹ (300 MHz; DMSO-d₆) δ = 12,65 (1H, s), 10,35 (1H, s), 8,05 (1H, d), 7,81-7,88 (5H, m), 7,66-7,71 (2H, m), 7,19 (1H, d), 6,98 (1H, d), 3,96 (2H, m), 3,85 (2H, m), 3,53 (3H, s).

Ejemplo 2

ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico

- 45 Se obtiene el ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico, EM (ISP) m/e = 519,0 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 6. El paso 5 se realiza empleando el 4-amino-2-fluor-benzoato de etilo, obteniéndose el 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 3

ácido 2-cloro-4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

- 50 Se obtiene el ácido 2-cloro-4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico, EM (ISP) m/e = 534,9, 536,9 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 6. El paso 5 se realiza utilizando el 4-amino-2-cloro-benzoato de metilo y se obtiene el 2-cloro-4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, que se hidroliza en el paso 6.

55

Ejemplo 4

ácido 5-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-piridina-2-carboxílico

5 Se obtiene el ácido 5-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-piridina-2-carboxílico, EM (ISP) m/e = 502,0, 503,9 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 6. El paso 5 se realiza utilizando 5-amino-piridina-2-carboxilato de etilo y se obtiene el 5-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-piridina-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 5

10 ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-metoxi-benzoico

Se obtiene el ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-metoxi-benzoico, EM (ISP) m/e = 531,0 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 6. El paso 5 se realiza utilizando 4-amino-2-metoxi-benzoato de etilo y se obtiene el 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-metoxi-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

15 Ejemplo 6

ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-metil-benzoico

20 Se obtiene el ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-metil-benzoico, EM (ISP) m/e = 515,0 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 6. El paso 5 se realiza utilizando 4-amino-2-metil-benzoato de etilo y se obtiene el 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-metil-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 7

ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-3-metil-benzoico

25 Se obtiene el ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-3-metil-benzoico, EM (ISP) m/e = 515,3 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 6. El paso 5 se realiza utilizando cloruro de tionilo en tolueno y dimetilformamida para la formación del cloruro de acilo y utilizando 4-amino-3-metil-benzoato de metilo para la condensación, obteniéndose el 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-3-metil-benzoato de metilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 8

30 ácido 2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-carboxílico

35 Se obtiene el ácido 2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-carboxílico, EM (ISP) m/e = 508,3 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 6. El paso 5 se realiza utilizando cloruro de tionilo en tolueno y dimetilformamida para la formación del cloruro de acilo y utilizando 2-amino-tiazol-4-carboxilato de etilo para la condensación, obteniéndose el 2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-carboxilato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 9

[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico

40 Paso 1. Se trata una solución del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico (ejemplo 1, pasos de 1 a 4) (1,0 g, 2,6 mmoles) en diclorometano (50 ml) con N,N-diisopropil-etil-amina (0,34 g, 2,6 mmoles) y se enfría a 0°C. Se añade el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (2,4 g, 5,2 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente y se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash (gradiente de heptano/acetato de etilo), obteniéndose la (4-ciano-fenil)-amida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico en forma de sólido blanco, 0,18 g (14%), EM (ISP) m/e = 482,0 (M-H).

50 Paso 2. En un tubo de microondas se introduce una solución de la (4-ciano-fenil)-amida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico (50 mg, 0,10 mmoles) en dimetilformamida (2,0 ml). Se añaden el cloruro amónico (102 mg, 1,9 mmoles) y azida sódica (121 mg, 1,9 mmoles), se sella el tubo en atmósfera de argón y se irradia en un horno microondas a una temperatura de 155°C durante 35 min. Se acidifica la mezcla con HCl 1N y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con

sulfato sódico y se concentran. Se suspende de nuevo el residuo en bruto en diclorometano y se somete a ultrasonidos. Por filtración se obtiene la [4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico en forma de sólido blanco, 35 mg (64%), EM (ISP) m/e = 525,0, 527,0 (M-H).

5 Ejemplo 10

[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico

10 Paso 1. Se trata una solución del clorhidrato de hidroxilamina (90 mg, 1,3 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (1,25 ml) con trietilamina (131 mg, 0,18 ml, 1,3 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 5 min. Se separan los sólidos por filtración y se añade la (4-ciano-fenil)-amida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico (125 mg, 0,26 mmoles). Se agita la mezcla a 75°C durante 1,5 horas. Después de enfriar de nuevo a temperatura ambiente se diluye la mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. Se extrae la fase orgánica tres veces con HCl 0,5N. Se reúnen las fases acuosas ácidas, se rebasifican con NaOH 1N y se extraen tres veces con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra. Se obtiene la [4-(N-hidroxycarbamimidoil)-fenil]-amida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico en forma de sólido blanco, 97 mg (73%), EM (ISP) m/e = 517,0 (M+H⁺).

20 Paso 2. Se trata una solución de la [4-(N-hidroxycarbamimidoil)-fenil]-amida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico (97 mg, 0,19 mmoles) en dimetilformamida (2,0 ml) con piridina (0,020 ml, 0,20 mmoles) y se enfría la mezcla a 0°C. Se añade por goteo el cloroformiato de 2-etilhexilo (36 mg, 0,19 mmoles) y se agita la mezcla a 0°C durante 30 min. Se diluye la mezcla con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se suspende el residuo en xileno (8,0 ml) y se mantiene en reflujo durante 2 horas. Al enfriar a temperatura ambiente precipita un sólido, que se filtra y se seca con alto vacío. Se obtiene la [4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico en forma de sólido blanco, 74 mg (73%), EM (ISP) m/e = 541,1, 542,7 (M-H).

Ejemplo 11

ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo descrito en el esquema 12.

30 Paso 1. Se disuelve el ácido 4-amino-3-nitrobenzoico (5,0 g, 27,4 mmoles) en etanol (100 ml) y se trata con una solución 2N de HCl en éter (30 ml). Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 16 h, después se elimina el disolvente con vacío. Se disuelve el compuesto en bruto en diclorometano y se lava con NaOH 0,5N. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se elimina el disolvente. Se obtiene el 4-amino-3-nitrobenzoato de etilo en forma de sólido amarillo, 4,6 g, (79%), EM (ISP) m/e = 211,1 (M+H⁺), y se utiliza en bruto para la reacción siguiente.

35 Paso 2. Se trata una solución de 4-amino-3-nitrobenzoato de etilo (4,1 g, 19,7 mmoles) en acetonitrilo (30 ml) con trietilamina (25 ml) y dimetilaminopiridina (0,24 g, 2,0 mmoles). Se añade por goteo a temperatura ambiente durante un período de 30 minutos el carbonato de di-tert-butilo (6,5 g, 29,6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla con agua y diclorometano. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y se evaporan los componentes volátiles. Se disuelve el residuo de nuevo en diclorometano (150 ml) y se enfría a 0°C. Se añade el ácido trifluoroacético (6,0 ml) y se agita la mezcla a 0°C durante 2 horas. Se diluye la mezcla con una solución saturada de NaHCO₃ y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gradiente de diclorometano/metanol), obteniéndose el 4-tert-butoxicarbonilamino-3-nitro-benzoato de etilo en forma de sólido ligeramente amarillo, 3,5 g (57%), EM (ISP) m/e = 309,4 (M-H).

50 Paso 3. Se disuelve el 4-tert-butoxicarbonilamino-3-nitro-benzoato de etilo (3,5 g, 11,3 mmoles) en etanol (300 ml) y se le añade paladio al 10 % sobre carbón (0,45 g, 0,42 mmoles). Se somete la mezcla a vacío y se llena con hidrógeno, después se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtra el catalizador, se lava con etanol y se evapora el disolvente. El 3-amino-4-tert-butoxicarbonilamino-benzoato de etilo en bruto que se obtiene [3,1 g, 95%, EM (ISP) m/e = 279,3 (M-H)] se utiliza como tal para la reacción siguiente.

55 Paso 4. Se disuelve el 3-amino-4-tert-butoxicarbonilamino-benzoato de etilo (3,1 g, 11,1 mmoles) en dimetilformamida (50 ml) y se trata con NaH (dispersión ~55% en aceite) (0,3 g, 12,2 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora, se le añade dibromoetano (8,3 g, 3,8 ml, 44,2 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora más. Se añade K₂CO₃ (6,11 g, 44,2 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 70°C durante 17 horas. Se añade otra parte alícuota de NaH (dispersión ~55% en aceite) (0,3 g, 12,2 mmoles) y, pasadas 3 horas, se añade otra parte alícuota de dibromoetano (2,1 g, 11,1 mmoles). Se continúa la agitación a 70°C durante 18 horas. Se añade agua y se extrae la mezcla tres veces con diclorometano.

Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash, obteniéndose el 3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1,6-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 6-etilo en forma de sólido ligeramente amarillo, 1,0 g (29%), EM (ISP) m/e = 307,3 (M+H⁺); RMN-H¹ (300 MHz; CDCl₃) δ = 7,58 (1H, d), 7,34 (1H, d), 7,25 (1H, s), 4,33 (2H, q), 4,09 (1H, bs), 3,79 (2H, m), 3,43 (2H, m), 1,53 (9H, s), 1,37 (3H, t).

5 Paso 5. Se disuelve el 3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1,6-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 6-etilo (300 mg, 0,98 mmoles) en diclorometano (20 ml) y piridina (2 ml). Se añaden la N,N-diisopropiletilamina (127 mg, 0,98 mmoles) y el cloruro de 5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilo (300 mg, 1,24 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente y se purifica el compuesto en bruto por cromatografía flash, obteniéndose el 4-

10 (5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1,6-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 6-etilo en forma de goma ligeramente amarilla, 435 mg (87%), RMN-H¹ (300 MHz; CDCl₃) δ = 8,17 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,82 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,46 (1H, dd), 6,82 (1H, d), 4,35 (2H, q), 3,93 (2H, m), 3,71 (2H, m), 3,56 (3H, s), 1,48 (9H, s), 1,39 (3H, t).

15 Paso 6. Se trata una solución de 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1,6-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 6-etilo (430 mg, 0,84 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml) con NaOH 2N (5 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminan parcialmente los disolventes orgánicos y se acidifica el residuo con HCl 1N (10 ml). Se forma un precipitado, que se filtra, se lava con agua y se seca con alto vacío. Se obtiene el 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1,6-dicarboxilato de 1-tert-butilo en forma de goma ligeramente amarilla, 386 mg (95%), EM (ISP) m/e = 481,1 (M-H), que se utiliza en bruto para la reacción siguiente.

20 Paso 7. Se trata una solución de 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1,6-dicarboxilato de 1-tert-butilo (100 mg, 0,21 mmoles) en acetona (30 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) con trietilamina (21 mg, 0,21 mmoles) y se agita a temperatura ambiente 1 hora. Se añade por goteo durante un período de 1 hora una solución de cloruro de cianurilo (46 mg, 0,25 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas, después se le añaden 4-amino-benzoato de etilo (51 mg, 0,31 mmoles) y

25 otra parte alcuota de trietilamina (42 mg, 0,42 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 48 horas, luego se eliminan los disolventes. Se purifica el residuo por cromatografía flash, obteniéndose el 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-(4-etoxicarbonil-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido ligeramente amarillo, 100 mg (77%), RMN-H¹ (300 MHz; CDCl₃) δ = 8,01-8,08 (4H, m), 7,94 (1H, d), 7,73-7,77 (3H, m), 7,48 (1H, dd), 6,82 (1H, d), 4,38 (2H, q), 3,89 (2H, m), 3,64 (2H, m), 3,47 (3H, s),

30 1,48 (9H, s), 1,40 (3H, t).

Paso 8. Se agita a temperatura ambiente 2 horas una solución del 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-(4-etoxicarbonil-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxilato de tert-butilo (95 mg, 0,15 mmoles) en ácido trifluoracético (2 ml). Se eliminan los componentes volátiles y se purifica el residuo por trituración en diclorometano. Se obtiene el 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo

35 en forma de sólido blanco, 61 mg (76%), EM (ISP) m/e = 530,3, 532,3 (M+H⁺).

Paso 9. Se trata una suspensión del 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo (30 mg, 0,06 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (2 ml) con NaOH 2N (2 ml) y se calienta hasta que se forma una solución transparente. Se agita la mezcla a temperatura ambiente 2 horas y se eliminan parcialmente los disolventes orgánicos. Se acidifica la suspensión acuosa con HCl 1N (4 ml) y se filtra el precipitado resultante y se lava con agua. Se obtiene el ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina-6-carbonil]-amino]-benzoico en forma de sólido blanco, 26 mg (91%), EM (ISP) m/e = 499,9, 501,9 (M-H); RMN-H¹ (300 MHz; DMSO-d₆) δ = 12,67 (1H, s), 10,15 (1H, s), 7,91 (4H, s), 7,89 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,73 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,23 (1H, d), 6,88 (1H, bs), 6,66 (1H, d), 3,64 (2H, bs), 3,53 (3H, s), 2,99 (2H, bs).

Ejemplo 12

45 ácido 5-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina-6-carbonil]-amino]-piridina-2-carboxílico

Se obtiene el ácido 5-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina-6-carbonil]-amino]-piridina-2-carboxílico, EM (ISP) m/e = 503,3 (M+H⁺), del modo descrito en el ejemplo 11, pasos de 1 a 9. El paso 7 se realiza utilizando el 5-amino-piridina-2-carboxilato de etilo y se obtiene el 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-(6-etoxicarbonil-piridin-3-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxilato de tert-butilo. Este se desprotege en el

50 paso 8 formándose el 5-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina-6-carbonil]-amino]-piridina-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza para dar el compuesto epigrafiado en el paso 9.

Ejemplo 13

ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico

Se obtiene el ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico, EM (ISP) m/e = 518,0 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 11, pasos de 1 a 9. El paso 7 se realiza utilizando 4-amino-2-fluor-benzoato de etilo y en él se obtiene el 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-(4-etoxicarbonil-3-fluor-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxilato de tert-butilo. Este se desprotege en el paso

55

8, obteniéndose el 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de etilo, que se hidroliza para dar el compuesto epigrafiado en el paso 9.

Ejemplo 14

ácido 4-[[4-(3-fluor-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo descrito en los esquemas 2 y 3.

Paso 1. En un reactor de 2 l se introduce una solución de 4-hidroxi-3-nitro-benzoato de metilo (30 g, 152 mmoles) en acetona (1000 ml) y se trata con K_2CO_3 (31,5 g, 228 moles) y bromuro de bencilo (52 g, 36,1 ml, 304 mmoles). Se mantiene la mezcla agitada mecánicamente en ebullición a reflujo durante 16 horas con una ligera corriente de argón. Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente. Se recoge el residuo en acetato de etilo/agua y se separan las dos fases. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo (volumen total de disolvente = 1,5 l, volumen total de agua = 1 l). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran. El 4-benciloxi-3-nitro-benzoato de metilo así obtenido se utiliza en bruto para la reacción siguiente.

Paso 2. Se trata una solución del 4-benciloxi-3-nitro-benzoato de metilo en bruto del paso anterior en tetrahydrofurano (150 ml) y MeOH (600 ml) con KOH 3N (152 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se acidifica la mezcla con HCl 3N. Se forma un precipitado que se filtra, se lava con MeOH/agua = 1:1 y se seca con vacío. Se obtiene el ácido 4-benciloxi-3-nitro-benzoico (42 g, 95% en los dos pasos) en forma de sólido blanco, que se utiliza en bruto para la reacción siguiente.

Paso 3. Se trata una suspensión del ácido 4-benciloxi-3-nitro-benzoico (36 g, 132 mmoles) en tolueno (1000 ml) y dimetilformamida (3 ml) con cloruro de tionilo (47 g, 28,7 ml, 395 mmoles) y se agita a 90°C durante 18 horas. Se evaporan completamente los componentes volátiles y se seca el residuo con alto vacío. El cloruro de 4-benciloxi-3-nitro-benzoilo que se obtiene (37,5 g, 97%) se utiliza en bruto para la reacción siguiente.

Paso 4. Se trata una solución del 4-amino-benzoato de etilo (17 g, 103 mmoles) en diclorometano (500 ml) y trietilamina (20,8 g, 28,5 ml, 206 mmoles) con dimetilaminopiridina (0,63 g, 5 mmoles) y cloruro de 4-benciloxi-3-nitro-benzoilo (30 g, 103 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, formándose un precipitado compacto blanco. Se diluye la suspensión con agua (10 ml) y se agita vigorosamente, después se filtra y se lava con diclorometano y agua. Se seca el sólido con alto vacío, obteniéndose el 4-(4-benciloxi-3-nitro-benzoil-amino)-benzoato de etilo en forma de sólido blanco, 26,5 g (61%), EM (ISP) m/e = 419,3 (M-H).

Pasos 5 y 6. Se trata una solución de 4-(4-benciloxi-3-nitro-benzoil-amino)-benzoato de etilo (26 g, 63 mmoles) en DMF (2644 ml) con paladio al 10 % sobre carbón (5,3 g). Se somete la mezcla reaccionante a vacío y se rellena con hidrógeno. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas, se filtra el catalizador y se lava con una pequeña cantidad de dimetilformamida. Se concentra la solución resultante, que contiene el 4-(3-amino-4-hidroxi-benzoil-amino)-benzoato de etilo en bruto, hasta un volumen de 300 ml y se trata con K_2CO_3 (34,1 g, 247 mmoles) y 1,2-dibromoetano (46,4 g, 247 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a 70°C y se agita durante 18 horas. Se concentra la mezcla hasta un volumen de 100 ml y se diluye con acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se lava tres veces con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra. Se recoge el residuo en metanol y se somete a ultrasonidos. Se filtra el sólido blanco, obteniéndose el 4-[[3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo puro (8,6 g). Se concentra el líquido filtrado y se purifica el residuo por cromatografía flash (gradiente de tolueno/acetonitrilo), obteniéndose otros 2 g de material. De este modo se obtiene el 4-[[3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo en forma de sólido blanco, 10,6 g (52%), EM (ISP) m/e = 327,0 (M+H⁺); RMN-H¹ (300 MHz; DMSO-d6) δ = 10,27 (1H, s), 7,92 (4H, s), 7,16-7,19 (2H, m), 6,75 (1H, d), 6,04 (1H, s), 4,29 (2H, q), 4,19 (2H, s), 3,32 (2H, s), 1,32 (3H, t).

Pasos 7 y 8. Se trata una solución de 4-[[3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo (27 mg, 0,085 mmoles) en piridina (0,4 ml) con una solución de cloruro de 3-fluor-bencenosulfonilo (25 mg, 0,13 mmoles) en piridina (0,2 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evapora la piridina y se disuelve el 4-[[4-(3-fluor-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo residual en bruto en etanol (0,6 ml) y se trata con KOH 3N (0,15 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se acidifica la mezcla con HCl 3N y se concentra. Se purifica el residuo por HPLC preparativa (ZORBAX Eclipse XDB-C18, 21,2x50 mm, 5 μ m, gradiente de acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico). Se obtiene el ácido 4-[[4-(3-fluor-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico (17,1 mg, 44%) en forma de sólido blanco mate, EM (ISP) m/e = 455,0 (M-H).

Ejemplo 15

ácido 4-[[4-(2,5-difluor-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 4-[[4-(2,5-difluor-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico, EM (ISP) m/e = 472,9 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 14, pasos de 1 a 8. El paso 7 se realiza utilizando cloruro de 2,5-difluor-bencenosulfonilo y de este modo se obtiene el 4-[[4-(2,5-difluor-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 8.

Ejemplo 16

ácido 4-[[4-(5-fluor-2-metil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

- Se obtiene el ácido 4-[[4-(5-fluor-2-metil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico, EM (ISP) m/e = 468,9 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 14, pasos de 1 a 8. El paso 7 se realiza utilizando cloruro de 5-fluor-2-metil-bencenosulfonilo y de este modo se obtiene el 4-[[4-(5-fluor-2-metil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 8.

Ejemplo 17

ácido 4-[[4-(3-difluorometoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

- Se obtiene el ácido 4-[[4-(3-difluorometoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico, EM (ISP) m/e = 502,9 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 14, pasos de 1 a 8. El paso 7 se realiza utilizando cloruro de 3-difluorometoxi-bencenosulfonilo y permite obtener el 4-[[4-(3-difluorometoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 8.

Ejemplo 18

- 15 ácido 4-[[4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 4-[[4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico, EM (ISP) m/e = 466,5 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 14, pasos de 1 a 8. El paso 7 se realiza utilizando cloruro de 3,5-dimetil-bencenosulfonilo y en él se obtiene el 4-[[4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 8.

- 20 Ejemplo 19

ácido 4-[[4-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

- Se obtiene el ácido 4-[[4-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico, EM (ISP) m/e = 505,1 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 14, pasos de 1 a 8. El paso 7 se realiza utilizando cloruro de 3-trifluorometil-bencenosulfonilo y permite obtener el 4-[[4-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 8.

Ejemplo 20

ácido 4-[[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

- Se obtiene el ácido 4-[[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico, EM (ISP) m/e = 471,1 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 14, pasos de 1 a 8. El paso 7 se realiza utilizando cloruro de 3-cloro-bencenosulfonilo y permite obtener el 4-[[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 8.

Ejemplo 21

ácido 2-fluor-4-[[4-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

- Se obtiene el ácido 2-fluor-4-[[4-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico, EM (ISP) m/e = 523,0 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 14, pasos de 1 a 8. El paso 4 se realiza utilizando 4-amino-2-fluor-benzoato de etilo, obteniéndose el 4-(4-benciloxi-3-nitro-benzoilamino)-2-fluor-benzoato de etilo, que se reduce al 4-(3-amino-4-hidroxi-benzoilamino)-2-fluor-benzoato de metilo en el paso 5 y se cicla en el 4-[[3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de etilo en el paso 6. El paso 7 se realiza utilizando cloruro de 3-trifluorometil-bencenosulfonilo, obteniéndose el 2-fluor-4-[[4-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 8.

Ejemplo 22

ácido 4-[[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico

- Se obtiene el ácido 4-[[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico, EM (ISP) m/e = 489,1 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 21, pasos de 1 a 8. El paso 7 se realiza utilizando cloruro de 3-cloro-bencenosulfonilo, obteniéndose el 4-[[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 8.

Ejemplo 23

ácido 2-fluor-4-[[4-(3-fluor-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 2-fluor-4-[[4-(3-fluor-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico, EM (ISP) m/e = 473,1 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 21, pasos de 1 a 8. El paso 7 se realiza utilizando cloruro de 3-fluor-bencenosulfonilo, obteniéndose el 2-fluor-4-[[4-(3-fluor-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 8.

5 Ejemplo 24

ácido 4-[[4-(2,5-difluor-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico

Se obtiene el ácido 4-[[4-(2,5-difluor-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico, EM (ISP) m/e = 491,1 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 21, pasos de 1 a 8. El paso 7 se realiza utilizando cloruro de 2,5-difluor-bencenosulfonilo, obteniéndose el 4-[[4-(2,5-difluor-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 8.

10 Ejemplo 25

ácido 2-fluor-4-[[4-(5-fluor-2-metil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el ácido 2-fluor-4-[[4-(5-fluor-2-metil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico, EM (ISP) m/e = 487,1 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 21, pasos de 1 a 8. El paso 7 se realiza utilizando cloruro de 5-fluor-2-metil-bencenosulfonilo, obteniéndose el 2-fluor-4-[[4-(5-fluor-2-metil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 8.

15 Ejemplo 26

ácido 4-[[4-(3-difluormetoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico

20 Se obtiene el ácido 4-[[4-(3-difluormetoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico, EM (ISP) m/e = 521,2 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 21, pasos de 1 a 8. El paso 7 se realiza utilizando cloruro de 3-difluormetoxi-bencenosulfonilo, obteniéndose el 4-[[4-(3-difluormetoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 8.

Ejemplo 27

25 ácido 4-[[4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico

Se obtiene el ácido 4-[[4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico, EM (ISP) m/e = 483,3 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 21, pasos de 1 a 8. El paso 7 se realiza utilizando cloruro de 3,5-dimetil-bencenosulfonilo, obteniéndose 4-[[4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 8.

30 Ejemplo 28

ácido 4-[[4-(3-carbamoil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico

35 Se obtiene el ácido 4-[[4-(3-carbamoil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico, EM (ISP) m/e = 500,0 (M+H⁺), del modo descrito en el ejemplo 21, pasos de 1 a 8. El paso 7 se realiza utilizando cloruro de 3-ciano-bencenosulfonilo, obteniéndose el 4-[[4-(3-ciano-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 8 tanto en la posición carboxilato como en la posición ciano.

Ejemplo 29

ácido 6-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-nicotínico

40 Se obtiene el ácido 6-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-nicotínico, EM (ISP) m/e = 502,1 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 14, pasos de 1 a 8. El paso 4 se realiza utilizando 6-amino-nicotinato de metilo, se obtiene el 6-(4-benciloxi-3-nitro-benzoilamino)-nicotinato de metilo, que se reduce a 6-(3-amino-4-hidroxi-benzoilamino)-nicotinato de metilo en el paso 5 y se cicla a 6-[[3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-nicotinato de metilo en el paso 6. El paso 7 se realiza utilizando cloruro de 5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilo, obteniéndose el 6-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-nicotinato de metilo, que se hidroliza en el paso 8.

45 Ejemplo 30

ácido 2-cloro-4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo descrito en los esquemas 1 y 6.

Paso 1. Se añade el cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (5,77 g, 2,39 mmoles) a una solución de 3-amino-4-hidroxi-benzoato de metilo (ejemplo 1, paso 1; 4,00 g, 23,9 mmoles) en piridina (38 ml). Se agita la solución homogénea a temperatura ambiente durante 72 h, después se reparte entre acetato de etilo y una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Se tritura el residuo en acetato de etilo, obteniéndose el 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilamino)-4-hidroxi-benzoato de metilo (7,19 g, 81%). Sólido rosa, EM (ISP) = 370,0 (M-H)⁻.

Paso 2. Se añade carbonato potásico (3,87 g, 28,0 mmoles) a una solución de 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilamino)-4-hidroxi-benzoato de metilo (2,08 g, 5,59 mmoles) y dibromometano (2,92 g, 16,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (35 ml), se calienta la suspensión a 80°C durante 48 h, después se reparte la mezcla reaccionante entre agua y diclorometano. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxilato de metilo (2,13 g, 99%). Sólido blanco, EM (ISP) = 384,1 (M+H)⁺.

Paso 3. Por hidrólisis del 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxilato de metilo con arreglo al método general del ejemplo 1, paso 4, se obtiene el ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico. Sólido ligeramente rojo, EM (ISP) = 368,1 (M-H)⁻.

Paso 4. Se agita a temperatura ambiente durante 15 min una solución del ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico (1,00 g, 2,70 mmoles), 4-amino-2-clorobenzoato de etilo (1,08 g, 5,41 mmoles), 4-metilmorfolina (1,37 g, 13,5 mmoles) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,54 g, 4,06 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml), después se le añade la 4-(dimetilamino)piridina (337 mg, 2,70 mmoles) y se agita la solución a 60°C durante 18 h. Después de enfriar se reparte la mezcla reaccionante entre agua, heptano y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el 2-cloro-4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoato de etilo (849 mg, 57%). Sólido blanco mate, EM (ISP) = 551,2 (M+H)⁺.

Paso 5. Por hidrólisis del 2-cloro-4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, con arreglo al método general del ejemplo 1, paso 6 se obtiene el compuesto epigrafiado. Sólido blanco, EM (ISP) = 521,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 31

ácido 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 487,1 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 30, pasos de 1 a 5. El paso 4 se realiza utilizando 4-aminobenzoato de etilo, obteniéndose el 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 32

ácido 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 507,2 (M+H)⁺, del modo descrito en el ejemplo 30, pasos de 1 a 5. El paso 4 se realiza utilizando 4-amino-2-fluor-benzoato de etilo, obteniéndose el 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 33

fenilamida del ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 445,2 (M+H)⁺, del modo descrito en el ejemplo 30, pasos de 1 a 4. El paso 4 se realiza utilizando anilina como reactivo amina.

Ejemplo 34

piridin-3-ilamida del ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 446,1 (M+H)⁺, del modo descrito en el ejemplo 30, pasos de 1 a 4. El paso 4 se realiza utilizando 3-aminopiridina como reactivo amina.

Ejemplo 35

ácido 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2-fenil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo descrito en los esquemas 1 y 6.

Paso 1. Se agita a 100°C durante 48 h una mezcla de 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilamino)-4-hidroxi-benzoato de metilo (ejemplo 30, paso 1; 200 mg, 0,537 mmoles), dimetilacetal de benzaldehído (0,5 ml) y ácido tolueno-4

sulfónico monohidratado (10 mg, 54 μ moles). Después de enfriar se añade heptano y se recoge el precipitado por filtración, obteniéndose el 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2-fenil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxilato de metilo (208 mg, 84%). Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) = 460,2 (M+H)⁺.

5 Paso 2. Por hidrólisis del 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2-fenil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxilato de metilo con arreglo al método general del ejemplo 1, paso 4, se obtiene el ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2-fenil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico. Sólido blanco, EM (ISP) = 443,9 (M-H)⁻.

10 Paso 3. Por reacción del ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2-fenil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico con 4-aminobenzoato de etilo con arreglo al método general del ejemplo 30, paso 4, se obtiene el 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2-fenil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoato de etilo. Sólido blanco mate, EM (ISP) = 593,2 (M+H)⁺.

Paso 4. Por hidrólisis del 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2-fenil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, con arreglo al método general del ejemplo 1, paso 6, se obtiene el compuesto epigrafiado. Sólido blanco, EM (ISP) = 563,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 36

15 ácido 4-[[9-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo descrito en los esquemas 1 y 4.

20 Paso 1. Se añade carbonato potásico (818 mg, 5,92 mmoles) a una solución de 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilamino)-4-hidroxi-benzoato de metilo (ejemplo 30, paso 1; 1,00 g, 2,69 mmoles) y 1,3-dibromopropano (597 mg, 2,96 mmoles) en N,N-dimetilformamida (17 ml), se calienta la suspensión a 60°C durante 5 h, después se reparte la mezcla reaccionante entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el 9-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-carboxilato de metilo (996 mg, 90%). Sólido blanco, EM (ISP) = 412,1 (M+H)⁺.

25 Paso 2. Por hidrólisis de 9-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-carboxilato de metilo con arreglo al método general del ejemplo 1, paso 4, se obtiene el ácido 9-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-carboxílico. Sólido blanco, EM (ISP) = 396,1 (M-H)⁻.

30 Paso 3. Por reacción del ácido 9-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-carboxílico con 4-aminobenzoato de etilo con arreglo al método general del ejemplo 30, paso 4, se obtiene el 4-[[9-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-carbonil]-amino]-benzoato de etilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 545,3 (M+H)⁺.

35 Paso 4. Por hidrólisis de 4-[[9-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-carbonil]-amino]-benzoato de etilo con arreglo al método general del ejemplo 1, paso 6, se obtiene el compuesto epigrafiado. Sólido blanco, EM (ISP) = 515,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 37

ácido 2-cloro-4-[[9-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-carbonil]-amino]-benzoico

40 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 548,9 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 36, pasos de 1 a 4. El paso 3 se realiza utilizando 4-amino-2-clorobenzoato de etilo, obteniéndose el 2-cloro-4-[[9-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 4.

Ejemplo 38

45 ácido 4-[[6-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[b][1,4]oxazocina-8-carbonil]-amino]-benzoico

50 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 529,0 (M-H)⁻, de modo similar al descrito en el ejemplo 36, pasos de 1 a 4. El paso 1 se realiza utilizando 1,4-dibromobutano, obteniéndose el 6-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[b][1,4]oxazocina-8-carboxilato de metilo, que se hidroliza en el paso 2, obteniéndose el ácido 6-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[b][1,4]oxazocina-8-carboxílico. Este reacciona con el 4-aminobenzoato de etilo en el paso 3 para obtener el 4-[[6-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[b][1,4]oxazocina-8-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 4.

Ejemplo 39

ácido 2-cloro-4-[[6-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[b][1,4]oxazocina-8-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 565,2 (M+H)⁺, del modo descrito en el ejemplo 38, pasos de 1 a 4.

- 5 El paso 3 se realiza utilizando 4-amino-2-cloro-benzoato de etilo, obteniéndose el 2-cloro-4-[[6-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[b][1,4]oxazocina-8-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 4.

Ejemplo 40

ácido 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-trifluorometil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoico

- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo descrito en los esquemas 1 y 6.

Paso 1. Se hidrogena el 4-hidroxi-3-nitro-5-trifluorometil-benzoato de metilo de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, obteniéndose el 3-amino-4-hidroxi-5-trifluorometil-benzoato de metilo. Sólido amarillo, EM (ISP) = 234,1 (M-H)⁻.

- 15 Paso 2. Se calienta a reflujo durante 48 h una suspensión de 3-amino-4-hidroxi-5-trifluorometil-benzoato de metilo (4,66 g, 19,8 mmoles) y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (4,78 g, 19,8 mmoles) en tolueno (38 ml). Después de enfriar se recoge el precipitado por filtración y se lava con tolueno, obteniéndose el 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilamino)-4-hidroxi-5-trifluorometil-benzoato de metilo. Sólido blanco mate, EM (ISP) = 438,0 (M-H)⁻.

- 20 Paso 3. Por ciclación del 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilamino)-4-hidroxi-5-trifluorometil-benzoato de metilo con dibromometano con arreglo al ejemplo 30, paso 2, se obtiene el 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-trifluorometil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxilato de metilo. Espuma blanca, EM (ISP) = 451,9 (M+H)⁺.

Paso 4. Por hidrólisis del 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-trifluorometil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxilato de metilo de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 4, se obtiene el ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-trifluorometil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico. Sólido blanco, EM (ISP) = 436,0 (M-H)⁻.

- 25 Paso 5. Por reacción del ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-trifluorometil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico con 4-aminobenzoato de etilo de modo similar al descrito en el ejemplo 30, paso 4, se obtiene el 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-trifluorometil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoato de etilo. Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) = 584,9 (M+H)⁺.

- 30 Paso 6. Por hidrólisis del 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-trifluorometil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoato de etilo de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 6, se obtiene el compuesto epigrafiado. Sólido blanco, EM (ISP) = 554,9 (M-H)⁻.

Obtención del material de partida

- 35 a) Se calienta a reflujo durante 48 h una solución del ácido 3-trifluorometil-4-hidroxibenzoico (5,00 g, 24,3 mmoles) en una solución metanólica de ácido sulfúrico al 15% (50 ml), después se vierte sobre hielo y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa 1 M de carbonato sódico y salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra, obteniéndose el 4-hidroxi-3-trifluorometil-benzoato de metilo (4,67 g, 87%). Sólido blanco mate, EM (ISP) = 219,0 (M-H)⁻.

- 40 b) Se añade a -10°C una solución acuosa de ácido nítrico del 65 % (1,76 ml, 39 mmoles) y ácido nítrico fumante (3,25 ml, 78 mmoles) a una solución del 4-hidroxi-3-trifluorometil-benzoato de metilo (4,31 g, 19,6 mmoles) en ácido acético (54 ml). Se retira el baño de hielo y se agita la solución a temperatura ambiente durante 5 h, después se reparte entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra, obteniéndose el 4-hidroxi-3-nitro-5-trifluorometil-benzoato de metilo (5,16 g, 99%). Sólido anaranjado, EM (ISP) = 263,9 (M-H)⁻.

Ejemplo 41

- 45 ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 569,0 (M-H)⁻, de modo similar al descrito en el ejemplo 36, pasos 1-4. El paso 1 se realiza utilizando 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilamino)-4-hidroxi-5-trifluorometil-benzoato de metilo (ejemplo 40, paso 2) y 1,2-dibromoetano, obteniéndose el 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxilato de metilo, que se hidroliza en el paso 2, obteniéndose el ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico. Este se hace

reaccionar con 4-aminobenzoato de etilo en el paso 3, obteniéndose el 4-{{[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 4.

Ejemplo 42

ácido 4-{{[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metoxi-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino}-benzoico

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo descrito en los esquemas 1 y 6.

Paso 1. Se hidrogena el 3-metoxi-4-hidroxi-5-nitro-benzoato de metilo (J. Am. Chem. Soc. 105, 5015, 1983) de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, obteniéndose el 3-amino-4-hidroxi-5-metoxi-benzoato de metilo. Sólido verde oscuro, EM (ISP) = 198,3 (M+H)⁺.

10 Paso 2. Se hace reaccionar el 3-amino-4-hidroxi-5-metoxi-benzoato de metilo con cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo con arreglo al método general del ejemplo 40, paso 2, obteniéndose el 3-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonilamino)-4-hidroxi-5-metoxi-benzoato de metilo. Sólido ligeramente gris, EM (ISP) = 400,1 (M-H)⁻.

Paso 3. Por ciclación del 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilamino)-4-hidroxi-5-metoxi-benzoato de metilo con dibromometano con arreglo al ejemplo 30, paso 2, se obtiene el 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metoxi-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxilato de metilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 414,2 (M+H)⁺.

15 Paso 4. Por hidrólisis del 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metoxi-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxilato de metilo de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 4, se obtiene el ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metoxi-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico. Sólido blanco, EM (ISP) = 398,0 (M-H)⁻.

20 Paso 5. Por reacción del ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metoxi-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico con 4-aminobenzoato de etilo de modo similar al descrito en el ejemplo 30, paso 4, se obtiene el 4-{{[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metoxi-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino}-benzoato de etilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 547,2 (M+H)⁺.

Paso 6. Por hidrólisis de 4-{{[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metoxi-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino}-benzoato de etilo de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 6, se obtiene el compuesto epigrafiado. Sólido blanco, EM (ISP) = 517,1 (M-H)⁻.

25 Ejemplo 43

ácido 4-{{[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoico

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 531,1 (M-H)⁻, de modo similar al descrito en el ejemplo 36, pasos 1-4. El paso 1 se realiza utilizando 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilamino)-4-hidroxi-5-metoxi-benzoato de metilo (ejemplo 42, paso 2) y 1,2-dibromoetano, obteniéndose el 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxilato de metilo, que se hidroliza en el paso 2, obteniéndose el ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico. Este se hace reaccionar con 4-aminobenzoato de etilo en el paso 3, obteniéndose el 4-{{[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 4.

35 Ejemplo 44

ácido 4-{{[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluor-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino}-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo descrito en los esquemas 1 y 6.

40 Paso 1. Se hidrogena el 3-fluor-4-hidroxi-5-nitro-benzoato de metilo de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, obteniéndose el 3-amino-5-fluor-4-hidroxi-benzoato de metilo. Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) = 184,1 (M-H)⁻.

Paso 2. Se hace reaccionar el 3-amino-5-fluor-4-hidroxi-benzoato de metilo con cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo con arreglo al método general del ejemplo 40, paso 2, obteniéndose el 3-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonilamino)-5-fluor-4-hidroxi-benzoato de metilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 388,2 (M-H)⁻.

45 Paso 3. Por ciclación del 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilamino)-5-fluor-4-hidroxi-benzoato de metilo con dibromometano con arreglo al ejemplo 30, paso 2, se obtiene el 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluor-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxilato de metilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 402,0 (M+H)⁺.

Paso 4. Por hidrólisis del 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluor-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxilato de metilo de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 4, se obtiene el ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluor-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico. Sólido blanco, EM (ISP) = 386,0 (M-H)⁻.

Paso 5. Por reacción del ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluor-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico con 4-aminobenzoato de etilo de modo similar al descrito en el ejemplo 30, paso 4, se obtiene el 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluor-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoato de etilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 535,2 (M+H)⁺.

- 5 Paso 6. Por hidrólisis del 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluor-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoato de etilo de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 6, se obtiene el compuesto epigrafiado. Sólido blanco, EM (ISP) = 505,1 (M-H)⁻.

Obtención del material de partida

- 10 a) Se calienta a reflujo durante 48 h una solución del ácido 3-fluor-4-hidroxibenzoico (5,00 g, 32,0 mmoles) en una solución metanólica de ácido sulfúrico al 15 % (50 ml), después se vierte sobre hielo y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa 1 M de carbonato sódico y salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra, obteniéndose el 4-fluor-3-trifluorometil-benzoato de metilo (4,48 g, 82%). Sólido blanco mate, EM (ISP) = 169,1 (M-H)⁻.

- 15 b) Se añaden a -10°C una solución acuosa de ácido nítrico al 65% (2,3 ml, 50 mmoles) y ácido nítrico fumante (2,1 ml, 50 mmoles) a una solución del 4-hidroxi-3-trifluorometil-benzoato de metilo (4,27 g, 25,1 mmoles) en éter de dietilo (60 ml). Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h, después se reparte entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra, obteniéndose el 3-fluor-4-hidroxi-5-nitro-benzoato de metilo (5,39 g, 100%). Sólido amarillo, EM (ISP) = 214,1 (M-H)⁻.

20 Ejemplo 45

ácido 2-cloro-4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluor-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 539,1 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 44, pasos 1–5. El paso 4 se realiza utilizando 4-amino-2-clorobenzoato de etilo, obteniéndose el 2-cloro-4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluor-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

25 Ejemplo 46

ácido 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluor-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 523,2 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 44, pasos 1–5. El paso 4 se realiza utilizando 4-amino-2-fluorbenzoato de etilo, obteniéndose el 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluor-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

30 Ejemplo 47

ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 519,1 (M-H)⁻, de modo similar al descrito en el ejemplo 36, pasos 1–4. El paso 1 se realiza utilizando 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilamino)-5-fluor-4-hidroxi-benzoato de metilo (ejemplo 44, paso 2) y 1,2-dibromoetano, obteniéndose el 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxilato de metilo, que se hidroliza en el paso 2, obteniéndose el ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico. Este se hace reaccionar con 4-aminobenzoato de etilo en el paso 3, obteniéndose el 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 4.

Ejemplo 48

- 40 ácido 2-cloro-4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

- 45 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 552,9 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 47, pasos 1–4. El paso 3 se realiza utilizando 4-amino-2-clorobenzoato de etilo, obteniéndose el 2-cloro-4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 4.

Ejemplo 49

ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 536,8 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 47, pasos 1–4. El paso 3 se realiza utilizando 4-amino-2-fluorbenzoato de etilo, obteniéndose el 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfo-

nil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-2-fluor-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 4.

Ejemplo 50

5 ácido 4-[[7-cloro-3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo descrito en los esquemas 1 y 6.

Paso 1. Se añade en 10 min una solución de 3-cloro-4-hidroxi-5-nitro-benzoato de metilo (500 mg, 2,16 mmoles) en metanol (22 ml) a una mezcla de hierro en polvo (410 mg, 7,34 mmoles), cloruro amónico (647 mg, 12,1 mmoles) y agua (22 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 16 h, después de enfriar se filtra a través de tierra de diatomeas. Se extrae el líquido filtrado con acetato de etilo, se seca (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, acetato de etilo/heptano = 7:3) se obtiene el 3-amino-5-cloro-4-hidroxi-benzoato de metilo (293 mg, 68%). Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) = 200,1 (M-H)⁻.

Paso 2. Se hace reaccionar el 3-amino-5-cloro-4-hidroxi-benzoato de metilo con cloruro de 5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilo con arreglo al método general del ejemplo 40, paso 2, obteniéndose el 3-cloro-5-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilamino)-4-hidroxi-benzoato de metilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 404,2 (M-H)⁻.

Paso 3. Por ciclación del 3-cloro-5-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilamino)-4-hidroxi-benzoato de metilo con dibromometano con arreglo al ejemplo 30, paso 2, se obtiene el 7-cloro-3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxilato de metilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 418,0 (M+H)⁺.

Paso 4. Por hidrólisis del 7-cloro-3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxilato de metilo de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 4, se obtiene el ácido 7-cloro-3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico. Sólido blanco, EM (ISP) = 402,1 (M-H)⁻.

Paso 5. Por reacción del ácido 7-cloro-3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico con 4-aminobenzoato de etilo de modo similar al descrito en el ejemplo 30, paso 4, se obtiene el 4-[[7-cloro-3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoato de etilo. Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) = 551,1 (M+H)⁺.

Paso 6. Por hidrólisis de 4-[[7-cloro-3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoato de etilo de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 6, se obtiene el compuesto epigrafiado. Sólido blanco, EM (ISP) = 520,9 (M-H)⁻.

Obtención del material de partida

30 Se añade a -10°C una solución acuosa de ácido nítrico al 65% (2,4 ml, 54 mmoles) y ácido nítrico fumante (2,2 ml, 54 mmoles) a una solución del 3-cloro-4-hidroxi-benzoato de metilo (5,00 g, 26,8 mmoles) en éter de dietilo (65 ml). Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h, después se reparte entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra, obteniéndose el 3-cloro-4-hidroxi-5-nitro-benzoato de metilo (6,24 g, 100%). Sólido amarillo, EM (ISP) = 230,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 51

ácido 4-[[8-cloro-4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 534,8 (M-H)⁻, de modo similar al descrito en el ejemplo 36, pasos 1-4. El paso 1 se realiza utilizando 3-cloro-5-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilamino)-4-hidroxi-benzoato de metilo (ejemplo 50, paso 2) y 1,2-dibromoetano, obteniéndose el 8-cloro-4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxilato de metilo, que se hidroliza en el paso 2, obteniéndose el ácido 8-cloro-4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico. Este se hace reaccionar con 4-aminobenzoato de etilo en el paso 3, obteniéndose el 4-[[8-cloro-4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 4.

Ejemplo 52

ácido 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo descrito en los esquemas 1 y 6.

Paso 1. Se hidrogena el ácido 4-hidroxi-3-metil-5-nitro-benzoico de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 1, obteniéndose el 3-amino-4-hidroxi-5-metil-benzoato de metilo. Sólido anaranjado, EM (ISP) = 180,1 (M-H)⁻.

Paso 2. Se hace reaccionar el 3-amino-4-hidroxi-5-metil-benzoato de metilo con cloruro de 5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilo con arreglo al método general del ejemplo 40, paso 2, obteniéndose el 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilamino)-4-hidroxi-5-metil-benzoato de metilo. Sólido ligeramente marrón, EM (ISP) = 384,1 (M-H)⁻.

5 Paso 3. Por ciclación del 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilamino)-4-hidroxi-5-metil-benzoato de metilo con di-bromometano con arreglo al ejemplo 30, paso 2, se obtiene el 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxilato de metilo. Sólido blanco mate, EM (ISP) = 398,1 (M+H)⁺.

Paso 4. Por hidrólisis del 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxilato de metilo de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 4, se obtiene el ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico. Sólido blanco, EM (ISP) = 381,9 (M-H)⁻.

10 Paso 5. Por reacción del ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico con 4-aminobenzoato de etilo de modo similar al descrito en el ejemplo 30, paso 4, se obtiene el 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoato de etilo. Sólido anaranjado, EM (ISP) = 530,9 (M+H)⁺.

15 Paso 6. Por hidrólisis del 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoato de etilo de modo similar al descrito en el ejemplo 1, paso 6, se obtiene el compuesto epigrafiado. Sólido marrón, EM (ISP) = 501,1 (M-H)⁻.

Obtención del material de partida

20 a) Se calienta a reflujo durante 48 h una solución del ácido 4-hidroxi-3-metilbenzoico (5,00 g, 32,8 mmoles) en una solución metanólica de ácido sulfúrico al 15 % (50 ml), después se vierte sobre hielo y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa 1 M de carbonato sódico y salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra, obteniéndose el 4-hidroxi-3-metil-benzoato de metilo (5,18 g, 95%). Sólido marrón, EM (ISP) = 165,1 (M-H)⁻.

25 b) Se añaden a -10°C una solución acuosa de ácido nítrico al 65 % (2,7 ml, 60 mmoles) y ácido nítrico fumante (2,5 ml, 60 mmoles) a una solución de 4-hidroxi-3-metil-benzoato de metilo (4,97 g, 29,9 mmoles) en éter de dietilo (60 ml). Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h, después se reparte entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra, obteniéndose el ácido 4-hidroxi-3-metil-5-nitro-benzoico (6,27 g, 99%). Sólido amarillo, EM (ISP) = 210,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 53

30 ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 514,9 (M-H)⁻, de modo similar al descrito en el ejemplo 36, pasos 1-4. El paso 1 se realiza utilizando 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilamino)-4-hidroxi-5-metil-benzoato de metilo (ejemplo 52, paso 2) y 1,2-dibromoetano, obteniéndose el 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxilato de metilo, que se hidroliza en el paso 2, obteniéndose el ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico. Este se hace reaccionar con 4-aminobenzoato de etilo en el paso 3, obteniéndose el 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 4.

Ejemplo 54

(4-fluor-fenil)-amida del ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico

40 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 463,1 (M+H)⁺, del modo descrito en el ejemplo 30, pasos 1-4. El paso 4 se realiza utilizando 4-fluoranilina como reactivo amina.

Ejemplo 55

ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo descrito en los esquemas 7 y 8.

45 Paso 1. Se añade a 0°C una solución de complejo borano-tetrahidrofurano (1 M en tetrahidrofurano, 45 ml, 45 mmoles) a una suspensión de metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazina-6-carboxilato (2,00 g, 8,96 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml). Se retira el baño de hielo, se agita la solución homogénea a temperatura ambiente durante 2 h, se destruye el exceso de reactivo mediante la adición cuidadosa de metanol (42 ml) a 0°C. Después de la evaporación del material volátil se recoge el residuo una solución metanólica de ácido sulfúrico al 5 % (25 ml) y se calienta la solución a reflujo durante 80 min. Después de enfriar, se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y agua, se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se concentra, obteniéndose el 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxilato de metilo (1,79 g, 96%). Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) = 210,1 (M+H)⁺.

Paso 2. Se hace reaccionar el 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxilato de metilo con cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo con arreglo al método general del ejemplo 30, paso 1, obteniéndose el 4-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxilato de metilo. Sólido rosa, EM (ISP) = 414,2 (M+H)⁺.

5 Paso 3. Por hidrólisis del 4-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxilato de metilo con arreglo al método general del ejemplo 1, paso 4, se obtiene el ácido 4-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico. Sólido blanco, EM (ISP) = 398,1 (M-H)⁻.

10 Paso 4. Por reacción del ácido 4-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico con 4-aminobenzoato de etilo con arreglo al método general del ejemplo 30, paso 4, se obtiene el 4-[[4-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 547,2 (M+H)⁺.

Paso 5. Por hidrólisis del 4-[[4-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de etilo con arreglo al método general del ejemplo 1, paso 6, se obtiene el compuesto epigrafiado. Sólido blanco, EM (ISP) = 517,0 (M-H)⁻.

Ejemplo 56

15 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,5-diaza-naftaleno-7-carbonil]-amino]-benzoico
Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo descrito en el esquema 7.

20 Paso 1. Se añade hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral, 603 mg, 13,8 mmoles) a una solución de glicolato de etilo (1,43 g, 13,8 mmoles) en 1,4-dioxano y se calienta la mezcla reaccionante a 70°C durante 1 h, después se le añade la 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (solicitud de pat. eur. EP 122109 (1984); 1,64 g, 6,91 mmoles), se continúa la agitación a 70°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 16 h. Se neutraliza la mezcla reaccionante con una solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato sódico y se extrae tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Por cromatografía (SiO₂, gradiente de hexano-acetato de etilo) se obtiene el (5-bromo-3-nitro-piridin-2-iloxi)-acetato de etilo (1,03 g, 49%). Líquido ligeramente amarillo, EM (ISP) = 305,1 (M+H)⁺.

25 Paso 2. Se añade hierro en polvo (22,8 g, 408 mmoles) a una solución de (5-bromo-3-nitro-piridin-2-iloxi)-acetato de etilo (2,28 g, 7,47 mmoles) en ácido acético (230 ml), y se calienta la mezcla reaccionante a 60°C durante 150 min, se enfría a temperatura ambiente y se filtra. Se concentra el líquido filtrado, se recoge en diclorometano/metanol = 1:1 y se neutraliza con una solución acuosa 1 M de carbonato sódico. Se lava la fase orgánica con agua y se extrae de nuevo la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan otra vez con una solución
30 acuosa 1 M de carbonato sódico, se secan (Na₂SO₄) y se concentran, obteniéndose la 7-bromo-1H-4-oxa-1,5-diaza-naftalen-2-ona (1,46 g, 85%). Sólido blanco mate, EM (ISP) = 226,9 (M-H)⁻.

35 Paso 3. Se añade por goteo a 0°C un complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M en tetrahidrofurano, 32 ml, 32 mmoles) a una solución de 7-bromo-1H-4-oxa-1,5-diaza-naftalen-2-ona (1,45 g, 6,33 mmoles) en tetrahidrofurano (240 ml). Se retira el baño de hielo y se calienta la solución a reflujo durante 3 h, después se elimina el material volátil por destilación. Se recoge el residuo en una solución acuosa de ácido clorhídrico del 37 % y se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 75 min, se basifica a pH 10 con una solución acuosa de hidróxido sódico al 30 % y se extrae tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄) y se concentran, obteniéndose el 7-bromo-2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,5-diaza-naftaleno (944 mg, 69%). Sólido blanco, EM (ISP) = 215,1 (M+H)⁺.

40 Paso 4. Se hace reaccionar el 7-bromo-2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,5-diaza-naftaleno con cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo con arreglo al método general del ejemplo 1, paso 3, obteniéndose el 7-bromo-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,5-diaza-naftaleno. Sólido blanco, EM (ISP) = 420,9 (M+H)⁺

45 Paso 5. Se calienta a 110°C con una presión de monóxido de carbono de 70 bar durante 20 h una solución de 7-bromo-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,5-diaza-naftaleno (200 mg, 0,476 mmoles), trietilamina (120 mg, 1,19 mmoles) y un complejo de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio-diclorometano (19 mg, 29 μmoles) en etanol (2 ml) y acetato de etilo (2 ml). Se concentra la mezcla reaccionante y se cromatografía el residuo (SiO₂, gradiente de tolueno-acetonitrilo), obteniéndose el 1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,5-diaza-naftaleno-7-carboxilato de etilo (132 mg, 67%). Sólido blanco mate, EM (ISP) = 413,2 (M+H)⁺.

50 Paso 6. Se agita a 50°C durante 72 h una mezcla de 1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,5-diaza-naftaleno-7-carboxilato de etilo (124 mg, 0,30 mmoles) en tetrahidrofurano (0,6 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido potásico (0,60 ml, 0,60 mmoles). Por evaporación del material volátil se obtiene el 1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,5-diaza-naftaleno-7-carboxilato potásico (116 mg), que se utiliza directamente para el paso siguiente. Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) = 383,1 (M-K)⁻.

Paso 7. Por reacción del 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,5-diaza-naftaleno-7-carboxilato potásico con 4-aminobenzoato de tert-butilo con arreglo al método general del ejemplo 30, paso 4, se obtiene el 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,5-diaza-naftaleno-7-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 560,1 (M+H)⁺.

- 5 Paso 8. Se disuelve el 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,5-diaza-naftaleno-7-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo (27 mg, 48 μmoles) en una solución de cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 1,0 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 4 días, luego se recoge el precipitado por filtración y se lava con acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (21 mg, 86%). Sólido blanco, EM (ISP) = 502,0 (M-H)⁻.

Ejemplo 57

- 10 fenilamida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,5-diaza-naftaleno-7-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 460,1 (M+H)⁺, de modo similar al descrito en el ejemplo 30, paso 4, partiendo del 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,5-diaza-naftaleno-7-carboxilato potásico (ejemplo 56, paso 6) y anilina.

Ejemplo 58

- 15 fenilamida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo descrito en los esquemas 1, 4 y 5.

- 20 Paso 1. Se añaden bromuro de alilo (195 mg, 1,63 mmoles) y carbonato potásico (372 mg, 2,69 mmoles) a una solución de 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilamino)-4-hidroxi-benzoato de metilo (ejemplo 30, paso 1; 200 mg, 0,538 mmoles) en acetona y se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 16 h. Después de enfriar se separa el material insoluble por filtración y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el 3-[alil-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-amino]-4-aliloxi-benzoato de metilo (243 mg, 100%). Sólido anaranjado, EM (ISP) = 452,1 (M+H)⁺.

- 25 Paso 2. Se agita a 95°C durante 16 h una solución del 3-[alil-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-amino]-4-aliloxi-benzoato de metilo (243 mg, 0,537 mmoles) y carbonilclorohidrottris(trifenilfosfina)rutenio (15 mg, 16 μmoles) en tolueno (2,6 ml), después se añade otra porción de carbonilclorohidrottris(trifenilfosfina)rutenio (27 mg, 25 μmoles) y se continúa la agitación durante 48 h, después se evapora el disolvente. Por cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el 3-[(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-propenil-amino]-4-[(propenil)oxi]-benzoato de metilo (177 mg, 73%). Aceite ligeramente rojo, EM (ISP) = 452,1 (M+H)⁺.

- 30 Paso 3. Se agita a 45°C durante 24 h una solución de 3-[(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-propenil-amino]-4-[(propenil)oxi]-benzoato de metilo (170 mg, 0,378 mmoles) y dicloro(1,3-dimesitil-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno)(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio (32 mg, 38 μmoles) en tolueno (1,7 ml), luego se evapora el disolvente. Por cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxilato de metilo (75 mg, 50%). Sólido ligeramente rojo, EM (ISP) = 395,7 (M+H)⁺.

- 35 Paso 4. Por hidrólisis del 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxilato de metilo con arreglo al método general del ejemplo 1, paso 4, se obtiene el ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico. Sólido ligeramente rojo, EM (ISP) = 380,1 (M-H)⁻.

Paso 5. Por reacción del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico con anilina con arreglo al método general del ejemplo 30, paso 4, se obtiene el compuesto epigrafiado. Sólido anaranjado, EM (ISP) = 455,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 59

- 40 ácido (2-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 508,1 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 30, pasos 1-5. El paso 4 se realiza utilizando 2-amino-4-tiazolacetato de etilo, obteniéndose el (2-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 60

- 45 ácido (3-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-fenil)-acético

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 501,0 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 30, pasos 1-5. El paso 4 se realiza utilizando (3-aminofenil)acetato de etilo, obteniéndose el (3-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-fenil)-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 61

- 50 ácido (4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-fenil)-acético

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 501,1 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 30, pasos 1–5. El paso 4 se realiza utilizando (4-aminofenil)acetato de etilo, obteniéndose el (4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-fenil)-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

5 Ejemplo 62

ácido (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 540,1 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 47, pasos 1–4. El paso 3 se realiza utilizando 2-amino-4-tiazolacetato de etilo, obteniéndose el (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 4.

Ejemplo 63

ácido (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acético

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 533,0 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 47, pasos 1–4. El paso 3 se realiza utilizando (4-aminofenil)acetato de etilo, obteniéndose el (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 4.

Ejemplo 64

ácido (2-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluor-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 526,1 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 44, pasos 1–5. El paso 4 se realiza utilizando 2-amino-4-tiazolacetato de etilo, obteniéndose el (2-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluor-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 65

ácido (4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluor-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-fenil)-acético

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 519,1 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 44, pasos 1–5. El paso 4 se realiza utilizando (4-aminofenil)acetato de etilo, obteniéndose el (2-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluor-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 66

30 ácido (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético

35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 522,2 (M-H)⁻, de modo similar al descrito en el ejemplo 36, pasos 1–4. El paso 1 se realiza utilizando 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilamino)-4-hidroxi-benzoato de metilo (ejemplo 30, paso 1) y 1,2-dibromoetano, obteniéndose el 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxilato de metilo, que se hidroliza en el paso 2, obteniéndose el ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico. Este se hace reaccionar con 2-amino-4-tiazolacetato de etilo en el paso 3, obteniéndose el (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 4.

Ejemplo 67

ácido (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acético

40 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 515,2 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 66, pasos 1–4. El paso 3 se realiza utilizando (4-aminofenil)acetato de etilo, obteniéndose el (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 4.

Ejemplo 68

ácido (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético

45 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 540,1 (M+H)⁺, del modo descrito en el ejemplo 55, pasos 1–5. El paso 4 se realiza utilizando 2-amino-4-tiazolacetato de etilo, obteniéndose el (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 69

ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-fenil]-acético

- Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 531,1 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 55, pasos 1-5. El paso 4 se realiza utilizando (4-aminofenil)acetato de etilo, obteniéndose el 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-fenil]-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 5.

Ejemplo 70

ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo descrito en los esquemas 7, 8, y 13.

Paso 1. Por reacción del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico (ejemplo 55, paso 3) con 4-aminobenzoato de tert-butilo con arreglo al método general del ejemplo 30, paso 4, se obtiene el 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 575,2 (M+H)⁺.

- 15 Paso 2. Se trata una suspensión de 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo (100 mg, 0,174 mmoles) en ácido fórmico (2 ml) con una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30 % (89 µl, 0,87 mmoles) y se agita a temperatura ambiente, pasadas 24 h se añade otra porción de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30 % (89 µl, 0,87 mmoles). Pasado un tiempo total de reacción de 48 h se añade agua (7 ml) y al cabo de 30 min se recoge el precipitado por filtración y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (75 mg, 79%). Sólido blanco, EM (ISP) = 549,2 (M-H)⁻.
- 20

Ejemplo 71

fenilamida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 459,2 (M+H)⁺, del modo descrito en el ejemplo 66, pasos 1-3. El paso 3 se realiza utilizando anilina como reactivo amina.

25 Ejemplo 72

ácido 3-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 501,3 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 66, pasos 1-4. El paso 3 se realiza utilizando 3-aminobenzoato de metilo, obteniéndose el 3-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, que se hidroliza en el paso 4.

30 Ejemplo 73

ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazina-7-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo descrito en el esquema 10.

- 35 Paso 1. Se añade a temperatura ambiente durante 5 min una solución de complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M en tetrahidrofurano, 13 ml, 13 mmoles) a una solución del ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico (2,00 g, 8,13 mmoles), pasadas 72 h se vierte cuidadosamente la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se concentra, obteniéndose el (4-bromo-2-nitro-fenil)-metanol (1,85 g, 96%). Sólido blanco, RMN-H¹ (300 MHz; CDCl₃) δ = 8,25 (d, J = 1,8, 1 H), 7,80 (dd, J = 8,1, 1,8, 1 H), 7,67 (d, J = 8,1, 1 H), 4,96 (d, J = 6,3, 2 H), 2,37 (t, J = 6,3, 1 H).

- 40 Paso 2. Se calienta a 75°C durante 1 h una mezcla de (4-bromo-2-nitro-fenil)-metanol (1,85 g, 7,97 mmoles), hierro en polvo (2,23 g, 39,9 mmoles), cloruro amónico (213 mg, 3,99 mmoles), etanol (20 ml) y agua (10 ml), después de enfriar se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas. Se concentra el líquido filtrado y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra, obteniéndose el (2-amino-4-bromo-fenil)-metanol (1,53 g, 90%). Sólido blanco mate, EM (EI) = 201,0 (M⁺).

- 45 Paso 3. Se trata a temperatura ambiente una solución de (2-amino-4-bromo-fenil)-metanol (1,53 g, 7,57 mmoles) en piridina (15 ml) con cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (1,85 g, 7,57 mmoles) y se agita durante 72 h, luego se vierte sobre una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico enfriada con hielo y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra, obteniéndose un residuo gomoso, del que se precipita el producto por adición de tolueno. Se recoge el precipitado por filtración y se seca, obteniéndose la N-(5-bromo-2-hidroximetil-fenil)-5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonamida (2,51 g, 82%). Sólido blanco mate, EM (ISP) = 50
- 404,2 (M-H)⁻.

Paso 4. Se calienta a reflujo a 100°C durante 16 h una mezcla de N-(5-bromo-2-hidroximetil-fenil)-5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonamida (2,51 g, 6,17 mmoles), ácido tolueno-4-sulfónico monohidratado (117 mg, 0,617 mmoles) y dietil-acetal de formaldehído (15,5 ml). Después de enfriar se añade heptano a la suspensión, que se agita durante 15 min. Se recoge el precipitado por filtración y se seca, obteniéndose la 7-bromo-1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazina (2,25 g, 87%). Sólido blanco mate, EM (ISP) = 418,1 (M+H)⁺.

Paso 5. Se calienta a 130°C con una presión de monóxido de carbono de 100 bar durante 3 h una solución de 7-bromo-1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazina (2,00 g, 4,78 mmoles), trietilamina (1,21 g, 11,9 mmoles), y un complejo de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio-diclorometano (200 mg, 0,239 mmoles) en metanol (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). Se concentra la mezcla reaccionante y se cromatografía el residuo (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo), obteniéndose el 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazina-7-carboxilato de metilo (825 mg, 43%). Sólido anaranjado, EM (ISP) = 398,1 (M+H)⁺.

Paso 6. Por hidrólisis del 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]-7-carboxilato de metilo con arreglo al método general del ejemplo 1, paso 4, se obtiene el ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazina-7-carboxílico. Sólido blanco mate, EM (ISP) = 382,3 (M-H)⁻.

Paso 7. Por reacción del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazina-7-carboxílico con 4-aminobenzoato de etilo con arreglo al método general del ejemplo 30, paso 4, se obtiene el 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazina-7-carbonil]-amino]-benzoato de etilo. Espuma blanca, EM (ISP) = 531,1 (M+H)⁺.

Paso 8. Por hidrólisis del 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazina-7-carbonil]-amino]-benzoato de etilo con arreglo al método general del ejemplo 1, paso 6, se obtiene el compuesto epigrafiado. Sólido blanco, EM (ISP) = 503,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 74

ácido (2-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazina-7-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 524,2 (M+H)⁺, del modo descrito en el ejemplo 73, pasos 1-8. El paso 7 se realiza utilizando el 2-amino-4-tiazolacetato de etilo, obteniéndose el (2-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazina-7-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 8.

Ejemplo 75

ácido (4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazina-7-carbonil]-amino]-fenil)-acético

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 517,1 (M+H)⁺, del modo descrito en el ejemplo 73, pasos 1-8. El paso 7 se realiza utilizando (4-aminofenil)acetato de etilo, obteniéndose el (4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazina-7-carbonil]-amino]-fenil)-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 8.

Ejemplo 76

ácido 2-cloro-5-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 535,0 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 66, pasos 1-4. El paso 3 se realiza utilizando 5-amino-2-clorobenzoato de metilo, obteniéndose el 2-cloro-5-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, que se hidroliza en el paso 4.

Ejemplo 77

ácido (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-trifluormetil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 590,2 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 41, pasos 1-4. El paso 3 se realiza utilizando el 2-amino-4-tiazolacetato de etilo, obteniéndose el (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-trifluormetil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 4.

Ejemplo 78

ácido (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-trifluormetil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acético

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 583,0 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 41, pasos 1–4. El paso 3 se realiza utilizando (4-aminofenil)acetato de etilo, obteniéndose el (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 4.

5 Ejemplo 79

ácido (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 536,1 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 53, pasos 1–4. El paso 3 se realiza utilizando 2-amino-4-tiazolacetato de etilo, obteniéndose el (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 4.

10

Ejemplo 80

ácido (4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-fenil)-acético

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 515,1 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 52, pasos 1–6. El paso 5 se realiza utilizando (4-aminofenil)acetato de etilo, obteniéndose el (4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-fenil)-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

15

Ejemplo 81

ácido (2-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 522,1 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 52, pasos 1–6. El paso 5 se realiza utilizando 2-amino-4-tiazolacetato de etilo, obteniéndose el (2-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

20

Ejemplo 82

ácido (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acético

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 529,0 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 53, pasos 1–4. El paso 3 se realiza utilizando (4-aminofenil)acetato de etilo, obteniéndose el (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 4.

25

Ejemplo 83

ácido (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-5-il)-acético

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 522,1 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 66, pasos 1–4. El paso 3 se realiza utilizando (2-amino-tiazol-5-il)-acetato de etilo, obteniéndose el (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-5-il)-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 4.

30

35 Ejemplo 84

ácido 2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-5-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 508,1 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 66, pasos 1–4. El paso 3 se realiza utilizando 2-amino-tiazol-5-carboxilato de etilo, obteniéndose el 2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-5-carboxilato de etilo, que se hidroliza en el paso 4.

40

Ejemplo 85

ácido (3-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acético

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 515,1 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 66, pasos 1–4. El paso 3 se realiza utilizando (3-aminofenil)acetato de etilo, obteniéndose el (3-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 4.

45

Ejemplo 86

ácido 3-(4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-fenil)-propiónico

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 529,0 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 66, pasos 1-4. El paso 3 se realiza utilizando 3-(4-amino-fenil)-propionato de etilo, obteniéndose el 3-(4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-fenil)-propionato de etilo, que se hidroliza en el paso 4.

Ejemplo 87

ácido (2-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-5-metil-tiazol-4-il)-acético

- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 536,3 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 66, pasos 1-4. El paso 3 se realiza utilizando 2-(2-amino-5-metil-tiazol-4-il)acetato de metilo, obteniéndose el (2-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-5-metil-tiazol-4-il)-acetato de metilo, que se hidroliza en el paso 4.

Ejemplo 88

- 15 ácido (3-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-pirazol-1-il)-acético

- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 505,3 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 66, pasos 1-4. El paso 3 se realiza utilizando el (3-amino-pirazol-1-il)-acetato de etilo, obteniéndose (3-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-pirazol-1-il)-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 4.

Ejemplo 89

ácido 4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-2-ciano-benzoico

- 25 Paso 1. Por reacción del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico (ejemplo 1, paso 4) con 2-bromo-5-aminobenzonitrilo con arreglo al método general del ejemplo 30, paso 4, se obtiene la (4-bromo-3-ciano-fenil)-amida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico. Sólido blanco, EM (ISP) = 562,1 (M+H)⁺.

- 30 Paso 2. Se calienta a 110°C con presión de monóxido de carbono durante 16 h una solución de la (4-bromo-3-ciano-fenil)-amida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico (109 mg, 0,194 mmoles), trietilamina (49 mg, 0,48 mmoles) y un complejo de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio-diclorometano (20 mg, 25 µmoles) en acetato de etilo (1,5 ml) y 1-propanol (1,5 ml), después se elimina el material volátil por destilación. Por cromatografía del residuo (SiO₂; gradiente de heptano-acetato de etilo, después diclorometano/metanol = 9:1) y posterior trituración en diclorometano se obtiene el 4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-2-ciano-benzoato de propilo (46 mg, 42%). Sólido blanco, EM (ISP) = 568,2 (M-H)⁻.

- 35 Paso 3. Por hidrólisis del 4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-2-ciano-benzoato de propilo, con arreglo al método general del ejemplo 1, paso 6, se obtiene el compuesto epigrafiado. Sólido blanco, EM (ISP) = 526,4 (M-H)⁻.

Ejemplo 90

ácido 2-fluor-4-{{4-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoico

- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 501,1 (M+H)⁺, del modo descrito en el ejemplo 1, pasos 1-6. El paso 3 se realiza utilizando el cloruro de 2-metoxi-5-metilbencenosulfonilo, obteniéndose el 4-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxilato de metilo, que se hidroliza en el paso 4, obteniéndose el ácido 4-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico. Este se hace reaccionar con 4-amino-2-fluorbenzoato de etilo en el paso 5, obteniéndose el 2-fluor-4-{{4-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 91

ácido (2-{{4-(tolueno-3-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 472,1 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 1, pasos 1-6. El paso 3 se realiza utilizando cloruro de 3-metilbencenosulfonilo, obteniéndose el 4-(tolueno-3-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxilato de metilo, que se hidroliza en el paso 4, obteniéndose el ácido 4-(tolueno-3-sulfonil)-

3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico. Este se hace reaccionar con 2-amino-4-tiazolacetato de etilo en el paso 5, obteniéndose el (2-[[4-(tolueno-3-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 92

5 ácido (2-[[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 492,0 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 1, pasos 1-6. El paso 3 se realiza utilizando cloruro de 3-clorobencenosulfonilo, obteniéndose el 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxilato de metilo, que se hidroliza en el paso 4, obteniéndose el ácido 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico. Este se hace reaccionar con 2-amino-4-tiazolacetato de etilo en el paso 5, obteniéndose el (2-[[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 93

ácido (2-[[4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 486,3 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 1, pasos 1-6. El paso 3 se realiza utilizando el cloruro de 3,5-dimetilbencenosulfonilo, obteniéndose el 4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxilato de metilo, que se hidroliza en el paso 4, obteniéndose el ácido 4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico. Este se hace reaccionar con 2-amino-4-tiazolacetato de etilo en el paso 5, obteniéndose el (2-[[4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 94

ácido (3-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-pirazol-1-il)-acético

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 491,1 (M-H)⁻, del modo descrito en el ejemplo 52, pasos 1-6. El paso 5 se realiza utilizando el (3-amino-pirazol-1-il)-acetato de etilo, obteniéndose (3-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-pirazol-1-il)-acetato de etilo, que se hidroliza en el paso 6.

Ejemplo 95

ácido 4-[[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

30 Paso 1. Se hace reaccionar el 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxilato de metilo (ejemplo 55, paso 1) con cloruro de 3-cloro-bencenosulfonilo con arreglo al método general del ejemplo 30, paso 1, obteniéndose el 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxilato de metilo. Espuma blanca mate, EM (ISP) = 384,1 (M+H)⁺.

Paso 2. Por hidrólisis del 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxilato de metilo con arreglo al método general del ejemplo 1, paso 4, se obtiene el ácido 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico. Sólido blanco, EM (ISP) = 370,0 (M+H)⁺.

35 Paso 3. Por reacción del ácido 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico con 4-aminobenzoato de tert-butilo con arreglo al método general del ejemplo 30, paso 4, se obtiene el 4-[[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo. Espuma blanca, EM (ISP) = 545,3 (M+H)⁺.

40 Paso 4. Por hidrólisis de 4-[[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo con arreglo al método general del ejemplo 96, paso 2, se obtiene el compuesto epigrafiado. Sólido blanco, EM (ISP) = 487,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 96

ácido 4-[[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

45 Paso 1. Se trata a 0°C una solución del 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 95, paso 3; 192 mg, 0,352 mmoles) en diclorometano (2 ml) con ácido 3-cloroperbenzoico (61 mg, 0,35 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 4 h, después se reparte entre diclorometano y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico. Se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, acetato de etilo) se obtiene el 4-[[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo (153 mg, 77%). Sólido blanco, EM (ISP) = 561,2 (M+H)⁺.

Paso 2. Se agita a temperatura ambiente durante 16 h una suspensión de 4-[[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo (153 mg, 0,273 mmoles) en ácido fórmico (4 ml), después se trata la solución resultante con agua y se agita la suspensión durante 90 min más. Se recoge el precipitado por filtración y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (126 mg, 92%). Sólido blanco, 505,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 97

ácido 4-[[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 521,2 (M+H)⁺, con arreglo al método general del ejemplo 70, paso 2, a partir del 4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 95, paso 3).

Ejemplo 98

ácido 4-[[4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

Paso 1. Se hace reaccionar el 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxilato de metilo (ejemplo 55, paso 1) con cloruro de 3,5-dimetil-bencenosulfonilo con arreglo al método general del ejemplo 30, paso 1, obteniéndose el 4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxilato de metilo. Espuma blanca, EM (ISP) = 378,2 (M+H)⁺.

Paso 2. Por hidrólisis del 4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxilato de metilo con arreglo al método general del ejemplo 1, paso 4, se obtiene el ácido 4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico. Sólido blanco, EM (ISP) = 364,1 (M+H)⁺.

Paso 3. Por reacción del ácido 4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico con 4-aminobenzoato de tert-butilo con arreglo al método general del ejemplo 30, paso 4, se obtiene el 4-[[4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 539,3 (M+H)⁺.

Paso 4. Por hidrólisis de 4-[[4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo con arreglo al método general del ejemplo 96, paso 2, se obtiene el compuesto epigrafiado. Sólido blanco, EM (ISP) = 483,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 99

ácido 4-[[4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 499,2 (M+H)⁺, del modo descrito en el ejemplo 96, pasos 1–2. Por oxidación del 4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 98, paso 3) en el paso 1 se obtiene el 4-[[4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo, que se hidroliza en el paso 2.

Ejemplo 100

ácido 4-[[4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 515,3 (M+H)⁺, con arreglo al método general del ejemplo 70, paso 2, a partir del 4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 98, paso 3).

Ejemplo 101

ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 533,3 (M–H)[–], del modo descrito en el ejemplo 96, pasos 1–2. Por oxidación del 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 70, paso 1) en el paso 1, se obtiene el 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo, que se hidroliza en el paso 2.

Ejemplo 102

ácido (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acético

Paso 1. Por reacción del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico (ejemplo 55, paso 3) con (4-aminofenil)acetato de tert-butilo con arreglo al método general del ejemplo 30, paso 5,

se obtiene el (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acetato de tert-butilo. Sólido anaranjado, EM (ISP) = 589,5 (M+H)⁺.

5 Paso 2. Por oxidación del (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acetato de tert-butilo con arreglo al método general del ejemplo 96, paso 1, se obtiene el (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acetato de tert-butilo. Sólido blanco mate, EM (ISP) = 605,3 (M+H)⁺.

Paso 3. Por hidrólisis del (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acetato de tert-butilo con arreglo al método general del ejemplo 96, paso 2, se obtiene el compuesto epigrafiado. Sólido blanco, 549,2 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 103

ácido (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acético

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 565,2 (M+H)⁺, con arreglo al método general del ejemplo 70, paso 2, a partir del (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acetato de tert-butilo (ejemplo 102, paso 1).

Ejemplo 104

ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico

20 Paso 1. Por reacción del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico (ejemplo 55, paso 3) con 4-amino-2-fluorbenzoato de tert-butilo con arreglo al método general del ejemplo 30, paso 5, se obtiene el 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-2-fluorbenzoato de tert-butilo. Sólido blanco mate, EM (ISP) = 591,2 (M+H)⁺.

25 Paso 2. Por hidrólisis del 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-2-fluorbenzoato de tert-butilo con arreglo al método general del ejemplo 96, paso 2, se obtiene el compuesto epigrafiado. Sólido blanco, EM (ISP) = 537,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 105

ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 569,1 (M+H)⁺, con arreglo al método general del ejemplo 70, paso 2, a partir del 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-2-fluorbenzoato de tert-butilo (ejemplo 104, paso 1).

Ejemplo 106

ácido 2-cloro-4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

35 Paso 1. Por reacción del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico (ejemplo 55, paso 3) con 4-amino-2-cloro-benzoato de tert-butilo en el paso 1 con arreglo al método general del ejemplo 30, paso 5, se obtiene el 2-cloro-4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo. Sólido blanco, EM (ISP) = 609,1 (M+H)⁺.

40 Paso 2. Por hidrólisis del 2-cloro-4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo con arreglo al método general del ejemplo 96, paso 2, se obtiene el compuesto epigrafiado. Sólido blanco, EM (ISP) = 553,0 (M+H)⁺.

Obtención del 4-amino-2-clorobenzoato de tert-butilo

45 a) Se añade a 0°C el tert-butolato de litio (2,2 M en tetrahydrofurano, 6,2 ml, 13,6 mmoles) a una solución de cloruro de 2-cloro-4-nitrobenzoilo (2,00 g, 9,09 mmoles) en tetrahydrofurano (12 ml). Se mantiene la solución anaranjada a 0°C durante 1,5 h, después se deja calentar a temperatura ambiente durante 16 h, se reparte entre una solución acuosa 1 M de carbonato sódico y acetato de isopropilo. Se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se concentra, obteniéndose el 2-cloro-4-nitro-benzoato de tert-butilo (2,05 g, 88%) que se utiliza directamente para el paso siguiente. Aceite marrón, EM (EI) = 257,1 (M⁺).

50 b) A una solución de 2-cloro-4-nitro-benzoato de tert-butilo (2,05 g, 7,98 mmoles) en etanol 12 ml) y acetato de etilo (108 ml) se le añade platino al 5 % sobre carbón activo (295 mg) y se agita la mezcla a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (1 bar). Se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas, se concentra el

líquido filtrado, obteniéndose el 4-amino-2-clorobenzoato de tert-butilo (1,75 g, 96%). Sólido anaranjado, EM (EI) = 227,2 (M⁺).

Ejemplo 107

5 ácido 2-cloro-4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 584,9 (M+H)⁺, con arreglo al método general del ejemplo 70, paso 2, a partir del 2-cloro-4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo (ejemplo 106, paso 1).

Ejemplo 108

10 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-fenilcarbamoil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxilato de etilo

Paso 1. Se calienta a reflujo durante 16 h una mezcla de 2-amino-4-bromofenol (5,00 g, 26,6 mmoles), 2,3-dibromopropionato de etilo (7,84 g, 29,2 mmoles) y carbonato potásico (10,3 g, 81,8 mmoles) en acetona (55 ml). Después de evaporar el material volátil se reparte el residuo entre diclorometano y agua. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa 1 M de carbonato sódico y salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el 6-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxilato de etilo (5,95 g, 78%). Sólido anaranjado, EM (ISP) = 286,0 (M+H)⁺.

Paso 2. Se hace reaccionar el 6-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxilato de etilo con cloruro de 5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonilo con arreglo al método general del ejemplo 30, paso 1, obteniéndose el 6-bromo-4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxilato de etilo. Sólido amarillo, EM (ISP) = 489,9 (M+H)⁺.

Paso 3. Se calienta a 140°C con irradiación de microondas durante 10 min una mezcla de 6-bromo-4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxilato de etilo (200 mg, 0,408 mmoles), molibdenohexacarbonilo (108 mg, 0,408 mmoles), anilina (114 mg, 1,22 mmoles), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (192 mg, 1,22 mmoles), trans-bis(μ-acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)encil]dipaladio (II) (12 mg, 37 μmoles) y tetrafluorborato de tris(tert-butil)fosfina (6 mg, 20 μmoles) en tetrahidrofurano (1 ml), después se reparte la mezcla reaccionante entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (111 mg, 51%). Espuma blanca mate, EM (ISP) = 531,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 109

30 ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-fenilcarbamoil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 501,4 (M-H)⁻, con arreglo al método general del ejemplo 1, paso 6, a partir del 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-fenilcarbamoil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxilato de etilo.

Ejemplo 110

35 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-(2-fluor-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 549,3 (M+H)⁺, del modo descrito en el ejemplo 108, pasos 1-3. El paso 3 se realiza utilizando 2-fluoranilina como reactivo amina.

Ejemplo 111

40 ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-(2-fluor-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 519,3 (M-H)⁻, con arreglo al método general del ejemplo 1, paso 6, a partir del 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-(2-fluor-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxilato de etilo.

Ejemplo 112

45 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-(3-fluor-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 549,3 (M+H)⁺, del modo descrito en el ejemplo 108, pasos 1-3. El paso 3 se realiza utilizando 3-fluoranilina como reactivo amina.

Ejemplo 113

ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-(3-fluor-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxílico

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 519,3 (M-H)⁻, con arreglo al método general del ejemplo 1, paso 6, a partir del 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-(3-fluor-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxilato de etilo.

Ejemplo 114

4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-(4-fluor-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxilato de etilo

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 549,3 (M+H)⁺, del modo descrito en el ejemplo 108, pasos 1-3. El paso 3 se realiza utilizando 4-fluoranilina como reactivo amina.

Ejemplo 115

ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-(4-fluor-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxílico

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP) = 519,1 (M-H)⁻, con arreglo al método general del ejemplo 1, paso 6, a partir del 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-(4-fluor-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxilato de etilo.

Ejemplo A

Se pueden fabricar de modo convencional tabletas recubiertas con una película, que contengan los ingredientes siguientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>por tableta</u>	
núcleo:		
compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
película de recubrimiento:		
hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

20 Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime para obtener núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución / suspensión acuosa de la película recién mencionada.

Ejemplo B

De un modo convencional pueden fabricarse cápsulas que contengan los ingredientes siguientes:

25

ES 2 382 214 T3

<u>Ingredientes</u>	<u>por cápsula</u>
compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
polietilenglicol 400	150,0 mg
ácido acético, cantidad suficiente para	pH 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

- 5 Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad restante de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales empleando un exceso apropiado y se esteriliza.

Ejemplo D

De modo convencional se pueden fabricar cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes:

contenido de la cápsula

compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
cera amarilla	8,0 mg
aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
aceites vegetales parcialm. hidrogen.	34,0 mg
aceite de soja	110,0 mg
peso del contenido de la cápsula:	165,0 mg

cápsula de gelatina

gelatina	75,0 mg
glicerina del 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (materia seca)
dióxido de titanio	0,4 mg
óxido de hierro amarillo	1,1 mg

- 10 Se disuelve el ingrediente activo en una masa fundida de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño adecuado. Se tratan las cápsulas de gelatina blanda y su contenido con arreglo a los procedimientos usuales.

Ejemplo E

De un modo convencional pueden fabricarse bolsitas que contengan los ingredientes siguientes:

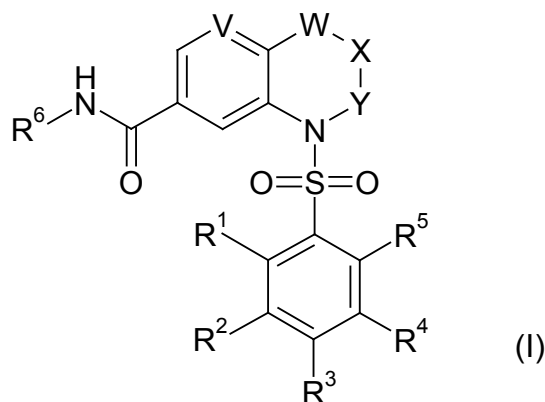
ES 2 382 214 T3

compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
lactosa, polvo fino	1015,0 mg
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetil-celulosa sódica	14,0 mg
polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
estearato magnésico	10,0 mg
aditivos saborizantes	1,0 mg

Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetil-celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



en donde

- 5 V es N o -C(R⁷)-;
- W es un enlace sencillo o -C(R⁸R⁹)-;
- X es O, S, SO, SO₂ o N(R¹⁰);
- Y es -C(R¹¹R¹²)-, -C(R¹¹R¹²)C(R¹³R¹⁴)-, -C(R¹¹R¹²)C(R¹³R¹⁴)C(R¹⁵R¹⁶)-, -C(R¹¹R¹²)C(R¹³R¹⁴)C(R¹⁵R¹⁶)C(R¹⁷R¹⁸)- o -C(R¹¹)=C(R¹²)-;
- 10 R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, alquilo inferior-C(O), alquilo inferior-C(O)-NH, alquilo inferior-C(O)-N(alquilo inferior), alquilo inferior-S(O)₂, NH₂-S(O)₂, N(H,alquilo inferior)-S(O)₂ o N(alquilo inferior)₂-S(O)₂, NH₂-C(O), N(H,alquilo inferior)-C(O), N(alquilo inferior)₂-C(O), COOH o alcoxi inferior-C(O), en los que el alquilo inferior está opcionalmente sustituido por hidroxilo, NH₂, N(H,alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂;
- 15
- R⁶ es un grupo arilo o heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1 - 4 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, alquilo inferior-C(O), alquilo inferior-C(O)-NH, alquilo inferior-C(O)-N(alquilo inferior), alquilo inferior-S(O)₂, NH₂-S(O)₂, N(H,alquilo inferior)-S(O)₂, N(alquilo inferior)₂-S(O)₂, NH₂-C(O), N(H,alquilo inferior)-C(O), N(alquilo inferior)₂-C(O), alcoxi inferior-C(O), COOH, 1H-tetrazol-5-ilo, 5-oxo-4H-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-oxo-4H-[1,2,4]tiadiazol-3-ilo, 5-tioxo-4H-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 2-oxo-3H-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-ilo, SO₃H, 3-hidroxilo-isooxazol-5-ilo, 6-oxo-6H-piran-3-ilo, 6-oxo-6H-piran-2-ilo, 2-oxo-2H-piran-3-ilo, 2-oxo-2H-piran-4-ilo y P(O)(OCH₂CH₃)OH, en donde alquilo inferior está opcionalmente sustituido por COOH, hidroxilo, NH₂, N(H,alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂ y en donde fluor-alquilo inferior está opcionalmente sustituido por hidroxilo;
- 25
- R⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, hidroxilo o hidroxilo-alquilo inferior;
- R⁸ y R⁹ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior;
- R¹⁰ es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, alquilo inferior-C(O), alquilo inferior-S(O)₂, alcoxi inferior-C(O), (alquilo inferior)NH-C(O), o (alquilo inferior)₂N-C(O);
- 30 R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, hidroxilo-alquilo inferior, arilo, COOH, C(O)O-alquilo inferior o ciano;

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables;

35 en donde

"alquilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, es un radical alquilo monovalente de cadena ramificada o lineal de uno a siete átomos de carbono;

"cicloalquilo" es un radical carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono;

"alcoxi inferior" es el grupo R'-O-, en donde R' es alquilo inferior;

"arilo", solo o en combinación, es el grupo fenilo;

"heteroarilo" es un anillo monocíclico de 5 a 6 miembros aromático o anillo bicíclico de 9 a 10 miembros que puede

5 comprender 1, 2 o 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre;

"su sal farmacéuticamente aceptable" es una sal alcalina, alcalinotérrica o de amonio del compuesto de fórmula (I); y

su éster fármaceuticamente aceptable" es un derivado del compuesto de fórmula (I) en donde un grupo carboxi se ha

convertido en un éster de alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, amino-alquilo

10 inferior, mono- o di-alquilo inferior-amino-alquilo inferior, morfolino-alquilo inferior, pirrolidino-alquilo inferior,

un derivado del compuesto de fórmula (I) en donde grupos hidroxil se han convertido en los ésteres correspondientes

con ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido

succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico o ácido p-toluensulfónico.

15 2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, hidroxil, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, hidroxil-alquilo inferior, arilo o ciano.

3. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, en los que V es -C(R⁷)- y R⁷ tiene el significado definido en la reivindicación 1.

4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en los que W es un enlace sencillo.

20 5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en los que X es O, S, SO₂ o N(R¹⁰) y R¹⁰ tiene el significado definido en la reivindicación 1.

6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en los que Y es -C(R¹¹R¹²)- o

-C(R¹¹R¹²)C(R¹³R¹⁴)-, y R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

25 7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en los que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior o NH₂-C(O).

8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en los que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno o alcoxi inferior.

9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en los que R¹ es alcoxi inferior.

10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en los que R¹ es metoxi.

30 11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, en los que R², R³ y R⁵ son hidrógeno.

12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, en los que R⁴ es halógeno.

13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, en los que R⁴ es cloro.

35 14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13, en los que R⁶ es un grupo arilo o heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1 - 4 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, alcoxi inferior, COOH, 1H-tetrazol-5-ilo y 5-oxo-4H-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo.

40 15. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en los que R⁶ es un grupo fenilo, piridinilo, pirazolilo o tiazolilo, dicho grupo está opcionalmente sustituido por 1 - 2 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, alcoxi inferior, COOH, 1H-tetrazol-5-ilo y 5-oxo-4H-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo.

16. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 15, en los que R⁶ es un grupo fenilo, piridinilo o tiazolilo, dicho grupo está opcionalmente sustituido por 1 - 2 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, carboxi-alquilo inferior y COOH.

17. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16, en los que R⁶ es 4-carboxi-fenilo, 3-fluor-4-carboxi-fenilo, 3-cloro-4-carboxi-fenilo, 2-carboxi-piridin-5-ilo, 4-carboxi-metil-fenilo, 4-carboxi-metil-tiazol-2-ilo o 2-carboxi-metil-tiazol-4-ilo.
18. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 17, en los que R⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o fluor-alcoxi inferior.
19. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 18, en los que R⁷ es hidrógeno o halógeno.
20. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19, en los que R⁷ es hidrógeno o fluor.
21. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 20, en los que R⁸ y R⁹ son hidrógeno.
22. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 21, en los que R¹⁰ es hidrógeno.
23. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 22, en los que R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ con independencia entre sí son hidrógeno o fenilo.
24. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23, en los que R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ son hidrógeno.
25. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 22, en los que R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ son hidrógeno, COOH o C(O)O-alquilo inferior.
26. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 25, elegidos entre el grupo formado por:
- ácido 4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-2-fluor-benzoico,
 ácido 2-cloro-4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 5-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-piridina-2-carboxílico,
 ácido 4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-2-metoxi-benzoico,
 ácido 4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-2-metil-benzoico,
 ácido 4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-3-metil-benzoico,
 ácido 2-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-carboxílico,
 [4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico,
 [4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico,
 ácido 4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 5-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina-6-carbonil]-amino}-piridina-2-carboxílico,
 ácido 4-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina-6-carbonil]-amino}-2-fluor-benzoico,
 ácido 4-{{4-(3-fluor-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 4-{{4-(2,5-difluor-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 4-{{4-(5-fluor-2-metil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 4-{{4-(3-difluormetoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 4-{{4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 4-{{4-(3-trifluormetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 4-{{4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 2-fluor-4-{{4-(3-trifluormetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 4-{{4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-2-fluor-benzoico,
 ácido 2-fluor-4-{{4-(3-fluor-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 4-{{4-(2,5-difluor-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-2-fluor-benzoico,
 ácido 2-fluor-4-{{4-(5-fluor-2-metil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 4-{{4-(3-difluormetoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-2-fluor-benzoico,
 ácido 4-{{4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-2-fluor-benzoico,
 ácido 4-{{4-(3-carbamoil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-2-fluor-benzoico,
 ácido 6-{{4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino}-nicotínico,
 ácido 2-cloro-4-{{3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 4-{{3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 4-{{3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino}-2-fluor-benzoico,
 fenilamida del ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico,
 piridin-3-ilamida del ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico,
 ácido 4-{{3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2-fenil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido 4-{{9-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-carbonil]-amino}-benzoico,

- ácido 2-cloro-4-[[9-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[6-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[b][1,4]oxazocina-8-carbonil]-amino]-benzoico,
 5 ácido 2-cloro-4-[[6-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[b][1,4]oxazocina-8-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-trifluorometil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 10 ácido 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metoxi-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluor-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 2-cloro-4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluor-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoico,
 15 ácido 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluor-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico,
 ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 2-cloro-4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 20 ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico,
 ácido 4-[[7-cloro-3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[8-cloro-4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 25 (4-fluor-fenil)-amida del ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico,
 ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,5-diaza-naftaleno-7--carbonil]-amino]-benzoico,
 fenilamida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-4-oxa-1,5-diaza-naftaleno-7-carboxílico,
 30 fenilamida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-4H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico,
 ácido (2-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético,
 ácido (3-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-fenil)-acético,
 ácido (4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-fenil)-acético,
 35 ácido (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético,
 ácido (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acético,
 ácido (2-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluor-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético,
 ácido (4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-fluor-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-fenil)-acético,
 40 ácido (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético,
 ácido (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acético,
 ácido (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético,
 45 ácido (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acético,
 ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 fenilamida del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico,
 ácido 3-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 50 ácido 4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazina-7-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido (2-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazina-7-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético y
 ácido (4-[[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazina-7-carbonil]-amino]-fenil)-acético y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.
- 55 27. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 26, elegidos entre el grupo formado por:
- ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico,
 ácido 2-cloro-4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 5-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-piridina-2-carboxílico,
 60 ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 2-cloro-4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico,
 ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,

- ácido (2-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético,
 ácido (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-
 acético,
 ácido (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético
 5 y
 ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-
 benzoico,
 y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.
28. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 25, elegidos entre el grupo formado por:
- 10 ácido 2-cloro-5-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-
 tiazol-4-il)-acético,
 ácido (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-
 fenil)-acético,
 15 ácido (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-
 il)-acético,
 ácido (4-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-fenil)-acético,
 ácido (2-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-7-metil-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético,
 ácido (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-
 20 acético,
 ácido (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-5-il)-
 acético,
 ácido 2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-5-
 carboxílico,
 25 ácido (3-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acético,
 ácido 3-(4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-
 propiónico,
 ácido (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-5-metil-tiazol-4-
 il)-acético,
 30 ácido (3-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-pirazol-1-il)-acé-
 tico,
 ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-2-ciano-
 benzoico,
 ácido 2-fluor-4-[[4-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 35 ácido (2-[[4-(tolueno-3-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético,
 ácido (2-[[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético,
 ácido 2-[[4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético,
 ácido (3-[[3-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonil]-amino]-pirazol-1-il)-acético,
 40 ácido 4-[[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[4-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 4-[[4-(3,5-dimetil-bencenosulfonil)-1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 45 ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-
 acético,
 ácido (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-fe-
 nil)-acético,
 50 ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico,
 ácido 4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-2-
 fluor-benzoico,
 ácido 2-cloro-4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-amino]-benzoico,
 ácido 2-cloro-4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[1,4]tiazina-6-carbonil]-
 55 amino]-benzoico,
 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-fenilcarbamoil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxilato de etilo,
 ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-fenilcarbamoil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxílico,
 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-(2-fluor-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxilato de
 etilo,
 60 ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-(2-fluor-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxílico,
 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-(3-fluor-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxilato de
 etilo,
 ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-(3-fluor-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxílico,
 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-(4-fluor-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxilato de

etilo y

ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-6-(4-fluor-fenilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxílico y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

29. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 25, elegidos entre el grupo formado por:

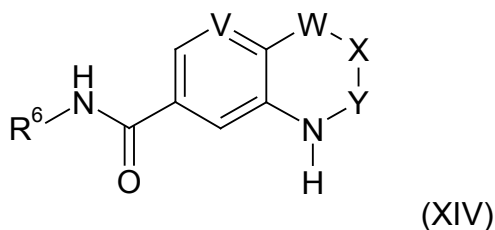
- 5 ácido (2-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-tiazol-4-il)-acético y

ácido (4-[[4-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonil]-amino]-fenil)-acético

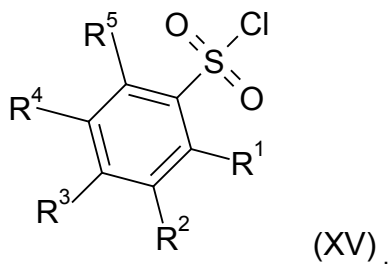
y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

- 10 30. Un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 29, dicho proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XIV)



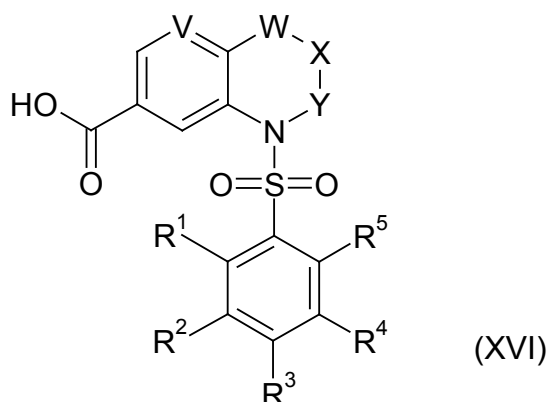
con un compuesto de la fórmula (XV)



15

o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XVI)



con un compuesto R⁶-NH₂,

- 20 en las que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, V, W, X e Y tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 29.

31. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 29 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

32. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 29 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.
33. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 29 para el uso como sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades moduladas por los inhibidores de la L-CPT1.
- 5 34. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 29 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades moduladas por inhibidores de la L-CPT1.
- 10 35. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 29 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la hiperglucemia, trastornos de tolerancia de la glucosa, la diabetes y patologías asociadas, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, obesidad, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad del hígado graso, aterosclerosis, fallo cardíaco congestivo y fallo renal.