

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 394 766**

(51) Int. Cl.:

**C07D 265/18** (2006.01)  
**C07D 413/06** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**C07D 451/02** (2006.01)  
**C07D 498/08** (2006.01)  
**C07D 498/18** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2009 E 09782348 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **08.06.2011 EP 2328880**

---

(54) Título: **Benzoxazinas 6-sustituidas como antagonistas del receptor 5-HT-5a**

(30) Prioridad:

**08.09.2008 EP 08163833**

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

**05.02.2013**

(73) Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)**  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel, CH

(72) Inventor/es:

**KOLCZEWSKI, SABINE;**  
**ROCHE, OLIVIER;**  
**STEWARD, LUCINDA;**  
**WICHMANN, JUERGEN y**  
**WOLTERING, THOMAS**

(74) Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 394 766 T3**

---

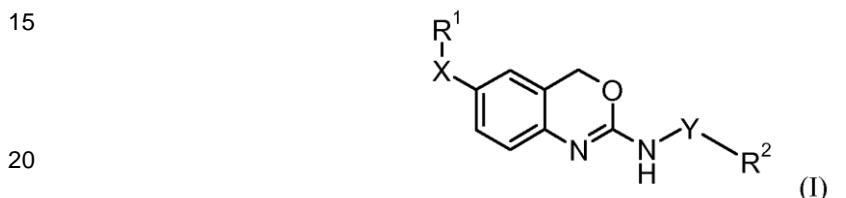
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

## DESCRIPCIÓN

Benzoxazinas 6-sustituidas como antagonistas del receptor 5-HT<sub>5A</sub>

- 5 La presente invención se refiere a derivados de benzoxazina 6-sustituidos como antagonistas del receptor 5-HT<sub>5A</sub>, a su fabricación, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención son útiles en la prevención y/o tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, esquizofrenia, trastornos de pánico, agorafobia, fobia social, trastornos obsesivos-compulsivos, trastornos de estrés post-traumático, dolor, trastornos de la memoria, demencia, trastornos de comportamientos de la alimentación, disfunción sexual, trastornos del sueño, abuso de fármacos, trastornos motores, enfermedad de Parkinson, trastornos psiquiátricos o trastornos gastrointestinales.
- 10

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I)



en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X e Y son como se definen en la presente y en las reivindicaciones.

- 25 Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener átomos de carbono asimétricos. En consecuencia, la presente invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la fórmula (I), incluyendo cada uno de los enantiómeros individuales y mezclas de los mismos, por ejemplo, sus isómeros ópticos individuales y mezclas de los mismos.
- 30 Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) tienen buena actividad sobre el receptor de 5-HT<sub>5A</sub>. Por lo tanto, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como su uso en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de la depresión (cuyo término incluye la depresión bipolar, depresión unipolar, episodios depresivos simples o mayores recurrentes con o sin rasgos sicóticos, rasgos catatónicos, rasgos melancólicos, rasgos atípicos, o inicio post-parto, trastornos afectivos estacionales y distimia, trastornos depresivos que resultan de una condición médica general que incluye, pero no está limitada a, infarto del miocardio, diabetes, o aborto), trastornos de ansiedad, (que incluyen actividad generalizada, y ansiedad social, trastornos de pánico, agorafobia, fobia social, trastornos obsesivos-compulsivos, trastornos de estrés post-traumático), trastornos sicóticos (que incluye esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, enfermedad bipolar, manía, depresión psicótica, y otras psicosis que involucra paranoia y delirios), dolor (particularmente dolor neuropático), trastornos de la memoria (incluyendo demencia, trastornos amnésicos y deterioro de la memoria asociada a la edad), trastornos de comportamientos alimenticios (incluyendo nerviosa y bulimia nerviosa), disfunción sexual, trastornos del sueño (incluyendo perturbaciones del ritmo circadiano, disomnio, insomnio, apnea del sueño y narcolepsia), abstinencia de abuso de fármaco (tales como cocaína, nicotina, benzodiazepinas, alcohol (etanol), cafeína, feniclidina y compuestos similares a la fenciclidina, opiáceos tales como cannabis, heroína, morfina, hipnóticos sedantes, anfetamina o fármacos relacionados a la anfetamina), trastornos motores tales como la enfermedad de Parkinson, demencia en la enfermedad de Parkinson, Parkinsonismo inducido neurológicamente y discinesias tardías, así como otros trastornos psiquiátricos y trastornos gastrointestinales tales como síndrome del intestino irritable (WO 2004/096771).
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- El neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) modula una amplia gama de procesos fisiológicos y patológicos en el sistema nervioso central y periférico, incluyendo ansiedad, regulación del sueño, agresión, alimentación y depresión (Hoyer et al, Pharmacol. Rev. 46, 157-204, 1994). La caracterización farmacológica y la clonación molecular de varios genes del receptor de 5-HT ha revelado que 5-HT es mediador de sus diversas acciones fisiológicas a través de una pluralidad de subtipos de receptores. Estos receptores pertenecen al menos dos diferentes superfamilias de proteínas: el receptor del canal de iones de entrada de ligando (5-HT<sub>3</sub>) y los receptores de 7-transmembranales acoplados a la proteína G (trece distintos receptores clonados a la fecha). Además, dentro de los receptores acoplados a la proteína G, la serotonina ejerce sus acciones a través de una pluralidad de mecanismos de transducción de señales.
- La clonación y caracterización del receptor de serotonina 5-HT<sub>5A</sub> humano ha sido descrito en FEBS Letters, 355, 242-246 (1994). La secuencia de ésta está estrechamente relacionada a aquella de cualquier receptor de serotonina previamente conocido, con la mejor homología que es el 35% para el receptor de 5-HT<sub>1B</sub> humano. Éste codifica para una línea predicha de 357 aminoácidos, con siete dominios transmembranales putativos, consistentes con aquel de un receptor acoplado a la proteína G. La secuencia está caracterizada por contener un intrón entre los dominios transmembranales V y VI. Más recientemente, la unión a los mecanismos Gi/o a ha sido demostrada con la inhibición de cAMP (fosfonato de adenosina cíclico) estimulado por forskolina, y también ha sido propuesta la

- evidencia para mecanismos de unión mediada por proteína G, más complicado (Francken et al. Eur. J. Pharmacol. 361, 299-309, 1998; Noda et al., J. Neurochem. 84, 222-232, 2003). Además, en WO 2004/096771 se describe el uso de los compuestos, que son activos sobre el receptor de serotonina 5-HT<sub>5A</sub> para el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad, esquizofrenia, trastornos del pánico, agorafobia, fobia social, trastornos obsesivos-convulsivos, trastornos de estrés post-traumático, dolor, trastornos de la memoria, demencia, trastornos de comportamientos de la alimentación, disfunción sexual, trastornos del sueño, abstinencia de abuso de fármacos, trastornos motores tales como la enfermedad de Parkinson, trastornos psiquiátricos o trastornos gastrointestinales.
- 5 The Pharmacology & Therapeutics, 111, 707-714 (2006) describe la utilidad terapéutica potencial de los ligandos del receptor de 5-HT<sub>5A</sub> para el tratamiento del ritmo circadiano, perturbaciones del sueño, trastornos del humor, esquizofrenia, trastornos cognitivos y autismo. The Journal of Comparative Neurology, 476, 316-329 (2004) sugiere, con base en el patrón de localización del receptor de 5-HT<sub>5A</sub> en la médula espinal de rata, que los receptores de 5-HT<sub>5A</sub> pueden jugar un papel en el control motor central, la nocicepción y la función autonómica tal como la incontinencia urinaria inducida por estrés y la vejiga sobreactiva.
- 10 15 The Journal of Psychiatric Research, 38, 371-376 (2004) describe la evidencia para un papel significativo potencial del gen 5-HT<sub>5A</sub> en la esquizofrenia, y más específicamente en pacientes con mayor edad en el inicio.
- 20 Las indicaciones preferidas con respecto a la presente invención son el tratamiento de la ansiedad, depresión, trastornos del sueño y esquizofrenia.
- A no ser que se indique de otro modo, las siguientes definiciones se describen para ilustrar y definir el significado y el alcance de los diversos términos utilizados para describir la presente invención.
- 25 30 35 Las siguientes definiciones en los términos generales aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.
- Como se utiliza en la presente, el término "alquilo de 1 a 7 átomos de carbono" denota la porción hidrocarburo saturada y lineal o ramificada, monovalente, que consiste únicamente de átomos de carbono y de hidrógeno, que tienen de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, *iso*-butilo, sec-butilo, *ter*-butilo y similares. Los grupos alquilo preferidos son los grupos con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono. Particularmente preferidos son los grupos metilo, etilo, isopropilo y 2-metil-propilo.
- El término "alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono" denota un grupo -O-R' en donde R' es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono como se define anteriormente, preferentemente metoxi.
- El término "alcoxialquilo de 1 a 7 átomos de carbono" denota un grupo -R"-O-R' en donde R' y R" son alquilo de 1 a 7 átomos de carbono como se define anteriormente, preferentemente metoxi-metilo y metoxi-etilo.
- 40 45 50 El término "halo o halógeno" denota cloro, yodo, fluoro y bromo. Los grupos halo preferidos son fluoro, cloro y bromo.
- El término "haloalquilo de 1 a 7 átomos de carbono" denota un grupo alquilo como se define anteriormente, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo es reemplazado por un átomo de halógeno, preferentemente flúor o cloro, más preferentemente flúor. Los ejemplos de haloalquilo de 1 a 7 átomos de carbono incluyen, pero no están limitados a metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, *ter*-butilo, pentilo o n-hexilo, en donde uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por uno o varios átomos de cloro, flúor, bromo o yodo, así como aquellos grupos haloalquilos de 1 a 7 átomos de carbono específicamente ilustrados por los ejemplos de la presente. Entre los grupos haloalquilo de 1 a 7 átomos de carbono preferidos están monofluoro-, difluoro- o trifluorometilo, -etilo o - propilo, los ejemplos particularmente preferidos son trifluoro -metilo y 2,2,2-trifluoro-etilo.
- 55 60 65 El término "hidroxialquilo de 1 a 7 átomos de carbono" denota un grupo alquilo como se define anteriormente, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo es reemplazado por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de hidroxialquilo de 1 a 7 átomos de carbono incluyen, pero no está limitado a metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, *ter*-butilo, pentilo o n-hexilo en donde uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por OH, así como aquellos grupos hidroxialquilo de 1 a 7 átomos de carbono específicamente ilustrados por los ejemplos de la presente más adelante. Particularmente preferidos son hidroxi-metilo, hidroxi-etilo y 2-hidroxi-2-metil-propilo.
- El término "cianoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono" denota un grupo alquilo como se definió anteriormente, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo es reemplazado por un grupo ciano. Los ejemplos de cianoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono incluyen, pero no están limitados a metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, *ter*-butilo, pentilo o n-hexilo, en donde uno más átomos de hidrógeno están reemplazados por ciano, así como aquellos grupos cianoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono específicamente ilustrados por los ejemplos de la presente.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o bicíclico, saturado, monovalente de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Bicíclico significa que consiste de dos carbociclos saturados que tienen dos átomos de carbono en común, por ejemplo, el puente que separa dos anillos ya sea un enlace simple o una cadena preferentemente de uno o dos átomos de carbono. Los ejemplos para el cicloalquilo monocíclico son ciclopropilo, 5 ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los ejemplos de cicloalquilo bicíclicos son biciclo[2.2.1]heptanilo, y biciclo[2.2.2]octanilo. El cicloalquilo preferido es un radical hidrocarburo monocíclico de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo, y los ejemplos preferidos son ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

10 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 9 miembros, saturado, monovalente, que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo, seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, siendo los demás átomos del anillo, átomos de carbono. En el caso del heterocicloalquilo monocíclico, el anillo es preferentemente de 5 ó de 6 miembros, en el caso del heterocicloalquilo bicíclico, el anillo bicíclico es preferentemente de 7, 8 ó 9 miembros. "Heterocicloalquilo" puede ser no sustituido o sustituido como se describe en la presente. Los ejemplos para los sustituyentes sobre el heterocicloalquilo son independientemente seleccionados de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxialquilo de 1 a 7 átomos de carbono, bencilo, oxo, -C(O)O-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono), cicloalquilo, alquilen-O-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono), -C(O)-(haloalquilo de 1 a 7 átomos de carbono), -C(O)-alquilen-O-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono), cianoalquilo de 1 a 15 7 átomos de carbono, alquilen-S(O)<sub>x</sub>-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono), -alquilen-C(O)N(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)<sub>2</sub> halo, haloalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono o (alcoxi de 1 a 7 20 átomos de carbono)-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono), en donde x es 0, 1, ó 2. Los ejemplos particularmente preferidos son piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-1<sup>λ</sup><sup>6</sup>-tiomorfolinilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-ilo y 3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-7-ilo.

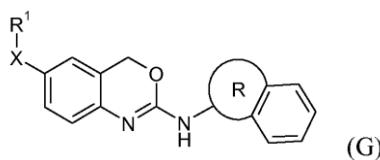
25 El término "heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros" se refiere a un monociclo saturado monovalente como se definió anteriormente. Preferentemente, el heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros es un anillo monocíclico saturado, monovalente, que contiene uno o dos heteroátomos en el anillo, seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos para las porciones heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros son tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo. 30 Los ejemplos preferidos son morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo o piperazinilo. La porción heterocicloalquilo de 5 ó de 6 miembros está opcionalmente sustituida como se describe en la presente.

35 El término "arilo" denota una porción de hidrocarburo aromática cíclica, monovalente que consiste de un anillo mono o bicíclico, por ejemplo fenilo o naftilo. El arilo está opcionalmente sustituido como se describe en la presente. Particularmente preferido es el fenilo.

40 El término "aromático" significa la presencia de un sexteto de electrones en un anillo, de acuerdo a la regla de Hückel.

45 El término "heteroarilo" denota un anillo monocíclico o bicíclico aromático que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, el resto de los átomos del anillo son carbono. Preferentemente, el anillo heteroarilo monocíclico es de 5 ó de 6 miembros y el anillo heteroarilo bicíclico es de 9 ó de 10 miembros. Uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de la porción de heteroarilo bicíclico está localizado en uno no en ambos anillos. Los ejemplos de heteroarilo monocíclico de 5 ó de 6 miembros incluyen, pero no están limitados a piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, o tetrazolilo. Los ejemplos de heteroarilo bicíclico de 9 ó de 10 miembros incluyen, pero no están limitados a indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxizolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, o pteridinilo. Los ejemplos preferidos de heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 50 miembros son imidazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, [1,2,4]-oxadiazolilo, [1,3,4]-oxadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, o pirimidinilo. Un ejemplo preferido para un heteroarilo bicíclico de 9 miembros es el benzoxazolilo. El heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describe en la presente.

55 El término "cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 ó de 6 miembros, anillado con un anillo benzo" significa que el enlace al derivado de benzoxazina 6-sustituido, está sobre el cicloalquilo de 5 ó de 6 miembros o sobre el anillo de heterocicloalquilo, tal como se muestra en la fórmula G:



en donde R denota el anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 ó de 6 miembros. Particularmente preferido es el indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo y cromanilo.

10 El término "anillado" denota el enlace de un anillo adicional a un anillo existente vía un enlace común o doble enlace, por ejemplo, ambos anillos comparten un enlace sencillo o doble. Los residuos anulares son por lo tanto construidos a partir de los segmentos cíclicos condensados lateralmente.

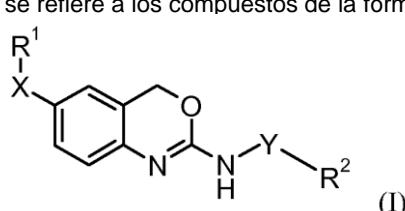
15 El término "vinilo" denota una porción hidrocarburo insaturada, monovalente, que consiste de dos carbonos, enlazados entre sí vía un doble enlace, y hasta tres átomos de hidrógeno. El vinilo puede estar opcionalmente sustituido con arilo o heteroarilo. Los grupos vinilo preferidos son vinilo, estirilo y piridinil-vinilo.

20 El término "sustituido", a no ser que se defina específicamente de otro modo, significa que el grupo o porción especificado puede poseer 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes. Donde cualquier grupo puede llevar múltiples sustituyentes y una variedad de posibles sustituyentes es proporcionada, los sustituyentes son independientemente seleccionados y no necesitan ser los mismos. El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no posee sustituyentes. El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, independientemente elegidos del grupo de posibles sustituyentes. Cuando 25 se indica el número de sustituyentes, el término "uno o más" significa de un sustituyente al número más alto posible de sustituciones, por ejemplo, el reemplazo de un hidrógeno hasta el reemplazo de todos los hidrógenos por sustituyentes. Por lo tanto, se prefieren uno, dos o tres sustituyentes.

30 Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de tales sales farmacéuticamente aceptables son sales de los compuestos de la fórmula (I) con ácidos minerales fisiológicamente compatibles, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, tales como el ácido metansulfónico, ácido p-toluenulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico, o ácido salicílico. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a tales sales. Los compuestos de la fórmula 35 (I) que comprende un grupo ácido, tal como por ejemplo, un grupo COOH, pueden además formar sales con bases. Los ejemplos de tales sales son sales de metal alcalino, alcalino téreo y de amonio, tales como por ejemplo, la sales de sodio, de potasio, de calcio, y de trimetilamonio. El término "sales farmacéuticamente aceptables" también se refiere a tales sales.

40 El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca los compuestos de la fórmula (I) en los cuales los grupos hidroxilo han sido convertidos a los ésteres correspondientes con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido p-toluenulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivientes.

45 En detalle, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula general (I)



55 en donde

X es un enlace, -NH-, -NH-S(O)<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -NH-C(O)-, -CH<sub>2</sub>-NH-C(O)-, -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-, -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-NH-, -NR<sup>a</sup>-C(O)-NR<sup>b</sup>-, -NH-S(O)<sub>2</sub>-NH-;

R<sup>1</sup> es halo;

alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con OH, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono o CN; alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono;

-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

-C(NH<sub>2</sub>)N(OH);

ciano;

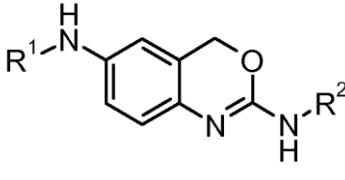
nitro;

65 cicloalquilo;

heterocicloalquilo;

arilo;  
 heteroarilo; o  
 vinilo;  
 en donde cada uno de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más  
 5 halo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 7  
 átomos de carbono, cianoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi-alquilo de 1  
 a 7 átomos de carbono, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, cicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros; y  
 en donde el vinilo está opcionalmente sustituido con fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 ó de 6 miembros;  
 10 Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-;  
 R<sup>2</sup> es cicloalquilo;  
 heterocicloalquilo;  
 arilo;  
 heteroarilo; o  
 15 cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 ó de 6 miembros, anillado con un anillo benzo; en donde cada uno del  
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 5 ó de 6 miembros o el heterocicloalquilo, anillado  
 con un anillo benzo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,  
 alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros; y  
 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;  
 20 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.  
 En ciertas modalidades del compuesto de la fórmula (I),  
 X es un enlace, -NH-, -NH-S(O)<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -NH-C(O)-, -CH<sub>2</sub>-NH-C(O)-, -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-, -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-NH-,  
 -NR<sup>a</sup>-C(O)-NR<sup>b</sup>-, -NH-S(O)<sub>2</sub>-NH-;  
 R<sup>1</sup> es halo;  
 25 alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con OH, o CN;  
 alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono;  
 -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;  
 -C(NH<sub>2</sub>)N(OH);  
 ciano;  
 30 nitro;  
 cicloalquilo;  
 heterocicloalquilo;  
 arilo;  
 heteroarilo; o  
 35 vinilo;  
 en donde cada uno de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más  
 halo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 7  
 átomos de carbono, cianoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  
 cicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros; y  
 40 en donde el vinilo está opcionalmente sustituido con fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 ó de 6 miembros;  
 Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-;  
 R<sup>2</sup> es cicloalquilo;  
 heterocicloalquilo;  
 arilo;  
 45 heteroarilo; o  
 cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 ó de 6 miembros, anillado con un anillo benzo; en donde cada uno del  
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 5 ó de 6 miembros o el heterocicloalquilo, anillado  
 con un anillo benzo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,  
 alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros; y  
 50 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) son los compuestos de la fórmula (Ia):

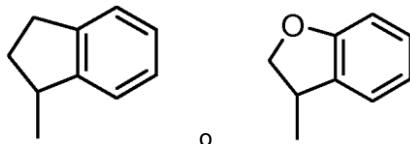
55  
 60
   
 65 en donde  
 R<sup>1</sup> es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 7  
 átomos de carbono y ciclopropilo;  
 R<sup>2</sup> es un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 ó de 6 miembros anillados con un anillo benzo, opcionalmente

sustituido con uno o más halo y alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Aún más preferidos son los compuestos de la fórmula (Ia) en donde

5  $R^1$  es heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de piridinilo, pirimidinilo, [1,3,4]oxadiazolilo, y 2H-tetrazolilo; en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 7 átomos de carbono y ciclopropilo;

10  $R^2$  es,



15

en donde los radicales están opcionalmente sustituidos con uno o más halo y alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Se dan preferencia especial a los siguientes compuestos de la fórmula (Ia):

$N^2$ -(R)-indan-1-il- $N^6$ -(6-trifluorometil-piridin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

$N^2$ -(R)-indan-1-il- $N^6$ -(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

$N^6$ -(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)- $N^2$ -(R)-indan-1-il-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

rac- $N^2$ -(5-fluoro-indan-1-il)- $N^6$ -(6-trifluorometil-piridin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

25 rac- $N^2$ -(5-fluoro-indan-1-il)- $N^6$ -(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

rac- $N^2$ -(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)- $N^6$ -(6-trifluorometil-piridin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

rac- $N^2$ -(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)- $N^6$ -(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

rac- $N^2$ -(7-metoxi-indan-1-il)- $N^6$ -(6-trifluorometil-piridin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

rac- $N^2$ -(7-metoxi-indan-1-il)- $N^6$ -(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

30  $N^2$ -(7-metoxi-indan-1-il)- $N^6$ -(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

rac- $N^2$ -(5-fluoro-indan-1-il)- $N^6$ -(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

rac- $N^2$ -(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)- $N^6$ -(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

rac- $N^2$ -(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)- $N^6$ -(7-metoxi-indan-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

$N^6$ -(2-ter-butil-2H-tetrazol-5-il)- $N^2$ -(7-metoxi-indan-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

35  $N^2$ -(R)-indan-1-il- $N^6$ -(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

$N^2$ -(R)-indan-1-il- $N^6$ -(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

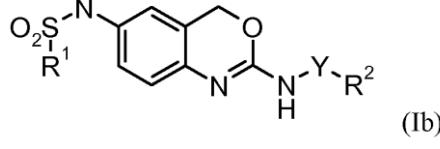
$N^2$ -(7-metoxi-indan-1-il)- $N^6$ -(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

$N^2$ -(4-metoxi-indan-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)- $N^6$ -(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-

diamina, y

40  $N^2$ -(5-fluoro-indan-1-il)- $N^6$ -(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) son los compuestos de la fórmula (Ib):



45 en donde

$R^1$  es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

cicloalquilo;

heterocicloalquilo;

50 arilo;

en donde cada uno del cicloalquilo, heterocicloalquilo y arilo, está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

Y es un enlace o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-;

55  $R^2$  es cicloalquilo;

60 arilo; o

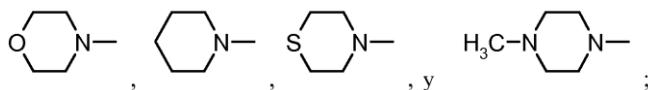
cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 ó de 6 miembros, anillados con un anillo benzo; en donde cada uno del cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 ó de 6 miembros, anillados con un anillo benzo, está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono y ciclopropilo; y

65  $R^a$  y  $R^b$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Aún más preferidos son los compuestos de la fórmula (Ib), en donde  
 5  $R^1$  es metilo;  
 - $N(CH_3)_2$ ;  
 ciclopropilo;  
 fenilo; y  
 heterocicloalquilo, seleccionado del grupo que consiste de

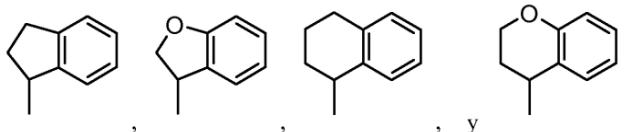
10



15

Y es un enlace o - $CH_2-CH_2-O-$ ;  
 $R^2$  es ciclooctilo;  
 fenilo, opcionalmente sustituido con ciclopropilo; o  
 20 un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 ó de 6 miembros, anillados con un anillo benzo, seleccionado del grupo que  
 consiste de

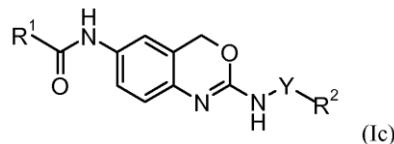
25



30 en donde cada uno de cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 ó de 6 miembros, anillados con un anillo benzo está  
 opcionalmente sustituido con uno o más halo, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono y ciclopropilo;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Se da preferencia especial a los siguientes compuestos de la fórmula (Ib):  
 N,N-(dimetil)-N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-sulfamida,  
 [2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido piperidin-1-sulfónico,  
 [2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido morfolin-4-sulfónico,  
 rac-N,N-(dimetil)-N'-{2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-sulfamida,  
 [2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido piperidin-1-sulfónico,  
 rac-N,N-(dimetil)-N'-{2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-sulfamida,  
 40 [2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-piperidin-1-sulfónico,  
 [2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-morfolin-4-sulfónico,  
 rac-N,N-(dimetil)-N'-{2-(5-fluoro-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-sulfamida,  
 {2-((R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-sulfónico,  
 45 [2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-sulfónico,  
 N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-metansulfonamida,  
 [2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropansulfónico,  
 N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-bencensulfonamida,  
 50 rac-N,N-(dimetil)-N'-{2-(croman-4-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-sulfamida,  
 (2-cicloheptilamino-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-amida del ácido ciclopropansulfónico,  
 N,N-(dimetil)-N'-{2-cicloheptilamino-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-sulfamida,  
 N-(2-cicloheptilamino-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-bencensulfonamida,  
 55 rac-N-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-metansulfonamida,  
 [2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-ciclopropansulfónico,  
 rac-N-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-bencensulfonamida,  
 [2-(2-fenoxi-etilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropansulfónico,  
 60 N-[2-(2-fenoxi-etilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-bencensulfonamida,  
 N,N-(dimetil)-N'-{2-(2-fenoxi-etilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-sulfamida,  
 [2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropansulfónico,  
 N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-metansulfonamida,  
 N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-bencensulfonamida,  
 [2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropansulfónico, y  
 N-[2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-bencensulfonamida.

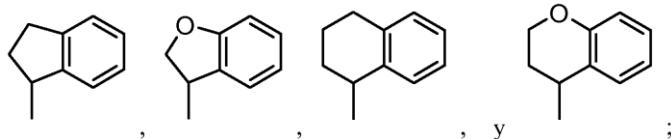
65 Los compuestos preferidos de la fórmula (I) son los compuestos de la fórmula (Ic):



10 en donde  
 R<sup>1</sup> es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo;  
 Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-;  
 R<sup>2</sup> es cicloalquilo;  
 15 arilo;  
 heteroarilo; o  
 cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 ó de 6 miembros, anillados con un anillo benzo; en donde cada uno del  
 cicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, anillados con un anillo benzo están  
 20 opcionalmente sustituidos con uno o más halo, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono y ciclopropilo;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Aún más preferido, son los compuestos de la fórmula (Ic) en donde  
 R<sup>1</sup> es metilo o ciclopropilo;  
 25 Y es un enlace o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-;  
 R<sup>2</sup> es ciclooctilo;  
 fenilo, opcionalmente sustituido con ciclopropilo; o

30 un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 ó de 6 miembros, anillados con un anillo benzo, seleccionado del grupo que  
 35 consiste de



35 en donde cada uno de cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 ó de 6 miembros, anillados con un anillo benzo está  
 40 opcionalmente sustituido con uno o más halo, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono y ciclopropilo;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Se da preferencia especial a los siguientes compuestos de la fórmula (Ic):  
 [2-(2-metoxi-bencilamino)-4H-benzo[1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico,  
 [2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico,  
 [2-(5-fluoro-indan-1-ilamino)-4H-benzo[1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-ciclopropancarboxílico  
 45 [2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-4H-benzo[1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-  
 ciclopropancarboxílico,  
 [2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico,  
 50 N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[1,3]oxazin-6-il]-acetamida,  
 N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[1,3]oxazin-6-il]-acetamida,  
 N-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[1,3]oxazin-6-il]-acetamida,  
 55 {2-[(5-metil-furan-2-ilmetil)-amino]-4H-benzo[1,3]oxazin-6-il}-amida del ácido ciclopropancarboxílico,  
 [2-(croman-4-ilamino)-4H-benzo[1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-ciclopropancarboxílico,  
 (2-cicloheptilamino-4H-benzo[1,3]oxazin-6-il)-amida del ácido ciclopropancarboxílico,  
 [2-(2-fenoxy-ethylamino)-4H-benzo[1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico,  
 60 [2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4H-benzo[1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico, y  
 (2-ciclooctilamino-4H-benzo[1,3]oxazin-6-il)-amida del ácido ciclopropancarboxílico.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) son los compuestos de la fórmula (Id):



65 en donde  
 R<sup>1</sup> es halo;

alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono;

heterocicloalquilo; o

heteroarilo;

en donde cada uno del heterocicloalquilo y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 7 átomos de carbono e hidroxialquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>- ó -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-;

R<sup>2</sup> es cicloalquilo;

arilo;

10 heteroarilo; o

cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 ó de 6 miembros, anillados con un anillo benzo; en donde cada uno del cicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 ó de 6 miembros, anillados con un anillo benzo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono y ciclopropilo;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

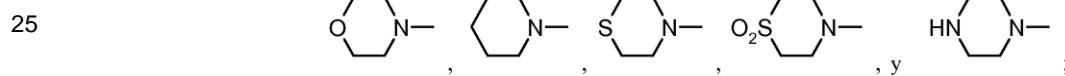
Aún más preferidos están los compuestos de la fórmula (Id) en donde

R<sup>1</sup> es halo;

metoxi;

20 imidazolilo; o

heterocicloalquilo, seleccionado del grupo que consiste de 9-metil-3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-7-ilo, 9-metil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-ilo,



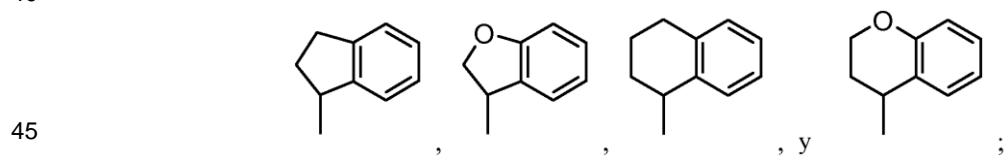
30 en donde cada uno del heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 7 átomos de carbono e hidroxialquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>- ó -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-;

R<sup>2</sup> es ciclooctilo;

35 fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono y ciclopropilo; furanilo, opcionalmente sustituido con metilo; o

un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 ó de 6 miembros, anillado con un anillo benzo, seleccionado del grupo que consiste de



50 en donde cada uno del cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 ó de 6 miembros, anillado con un anillo benzo está opcionalmente sustituido con uno o más halo y alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se da preferencia especial a los siguientes compuestos de la fórmula (Id):

N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,

55 rac-2-cloro-N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,

rac-N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,

rac-2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,

rac-N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida,

60 rac-2-metoxi-N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,

N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-metoxi-acetamida,

rac-N-[2-(5-fluoro-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-metoxi-acetamida,

rac-2-metoxi-N-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,

N-[2-(2-metoxi-bencilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,

65 2-[4-(2-hidroxi-ethyl)-piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxi-bencilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,

2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-N-[2-(2-metoxi-bencilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,

- N*-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida,  
 2-(4-metil-piperazin-1-il)-*N*-{2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4*H*-benzo [d][1,3]oxazin-6-il}-acetamida,  
 2-morfolin-4-il-*N*-{2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-acetamida,  
 rac-*N*-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,  
 5 rac-*N*-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida,  
 rac-*N*-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida,  
 rac-*N*-[2-(5-fluoro-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida,  
 10 *N*-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-tiomorfolin-4-il-acetamida,  
 2-(1,1-dioxo-1 $\lambda$ <sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il)-*N*-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,  
 15 2-imidazol-1-il-*N*-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,  
*N*-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-acetamida,  
*N*-{2-[(5-metil-furan-2-ilmetil)-amino]-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,  
*N*-{2-[(5-metil-furan-2-ilmetil)-amino]-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-2-morfolin-4-il-acetamida,  
 20 rac-*N*-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,  
*N*-[2-cicloheptilamino-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,  
 25 2-(3-hidroximetil-4-metil-piperazin-1-il)-*N*-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,  
 rac-*N*-[2-(croman-4-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,  
 rac-*N*-[2-(croman-4-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida,  
 30 2-(4-metil-piperazin-1-il)-*N*-[2-(2-fenoxy-etylamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,  
 2-morfolin-4-il-*N*-[2-(2-fenoxy-etylamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,  
*N*-[2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,  
*N*-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(3-metoximetil-4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,  
*N*-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(3-metoximetil-4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,  
 35 30 En ciertas modalidades del compuesto de la fórmula (I), X es un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-C(O)-, -NH-, -NH-C(O)-, -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-, -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -NH-S(O)<sub>2</sub>- ó -NR<sup>a</sup>-C(O)-NR<sup>b</sup>-, en donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono. Los compuestos aún más preferidos de la presente invención son aquellos, en donde X es un enlace, -NH-, -NH-C(O)-, -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -NH-S(O)<sub>2</sub>- o -NR<sup>a</sup>-C(O)-NR<sup>b</sup>-, en donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son hidrógeno o metilo.
- 35 En ciertas modalidades del compuesto de la fórmula (I), R<sup>1</sup> es:  
 halo;  
 alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con OH o alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono;  
 alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono;  
 40 -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;  
 -C(NH<sub>2</sub>)N(OH);  
 ciano;  
 nitro;  
 cicloalquilo;  
 45 heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 5 a 9 miembros;  
 ariilo, opcionalmente sustituido con uno o más halo;  
 50 heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros; o  
 vinilo; opcionalmente sustituido con fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 ó de 6 miembros.
- Los compuestos aún más preferidos de la presente invención son aquellos, en donde R<sup>1</sup> es:  
 halo;  
 55 alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;  
 -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;  
 cicloalquilo;  
 heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; o  
 60 heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros.
- Los más preferidos son los compuestos en donde R<sup>1</sup> es isopropilo, NH<sub>2</sub>, ciclopropilo, piperazinilo sustituido con metilo, [1,3,4]oxadiazolilo sustituido con metilo o ciclopropilo, piridinilo o tiazolilo.
- 65 65 En ciertas modalidades del compuesto de la fórmula (I), Y es un enlace, CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-. Los compuestos aún más preferidos de la presente invención son aquellos, en donde Y es un enlace.

En ciertas modalidades del compuesto de la fórmula (I), R<sup>2</sup> es:

cicloalquilo;

5 arilo, opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros;

heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 ó de 6 miembros, anillados con un anillo benzo, opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono.

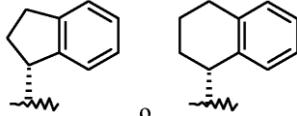
10 Los compuestos aún más preferidos de la presente invención son aquellos, en donde R<sup>2</sup> es:  
cicloalquilo; o

cicloalquilo de 5 ó de 6 miembros, anillado con un anillo benzo, opcionalmente sustituido con uno o más halo o alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono.

15 Los más preferidos son los compuestos en donde R<sup>2</sup> es cicloheptilo, ciclooctilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo sustituidas con un metoxi, indanilo opcionalmente sustituido con un flúor o metoxi.

Los compuestos preferidos de la presente invención son aquellos en donde R<sup>2</sup> es

20



25

cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halo o alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, y en donde R<sup>2</sup> está presente como el (R)-estereoisómero.

30 En particular, los compuestos preferidos son los compuestos de la fórmula (I) descritos en los ejemplos como compuestos individuales, así como las sales farmacéuticamente aceptables, así como los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los sustituyentes como son encontrados en los ejemplos específicos descritos más adelante, constituyen individualmente modalidades preferidas separadas de la presente invención.

35 Los compuestos preferidos de la fórmula (I) incluyen, pero no están limitados a:

(2-metoxi-bencil)-(6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina,

(R)-N<sup>2</sup>-indan-1-il-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,

N<sup>2</sup>-(2-metoxi-bencil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

40 rac-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-(6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina,

rac-N<sup>2</sup>-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

[2-(2-metoxi-bencilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico,

rac-2-cloro-N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,

rac-N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,

45 rac-N<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

rac-N<sup>2</sup>-(5-fluoro-indan-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

rac-2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,

rac-N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida,

50 rac-1-(1-isopropil-piperidin-4-il)-3-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-urea,

rac-1-(1-isopropil-piperidin-4-il)-3-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-1-metil-urea,

rac-1-isopropil-3-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-urea,

rac-2-metoxi-N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,

55 [2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico,

N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-metoxi-acetamida,

[2-(5-fluoro-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-ciclopropancarboxílico,

rac-N-[2-(5-fluoro-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-metoxi-acetamida,

rac-N<sup>2</sup>-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

60 [2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-ciclopropancarboxílico,

rac-2-metoxi-N-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,

[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico,

N-[2-(2-metoxi-bencilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida, N,N-(dimetil)-N-(2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-sulfamida,

65 2-[4-(2-hidroxi-ethyl)-piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxi-bencilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,

2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-N-[2-(2-metoxi-bencilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida, [2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido piperidin-1-sulfónico, [2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido morfolin-4-sulfónico, (6-bromo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(R)-indan-1-il-amina,

5 (R)-N<sup>2</sup>-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina, rac-N<sup>2</sup>-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina, N<sup>2</sup>-(R)-indan-1-il-N<sup>6</sup>-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina, N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida,

10 2-(4-metil-piperazin-1-il)-N-(2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-acetamida, 2-morfolin-4-il-N-(2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-acetamida, 2-(2-metoxi-etilamino)-N-(2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-acetamida, 2-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-N-(2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-acetamida, rac-N-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(2-metoxi-etilamino)-acetamida, rac-N-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-acetamida, rac-N-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida, rac-N-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida, N<sup>2</sup>-(R)-indan-1-il-N<sup>6</sup>-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

15 20 N<sup>6</sup>-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-N<sup>2</sup>-(R)-indan-1-il-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina, N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida, rac-N,N-(dimetil)-N<sup>2</sup>-(2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-sulfamida, [2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido piperidin-1-sulfónico, N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,

25 25 N-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida, rac-(6-bromo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(5-fluoro-indan-1-il)-amina, rac-(6-bromo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-amina, rac-N-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida, rac-N-[2-(5-fluoro-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida,

30 30 rac-N<sup>2</sup>-(5-fluoro-indan-1-il)-N<sup>6</sup>-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina, rac-N<sup>2</sup>-(5-fluoro-indan-1-il)-N<sup>6</sup>-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina, rac-N<sup>2</sup>-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-N<sup>6</sup>-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina, rac-N<sup>2</sup>-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-N<sup>6</sup>-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina, rac-N,N-(dimetil)-N<sup>2</sup>-(2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-sulfamida,

35 35 [2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-piperidin-1-sulfónico, [2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-morfolin-4-sulfónico, rac-N,N-(dimetil)-N<sup>2</sup>-(2-(5-fluoro-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-sulfamida, N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-tiomorfolin-4-il-acetamida, 2-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il)-N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,

40 40 2-imidazol-1-il-N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida, 2-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida, N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(2-metoxi-etilamino)-acetamida, N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etyl)-piperazin-1-il]-acetamida, {2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-sulfónico,

45 45 [2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-sulfónico, 2-((exo)-8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-N-[2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida, rac-(6-bromo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(7-metoxi-indan-1-il)-amina,

50 50 rac-N<sup>2</sup>-croman-4-il-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina, N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-((exo)-8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-acetamida, N<sup>2</sup>-(5-metil-furan-2-ilmetil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

55 55 N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-metansulfonamida, N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropansulfónico, rac-N<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-N<sup>6</sup>-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina, rac-N<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-N<sup>6</sup>-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina, {2-[(5-metil-furan-2-ilmetil)-amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-amida del ácido ciclopropancarboxílico, N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-bencensulfonamida,

60 60 N-[2-[(5-metil-furan-2-ilmetil)-amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida, N-[2-[(5-metil-furan-2-ilmetil)-amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida, rac-N-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida, N<sup>2</sup>-(2-fenoxy-etyl)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

65 65 N<sup>2</sup>-(R)-indan-1-il-N<sup>6</sup>-(4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina), N<sup>2</sup>-(R)-indan-1-il-N<sup>6</sup>-tiazol-2-ilmetil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina, [2-(croman-4-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-ciclopropancarboxílico,

rac-*N,N*-(dimetil)-*N'*-(2-(croman-4-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-sulfamida,  
*N*<sup>2</sup>-cicloheptil-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
*N*-(2-cicloheptilamino-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,  
*N*<sup>6</sup>-bencil-*N*<sup>2</sup>-cicloheptil-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 5 (2-cicloheptilamino-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-amida del ácido ciclopropancarboxílico,  
 [2-(2-fenoxi-etilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico,  
 (2-cicloheptilamino-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-amida del ácido ciclopropansulfónico,  
*N*<sup>2</sup>-cicloheptil-*N*<sup>6</sup>-tiazol-2-ilmetil-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
*N,N*-(dimetil)-*N'*-(2-cicloheptilamino-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-sulfamida,  
 10 *N*-(2-cicloheptilamino-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-bencensulfonamida,  
*N*<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-*N*<sup>6</sup>-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 rac-*N*-(2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-metansulfonamida,  
 [2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-ciclopropansulfónico,  
 rac-*N*-(2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-bencensulfonamida,  
 15 *N*<sup>2</sup>-cicloheptil-*N*<sup>6</sup>-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 rac-*N*<sup>2</sup>-(5-fluoro-indan-1-il)-*N*<sup>6</sup>-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 rac-*N*<sup>2</sup>-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-*N*<sup>6</sup>-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 [2-(2-fenoxi-etilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropansulfónico,  
*N*-(2-(2-fenoxi-etilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-bencensulfonamida,  
 20 *N,N*-(dimetil)-*N'*-(2-(2-fenoxi-etilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-sulfamida,  
*N*<sup>6</sup>-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-*N*<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
*N*<sup>6</sup>-(2-ter-butil-2*H*-tetrazol-5-il)-*N*<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 [2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropansulfónico,  
*N*-(2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-metansulfonamida,  
 25 *N*-(2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-bencensulfonamida,  
 2-(3-hidroximetil-4-metil-piperazin-1-il)-*N*-(2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-acetamida,  
 2-(*R*)-indan-1-il-*N*<sup>6</sup>-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
*N*<sup>2</sup>-(3-ciclopropil-fenil)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 30 rac-*N*-(2-(croman-4-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,  
 rac-*N*-(2-(croman-4-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-2-morfolin-4-il-acetamida,  
 2-(4-metil-piperazin-1-il)-*N*-(2-(2-fenoxi-etilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-acetamida,  
 2-morfolin-4-il-*N*-(2-(2-fenoxi-etilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-acetamida,  
 1-(2-cicloheptilamino-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-3-(1-isopropil-piperidin-4-il)-urea,  
 35 *N*<sup>2</sup>-(3-ciclopropil-fenil)-*N*<sup>6</sup>-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
*N*-(2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,  
*N*<sup>2</sup>-(3-ciclopropil-fenil)-*N*<sup>6</sup>-tiazol-2-ilmetil-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 [2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico,  
 (6-aminometil-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2-il)-(R)-indan-1-il-amina,  
 40 *N*-hidroxi-2-((R)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-carboxamidina,  
*N*<sup>2</sup>-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-*N*<sup>6</sup>-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 4-fluoro-*N*-(2-((R)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-benzamida,  
 (R)-indan-1-il-[6-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2-il]-amina,  
 (R)-indan-1-il-(6-vinil-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2-il)-amina,  
 45 *N'*-(2-[(3-ciclopropilfenil)amino]-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-*N,N*-dimetilsulfamida,  
*N*<sup>6</sup>-bencil-*N*<sup>2</sup>-(3-ciclopropil-fenil)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 1-[2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-3-(1-isopropil-piperidin-4-il)-urea,  
*N*<sup>2</sup>-(R)-indan-1-il-*N*<sup>6</sup>-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 1-[2-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-3-isopropil-urea,  
 50 (R)-indan-1-il-[6-((E)-estiril)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2-il]-amina,  
 rac-2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-carbonitrilo,  
 rac-2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-carbonitrilo,  
 (R)-indan-1-il-[6-((E)-2-piridin-3-il-vinil)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2-il]-amina,  
*N*<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-*N*<sup>6</sup>-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 55 *N*<sup>2</sup>-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-*N*<sup>6</sup>-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
*N*-(2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-2-(3-metoximetil-4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,  
*N*-(2-((R)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-2-(3-metoximetil-4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,  
*N*<sup>2</sup>-(5-fluoro-indan-1-il)-*N*<sup>6</sup>-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 60 [2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropansulfónico,  
*N*-(2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-bencensulfonamida,  
 1-[2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-3-isopropil-urea,  
 (6-ciclopropil-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2-il)-(R)-indan-1-il-amina,  
*N*<sup>2</sup>-ciclooctil-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 65 1-(2-cicloheptilamino-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-3-isopropil-urea,  
 (2-ciclooctilamino-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-amida del ácido ciclopropancarboxílico,

5 *N*-(2-ciclooctilamino-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida, endo-*N*-[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-2-(9-metil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-acetamida, 2-((3*S*,5*S*)-3,5-bis-(metoximetil)-4-metil-piperazin-1-il)-*N*-[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-acetamida, y

5 *N*-[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-2-(9-metil-3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-acetamida.

Los compuestos aún más preferidos de la fórmula (I) de la presente invención son aquellos seleccionados del grupo que consiste de:

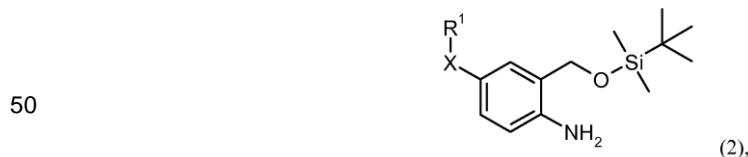
- 10 [2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico, (*R*)-*N*<sup>2</sup>-indan-1-il-4-*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina, [2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico, N2-(*R*)-indan-1-il-N6-tiazol-2-ilmetil-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina, N2-(7-metoxi-indan-1-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina, N2-(5-fluoro-indan-1-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina, (2-ciclooctilamino-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-amida del ácido ciclopropancarboxílico, [2-(5-fluoro-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico, N2-(*R*)-indan-1-il-N6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina, N-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida, 20 *N*<sup>6</sup>-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-*N*<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina, *N*<sup>2</sup>-(*R*)-indan-1-il-*N*<sup>6</sup>-piridin-3-ilmetil-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina, [2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropansulfónico, N-[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida, [2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido 25 ciclopropancarboxílico, 1-(2-cicloheptilamino-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-3-isopropil-urea, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 Los presentes compuestos de la fórmula (I), sus materiales iniciales, sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus isómeros ópticos pueden ser preparados mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, un proceso para sintetizar los compuestos representativos de la fórmula (I), en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X e Y son como se definen anteriormente, puede ser utilizado, el cual comprende uno de los siguientes pasos:

35 a) proteger el grupo funcional alcohol del compuesto (1),



45 preferentemente al hacer reaccionar el compuesto (1) con un compuesto que contiene el grupo sililo, más preferentemente ter-butildimetilsililo o ter-butildifenilsililo, para proporcionar el compuesto (2)

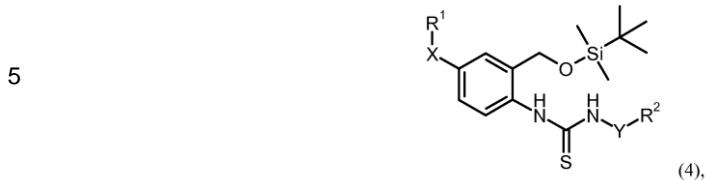


en donde el grupo funcional alcohol está protegido con un grupo protector de sililo;

55 b) transformar el grupo amino del compuesto (2) en isotiocianato, preferentemente al hacer reaccionar el compuesto (2) con tiofosgeno en presencia de carbonato ácido de sodio en un solvente clorado, más preferentemente diclorometano o cloroformo, para producir el compuesto (3)



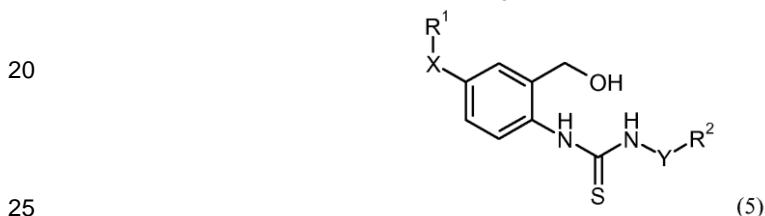
c) hacer reaccionar al compuesto (3) con una amina  $\text{H}_2\text{N}-\text{Y}-\text{R}^2$  para producir el compuesto (4)



10

en donde la reacción entre el grupo funcional isotiocianato del compuesto (3) y el grupo funcional amino de  $\text{H}_2\text{N}-\text{Y}-\text{R}^2$  forman un grupo funcional tiourea en un compuesto (4);

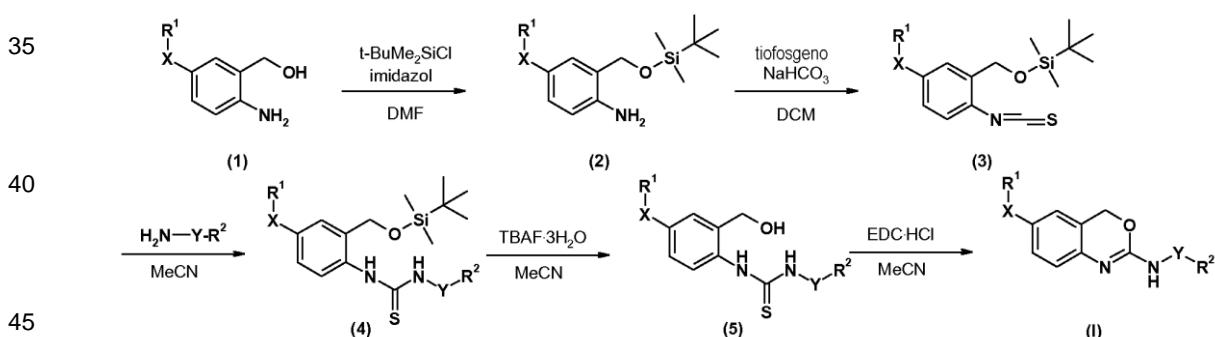
15 15 d) eliminar el grupo protector funcional del alcohol del compuesto (4), preferentemente mediante la reacción del compuesto (4) con un compuesto de fluoruro, más preferentemente fluoruro de tetrabutilamonio para producir la (2-hidroximetil-fenil)-tiourea de la fórmula general (5)



25 25 e) y hacer reaccionar la (2-hidroximetil-fenil)-tiourea de la fórmula general (5) con un reactivo de carbodiimida, preferentemente el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida, diciclohexilcarbodiimida o diisopropilcarbodiimida para producir la 4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il-amina de la fórmula general (I).

30

Esquema 1



en donde X, Y,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son como se definieron anteriormente.

50 De acuerdo con el Esquema de Reacción 1, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser preparados como se muestra en la siguiente descripción de la síntesis general de la 4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il-aminas:

55 El grupo funcional alcohol de un 2-aminobencíalcohol con la fórmula general (1) sustituida en la posición 5 con X- $\text{R}^1$  en la cual X y  $\text{R}^1$  son como se definen anteriormente, es protegido con un grupo protector de sililo, por ejemplo, el ter-butildimetsilsililo o ter-butildifensilsililo, mediante reacción con el clorosilano correspondiente, como por ejemplo ter-butildimetylclorosilano (t-BuMe<sub>2</sub>SiCl) o ter-butildifenilclorosilano, en presencia de una base, por ejemplo, imidazol o la combinación de trietilamina o diisopropiletilamina con 4-dimetilaminopiridina o imidazol, en un solvente orgánico, como por ejemplo dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida o N-metilpirrolidinona, a temperaturas entre 0 y 40° C para producir los compuestos de fórmula general (2). El grupo amino de los compuestos de fórmula general (2) es transformado en un isotiocianato de la fórmula general (3) mediante reacción con, por ejemplo, tiofosgeno en presencia de carbonato ácido de sodio en un solvente clorado, como por ejemplo el diclorometano (DCM) o cloroformo, a temperaturas entre 0 y 35° C como se describe por ejemplo en Tetrahedron Letters 2006, 47, 3953. El isotiocianato de la fórmula general (3) se hace reaccionar luego con una amina de la fórmula general  $\text{R}^2-\text{Y}-\text{NH}_2$  en la cual Y y  $\text{R}^2$  son como se definen anteriormente en un solvente orgánico, por ejemplo, como el acetonitrilo (MeCN) o tetrahidrofurano, a temperaturas entre -20 y 50° C para producir tioureas de la fórmula general (4). El grupo protector de sililo en los compuestos de fórmula general (4) es luego removido mediante tratamiento con una fuente de fluoruro, como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), en un solvente orgánico, como por ejemplo

5 acetonitrilo, tetrahidrofurano o diclorometano, a temperaturas entre -20 y 35° C para dar los compuestos de la fórmula general (5). Estas (2-hidroximetil-fenil)-tioureas de la fórmula general (5) son luego tratadas con un reactivo de carbodiimida, como por ejemplo el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC-HCl), diciclohexilcarbodiimida (DCC) o diisopropilcarbodiimida, en un solvente orgánico, como por ejemplo acetonitrilo o tetrahidrofurano, a temperaturas entre 50 y 90° C, para producir las 4H-benzo[d][1,3]oxazin-2il-aminas deseadas de la fórmula general (1). Un procedimiento similar para esta ciclización puede ser encontrado en Bulletin of the Korean Chemical Society 2001, 22(11), 1270. Los pasos de hacer reaccionar el isotiocianato de la fórmula general (3) con una amina de la fórmula general  $R^2\text{-Y-NH}_2$  hasta el aislamiento final de las 4H-benzo[d][1,3]oxazin-2il-aminas deseadas de la fórmula general (1), se puede realizar en un recipiente de reacción mediante adición sucesiva de los reactivos como se describió anteriormente. Los detalles experimentales pueden ser encontrados en los ejemplos correspondientes.

10 15 Las sales correspondientes con ácidos pueden ser obtenidas mediante métodos estándares conocidos para la persona experta en la materia, por ejemplo, mediante disolución del compuesto de la fórmula (1) en un solvente adecuado tal como por ejemplo dioxano o THF, y agregando una cantidad apropiada del ácido correspondiente. Los productos pueden ser aislados usualmente mediante filtración o mediante cromatografía. La conversión de un compuesto de la fórmula (1) en una sal farmacéuticamente aceptable con una base, puede ser llevada a cabo mediante tratamiento de tal compuesto con tal base. Un posible método para formar tal sal es por ejemplo mediante la adición de 1/n equivalentes de una sal básica como por ejemplo  $M(\text{OH})_n$ , en donde  $M$  = catión metálico o amonio y  $n$  = número de aniones de hidróxido, a una solución del compuesto en un solvente adecuado (por ejemplo, etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y eliminar el solvente mediante evaporación o liofilización.

20 25 En cuanto a su preparación no se describen en los ejemplos, los compuestos de la fórmula (1) así como todos los productos intermedios pueden ser preparados de acuerdo a los métodos análogos o de acuerdo a los métodos descritos anteriormente. Los materiales iniciales son comercialmente disponibles, conocidos en la técnica, o preparados mediante métodos conocidos en la técnica o en analogía a éstos.

30 Se apreciará que los compuestos de la fórmula general (1) en esta invención pueden ser derivatizados a grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de realizar la conversión nuevamente al compuesto progenitor *in vivo*.

35 Como se mencionó anteriormente, los compuestos de la fórmula (1) y sus sales por adición farmacéuticamente aceptables poseen propiedades farmacéuticas valiosas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son activos con el receptor de 5-HT<sub>5A</sub> y por lo tanto adecuados para el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad, esquizofrenia, trastornos del pánico, agorafobia, fobia social, trastornos obsesivos-convulsivos, trastornos de estrés post-traumático, dolor, trastornos de la memoria, demencia, trastornos de comportamientos de la alimentación, disfunción sexual, trastornos del sueño, abstinencia de abuso de fármacos, trastornos motores, enfermedad de Parkinson, trastornos psiquiátricos o trastornos gastrointestinales.

40 40 La invención de igual modo abarca compuestos de la fórmula (1) para el uso como un medicamento.

45 La invención se refiere también por lo tanto, a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula (1) y un excipiente farmacéuticamente aceptable, especialmente para el uso en la prevención o tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad, esquizofrenia, trastornos del pánico, agorafobia, fobia social, trastornos obsesivos-convulsivos, trastornos de estrés post-traumático, dolor, trastornos de la memoria, demencia, trastornos de comportamientos de la alimentación, disfunción sexual, trastornos del sueño, abstinencia de abuso de fármacos, trastornos motores, enfermedad de Parkinson, trastornos psiquiátricos o trastornos gastrointestinales.

50 50 La invención abarca de igual modo un compuesto de la fórmula (1) para el uso como sustancias terapéuticamente activas, especialmente como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento o prevención de trastornos que están relacionados al receptor de 5-HT<sub>5A</sub>, particularmente para el tratamiento o prevención de la depresión, trastornos de ansiedad, esquizofrenia, trastornos del pánico, agorafobia, fobia social, trastornos obsesivos-convulsivos, trastornos de estrés post-traumático, dolor, trastornos de la memoria, demencia, trastornos de comportamientos de la alimentación, disfunción sexual, trastornos del sueño, abstinencia de abuso de fármacos, trastornos motores, enfermedad de Parkinson, trastornos psiquiátricos o trastornos gastrointestinales.

60 60 Un método para el tratamiento o prevención de trastornos que están relacionados al receptor de 5-HT<sub>5A</sub>, particularmente para el tratamiento o prevención de la depresión, trastornos de ansiedad, esquizofrenia, trastornos del pánico, agorafobia, fobia social, trastornos obsesivos-convulsivos, trastornos de estrés post-traumático, dolor, trastornos de la memoria, demencia, trastornos de comportamientos de la alimentación, disfunción sexual, trastornos del sueño, abstinencia de abuso de fármacos, trastornos motores, enfermedad de Parkinson, trastornos psiquiátricos o trastornos gastrointestinales, cuyo método comprende administrar un compuesto como se define anteriormente a un ser humano o animal.

65 65 La invención también se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (1) para la fabricación de un medicamento para

el tratamiento o prevención de trastornos que están relacionados al receptor de 5-HT<sub>5A</sub>, particularmente para el tratamiento o prevención de la depresión, trastornos de ansiedad, esquizofrenia, trastornos del pánico, agorafobia, fobia social, trastornos obsesivos-convulsivos, trastornos de estrés post-traumático, dolor, trastornos de la memoria, demencia, trastornos de comportamientos de la alimentación, disfunción sexual, trastornos del sueño, abstinencia de abuso de fármacos, trastornos motores, enfermedad de Parkinson, trastornos psiquiátricos o trastornos gastrointestinales. Tales medicamentos comprenden un compuesto como se describe anteriormente.

El tratamiento o prevención de la depresión, ansiedad, trastornos del sueño y esquizofrenia, es preferido.

10 Los compuestos fueron investigados de acuerdo con la prueba dada más adelante en la presente:

Descripción de la prueba

15 Se utilizó un ensayo de enlace a radioligando [<sup>3</sup>H]LSD para determinar la afinidad de los compuestos para el receptor de 5-HT<sub>5A</sub> humano recombinante, en membranas provenientes de los receptores de 5-HT<sub>5A</sub> expresados transitoriamente (cADN) en las células de Riñón Embrionario Humano-EBNA (HEK-EBNA). El amortiguador de ensayo consistió de amortiguador Tris (50 mM) que contenía EGTA 1 mM, cloruro de magnesio 10 mM (pH 7.4) y pargilina 10  $\mu$ M. El ensayo de enlace fue llevado a cabo en cajas de 96 pozos en presencia de [<sup>3</sup>H]LSD (aproximadamente 1 nM), aproximadamente 2  $\mu$ g/pozo de proteína membranal, y 0.5 mg de esferas SPA de Iasi-polilisina en un volumen final de 200  $\mu$ l de amortiguador. El enlace no específico fue definido utilizando metiotepina 2  $\mu$ M. Los compuestos fueron probados a 10 concentraciones. Todos los ensayos fueron conducidos por duplicado y repetidos al menos dos veces. Las placas de ensayo fueron incubadas por 120 minutos a temperatura ambiente antes de la centrifugación. Los ligandos enlazados fueron determinados utilizando un Contador de Cintilación Packard Topcount. Los valores de IC<sub>50</sub> fueron calculados utilizando un programa de ajuste de curva no lineal, y los 20 valores Ki calculados utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff.

25

La actividad de los compuestos de acuerdo a la invención es ejemplificada en la Tabla siguiente:

Ej.	Nombre Sistemático	Ki/ $\mu$ M
1	(2-metoxi-bencil)-(6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina	0.39023
2	(R)-N <sup>2</sup> -indan-1-il-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.00104
3	N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida	0.00184
4	N <sup>6</sup> -(2-metoxi-bencil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.00605
5	rac-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-(6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina	0.36812
6	rac-N <sup>2</sup> -(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.00783
7	[2-(2-metoxi-bencilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico	0.00298
8	rac-2-cloro-N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida	0.02065
9	rac-N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida	0.00569
10	rac-N <sup>2</sup> -(7-metoxi-indan-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2,6-diamina	0.0012
11	rac-N <sup>2</sup> -(5-fluoro-indan-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.00126
12	rac-2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida	0.00928

13	rac- <i>N</i> -[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida	0.0406
14	rac-1-(1-isopropil-piperidin-4-il)-3-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-urea	0.00437
15	rac-1-(1-isopropil-piperidin-4-il)-3-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-1-metil-urea	0.00608
16	rac-1-isopropil-3-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-urea	0.00293
17	rac-2-metoxi- <i>N</i> -[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida	0.02609
18	[2-((R)-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico	0.00083
19	N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-metoxi-acetamida	0.0041
20	[2-(5-fluoro-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-ciclopropancarboxílico	0.00136
21	rac- <i>N</i> -[2-(5-fluoro-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-metoxi-acetamida	0.0055
22	rac- <i>N</i> 2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.00772
23	[2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-ciclopropancarboxílico	0.00185
24	rac-2-metoxi- <i>N</i> -[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida	0.00483
25	[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-ciclopropancarboxílico	0.00106
26	<i>N</i> -[2-(2-metoxi-bencilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida	0.00612
27	<i>N,N</i> -(dimetil)- <i>N'</i> -{2-((R)-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-sulfamida	0.00236
28	2-[4-(2-hidroxi-etyl)-piperazin-1-il]- <i>N</i> -[2-(2-metoxi-bencilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida	0.01024
29	2-(4-isopropil-piperazin-1-il)- <i>N</i> -[2-(2-metoxi-bencilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida	0.01093
30	[2-((R)-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido	0.0042

	piperidin-1-sulfónico	
31	[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido morpholin-4-sulfónico	0.00438
32	(6-bromo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(R)-indan-1-il-amina	0.02524
33	(R)-N2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.00785
34	rac-N2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.00426
35	N2-(R)-indan-1-il-N6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.00616
37	N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morpholin-4-il-acetamida	0.00874
38	2-(4-metil-piperazin-1-il)-N-{2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-acetamida	0.00316
39	2-morpholin-4-il-N-{2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-acetamida	0.02282
40	2-(2-metoxi-ethylamino)-N-{2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-acetamida	0.03298
41	2-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-N-{2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-acetamida	0.033
42	rac-N-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(2-metoxi-ethylamino)-acetamida	0.0564
43	rac-N-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-acetamida	0.05032
44	rac-N-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida	0.0065
45	rac-N-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morpholin-4-il-acetamida	0.04074
46	N <sup>2</sup> -(R)-indan-1-il-N <sup>6</sup> -(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.0071
47	N <sup>6</sup> -(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-N <sup>2</sup> -(R)-indan-1-il-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.00356
48	N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida	0.00363
49	rac-N,N-(dimetil)-N'-{2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-sulfamida	0.0211
50	[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-	0.02687

	amida del ácido piperidin-1-sulfónico	
51	<i>N</i> -[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida	0.02367
52	<i>N</i> -[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida	0.00498
53	rac-(6-bromo-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(5-fluoro-indan-1-il)-amina	0.04364
54	rac-(6-Bromo-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-amina	0.12466
55	rac- <i>N</i> -[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida	0.0103
56	rac- <i>N</i> -[2-(5-fluoro-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida	0.01303
57	rac-N2-(5-fluoro-indan-1-il)-N6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.00606
58	rac-N2-(5-fluoro-indan-1-il)-N6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.0068
59	rac-N2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-N6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.00782
60	rac-N2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-N6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.01254
61	rac- <i>N,N</i> -(dimetil)- <i>N'</i> -(2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-sulfamida	0.0026
62	[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-piperidin-1-sulfónico	0.00326
63	[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-morfolin-4-sulfónico	0.00332
64	rac- <i>N,N</i> -(dimetil)- <i>N'</i> -(2-(5-fluoro-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-sulfamida	0.00408
65	<i>N</i> -[2-((R)-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-tiomorfolin-4-il-acetamida	0.00762
66	2-(1,1-dioxo-1 $\lambda$ <sup>6</sup> -tiomorfolin-4-il)- <i>N</i> -[2-((R)-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida	0.01598
67	2-imidazol-1-il- <i>N</i> -[2-((R)-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida	0.00742
68	2-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)- <i>N</i> -[2-((R)-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida	0.00923
69	<i>N</i> -[2-((R)-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(2-metoxi-etilamino)-	0.00834

	acetamida	
70	<i>N</i> -[2-((R)-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-[4-(2,2,2-trifluoro- etil)-piperazin-1-il]-acetamida	0.03301
71	{2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il}- amida del ácido 4-metil-piperazin-1-sulfónico	0.13815
72	[2-((R)-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido 4-metil- piperazin-1-sulfónico	0.02859
73	2-((exo)-8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)- <i>N</i> -(2-[(R)-(1,2,3,4- tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-acetamida	0.06134
74	rac-(6-bromo-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(7-metoxi-indan-1-il)-amina	0.01384
75	rac- <i>N</i> <sup>2</sup> -croman-4-il-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.01628
76	<i>N</i> -[2-((R)-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-((exo)-8-isopropil-8- aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-acetamida	0.01345
77	<i>N</i> <sup>2</sup> -(5-metil-furan-2-ilmetil)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.01354
78	<i>N</i> -[2-((R)-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-metansulfonamida	0.00444
79	[2-((R)-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropansulfónico	0.00181
80	rac- <i>N</i> <sup>2</sup> -(7-metoxi-indan-1-il)- <i>N</i> <sup>6</sup> -(6-trifluorometil-piridin-2-il)-4 <i>H</i> - benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.00426
81	rac- <i>N</i> <sup>2</sup> -(7-metoxi-indan-1-il)- <i>N</i> <sup>6</sup> -(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-4 <i>H</i> - benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.00716
82	{2-[(5-metil-furan-2-ilmetil)-amino]-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-amida del ácido ciclopropancarboxílico	0.01172
83	<i>N</i> -[2-((R)-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-bencensulfonamida	0.00369
84	<i>N</i> -{2-[(5-metil-furan-2-ilmetil)-amino]-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-2-(4-metil- piperazin-1-il)-acetamida	0.02677
85	<i>N</i> -{2-[(5-metil-furan-2-ilmetil)-amino]-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-2-morfolin-4- il-acetamida	0.25145
86	rac- <i>N</i> -[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil- piperazin-1-il)-acetamida	0.00143
87	<i>N</i> <sup>2</sup> -(2-fenoxy-etyl)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.0036
88	<i>N</i> 2-(R)-indan-1-il- <i>N</i> 6-piridin-3-ilmetil-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.00168
89	<i>N</i> 2-(R)-indan-1-il- <i>N</i> 6-tiazol-2-ilmetil-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.00118
90	[2-(croman-4-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-	0.00828

	ciclopropancarboxílico	
91	rac-N,N-(dimetil)-N'-(2-(croman-4-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-sulfamida	0.0525
92	N2-cicloheptil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.01674
93	N-(2-cicloheptilamino-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida	0.01084
94	N6-bencil-N2-cicloheptil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.06351
95	(2-cicloheptilamino-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-amida del ácido ciclopropancarboxílico	0.00553
96	[2-(2-fenoxi-etilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico	0.0033
97	(2-cicloheptilamino-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-amida del ácido ciclopropansulfónico	0.03861
98	N2-cicloheptil-N6-tiazol-2-ilmetil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.01927
99	N,N-(dimetil)-N'-(2-cicloheptilamino-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-sulfamida	0.04762
100	N-(2-cicloheptilamino-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-bencensulfonamida	0.07473
101	N2-(7-metoxi-indan-1-il)-N6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.00241
102	rac-N-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-metansulfonamida	0.00836
103	[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-ciclopropansulfónico	0.00282
104	rac-N-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-bencensulfonamida	0.00868
105	N2-cicloheptil-N6-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.03162
106	rac-N2-(5-fluoro-indan-1-il)-N6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.00294
107	rac-N2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-N6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.01011
108	[2-(2-fenoxi-etilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropansulfónico	0.02906
109	N-[2-(2-fenoxi-etilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-bencensulfonamida	0.03227
110	N,N-(dimetil)-N'-(2-(2-fenoxi-etilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-sulfamida	0.02412
111	N6-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-N2-(7-metoxi-indan-1-il)-4H-	0.00165

	benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	
112	N6-(2-ter-butil-2H-tetrazol-5-il)-4H-(7-metoxi-indan-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.00456
113	[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropansulfónico	0.01256
114	N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-metansulfonamida	0.03039
115	N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-bencensulfonamida	0.0209
116	2-(3-hidroximetil-4-metil-piperazin-1-il)-N-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida	0.00289
117	2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-carbonitrilo	0.01567
118	N2-(R)-indan-1-il-N6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.0014
119	N2-(3-ciclopropil-fenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.03782
120	rac-N-[2-(coman-4-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida	0.01432
121	rac-N-[2-(croman-4-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida	0.13545
122	2-(4-metil-piperazin-1-il)-N-[2-(2-fenoxi-etilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida	0.00511
123	2-morfolin-4-il-N-[2-(2-fenoxi-etilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida	0.0414
124	1-(2-cicloheptilamino-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-3-(1-isopropil-piperidin-4-il)-urea	0.00332
125	$N^2$ -(3-ciclopropil-fenil)- $N^6$ -(1H-imidazol-2-ilmetil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.03719
126	N-[2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida	0.03769
127	$N^2$ -(3-ciclopropil-fenil)- $N^6$ -tiazol-2-ilmetil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.03794
128	[2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico	0.02351
129	(6-aminometil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(R)-indan-1-il-amina	0.01332

130	<i>N</i> -hidroxi-2-((R)-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,3]oxazin-6-carboxamidina	0.01163
131	<i>N</i> <sup>2</sup> -(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-il)- <i>N</i> <sup>6</sup> -(1 <i>H</i> -imidazol-2-ilmetil)-4 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.01792
132	4-fluoro- <i>N</i> -[2-((R)-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,3]oxazin-6-ilmetil]-benzamida	0.04798
133	(R)-indan-1-il-[6-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4 <i>H</i> -benzo [ <i>d</i> ][1,3]oxazin-2-il]-amina	0.0757
134	(R)-indan-1-il-(6-vinil-4 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,3]oxazin-2-il)-amina	0.01353
135	<i>N</i> <sup>2</sup> -{2-[(3-ciclopropilfenil)amino]-4 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,3]oxazin-6-il}- <i>N,N</i> -dimetilsulfamida	0.07168
136	<i>N</i> <sup>6</sup> -bencil- <i>N</i> <sup>2</sup> -(3-ciclopropil-fenil)-4 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.0613
137	1-[2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,3]oxazin-6-il]-3-(1-isopropil-piperidin-4-il)-urea	0.00532
138	<i>N</i> <sup>2</sup> -(R)-indan-1-il- <i>N</i> <sup>6</sup> -(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.00876
139	1-[2-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,3]oxazin-6-il]-3-isopropil-urea	0.24106
140	(R)-indan-1-il-[6-((E)-estiril)-4 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,3]oxazin-2-il]-amina	0.01764
141	rac-2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,3]oxazin-6-carbonitrilo	0.1597
142	rac-2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,3]oxazin-6-carbonitrilo	0.02704
143	(R)-indan-1-il-[6-((E)-2-piridin-3-il-vinil)-4 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,3]oxazin-2-il]-amina	0.00762
144	<i>N</i> <sup>2</sup> -(7-metoxi-indan-1-il)- <i>N</i> <sup>6</sup> -(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.00844
145	<i>N</i> <sup>2</sup> -(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)- <i>N</i> <sup>6</sup> -(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.0402
146	<i>N</i> -[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,3]oxazin-6-il]-2-(3-metoximetil-4-metil-piperazin-1-il)-acetamida	0.0037
147	<i>N</i> -((R)-indan-1-ilamino)-4 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,3]oxazin-6-il]-2-(3-metoximetil-4-metil-piperazin-1-il)-acetamida	0.00355
148	<i>N</i> <sup>2</sup> -(5-fluoro-indan-1-il)- <i>N</i> <sup>6</sup> -(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.01409
149	[2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropansulfónico	0.13774

150	N-[2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-bencensulfonamida	0.29932
151	1-[2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-3-isopropil-urea	0.11376
152	(6-ciclopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(R)-indan-1-il-amina	0.02734
153	N2-ciclooctil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina	0.01188
154	1-(2-cicloheptilamino-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-3-isopropil-urea	0.00186
155	(2-ciclooctilamino-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-amida del ácido ciclopropancarboxílico	0.0013
156	N-(2-ciclooctilamino-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida	0.00216
157	endo-N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(9-metil-3-oxa-9-aza-biciclo [3.3.1]non-7-il)-acetamida	0.00298
158	2-((3SR,5SR)-3,5-bis-(metoximetil)-4-metil-piperazin-1-il)-N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida	0.01606
159	N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(9-metil-3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-acetamida	0.0189

- 5 Los compuestos de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) pueden ser utilizados como medicamentos, por ejemplo, en la forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden ser administradas oralmente, por ejemplo, en la forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede también ser efectuada, no obstante, de manera rectal, por ejemplo, en la forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo, en la forma de soluciones para inyección.
- 10 Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser procesados con portadores inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de preparaciones farmacéuticas. Se puede utilizar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales y similares, por ejemplo, tales como portadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los portadores adecuados para las cápsulas de gelatina blanca son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos y líquidos y similares. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, no obstante, no son usualmente requeridos portadores en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal, y similares. Los portadores adecuados para los supositorios son, por ejemplo, aceites natural o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos y similares.
- 15 20 25 30 35
- 20 Las preparaciones farmacéuticas pueden, además, contener conservantes, solubilizantes, estabilizadores, agentes de humectación, emulsificantes, endulzantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, amortiguadores, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. Éstos pueden también contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.
- 25 Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador terapéuticamente inerte, son también un objeto de la presente invención, como lo es un proceso para su producción, que comprende uno o más compuestos de la fórmula (I) y/o las sales por adición de ácido farmacéutico aceptables, y si se desea, una o más de otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con uno o más portadores terapéuticamente inertes.
- 30 Las indicaciones más preferidas de acuerdo con la presente invención son aquellas que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento de la ansiedad, depresión, trastornos del sueño y esquizofrenia.
- 35 La dosis puede variar dentro de límites amplios y, por supuesto, tendrá que ser ajustada a los requerimientos

individuales en cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosis para adultos puede variar de aproximadamente 0.01 mg hasta aproximadamente 1000 mg por día de un compuesto de la fórmula general (I) o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable. La dosis diaria puede ser administrada como una dosis simple o en una dosis dividida y, además el límite superior puede también ser excedido cuando éste se encuentra para ser indicado.

5 Formulación de Comprimido (Granulación en base húmeda)

10	<u>Artículo</u>	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/comprimido</u>			
			5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
15	1.	compuesto de la fórmula (I)	5	25	100	150
20	2.	lactosa anhidra	125	105	30	150
25	3.	almidón de maíz	6	6	6	30
30	4.	cellosa microcristalina	30	30	30	150
35	5.	estearato de magnesio	1	1	1	1
Total			167	167	167	831

25 Procedimientos de Fabricación

1. Mezclar los artículos 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50°C.
3. Pasar los gránulos a través del equipo de molienda adecuado.
4. Agregar el artículo 5 y mezclar por tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

30 Formulación de Cápsula

35	<u>Artículo</u>	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/cápsula</u>			
			5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
40	1.	compuesto de la fórmula (I)	5	25	100	500
45	2.	lactosa hidratada	159	123	148	--
50	3.	almidón de maíz	25	35	40	70
55	4.	talco	10	15	10	25
60	5.	estearato de magnesio	1	2	2	5
Total			200	200	300	600

50 Procedimientos de Fabricación

1. Mezclar los artículos 1, 2, 3 y 4 en un mezclador adecuado por 30 minutos.
2. Agregar los artículos 4 y 5 y mezclar por 3 minutos.
3. Llenar dentro de una cápsula adecuada.

55 Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustración de la invención. Éstos no deben ser considerados como limitantes del alcance de la invención, sino meramente como representativos de los mismos.

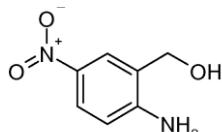
60 NMR: Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (<sup>1</sup>H NMR) registrado en un espectrómetro Bruker AC-300 a 25°C con TMS (tetrametilsilano) o <sup>1</sup>H residual de los solventes deuterados dados, como estándares internos.

65 MS: Los espectros de masa (MS) fueron medidos ya sea con un método positivo o negativo de rocío de iones (ISP ó ISN) sobre un Perkin-Elmer SCIEX API 300 o con el método de impacto de electrones (EI, 70 eV) en un espectrómetro Finnigan MAT SSQ 7000.

HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución, analítica fue listada sobre un aparato de HPLC Agilent de la serie 1100 con una columna Macherey-Nagel EC 50/46 Nucleodur 100-3 C18 utilizando una placa de filtro de 5  $\mu$ M para la protección de la columna y un gradiente de acetonitrilo/agua (+ 0.05% de ácido fórmico)/(15:85  $\rightarrow$  98:2 dentro de 5 minutos, luego 1 minuto a 98:2) a un flujo de 2.5 ml/minuto a 30°C [volumen de inyección 10  $\mu$ L, detección a 254 nm].

## Ejemplo A1:

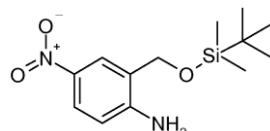
(2-Amino-5-nitro-fenil)-metanol CAS-No. [77242-30-9]



A una solución comercialmente disponible de ácido 5-nitroantranílico (28.37 g, 156 mmol; HPLC 1.428 min) en tetrahidrofuran (900 ml) a 0 °C fue canulada una solución 1 M del complejo borano-tetrahidrofuran (500 ml, 500 mmol) [desprendimiento de gas, pero casi no hay reacción exotérmica]. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó a 23 °C por 16 h. Luego se agregó agua (142 ml) [fuerte desprendimiento de gas después de la adición de los primeros aproximadamente 30 ml] seguida por HCl 1 M (71 ml) y la mezcla amarilla resultante se agitó a 23 °C por 1 h. Luego se agregó una solución de carbonato de potasio 1 M en agua (35 ml) y la mezcla de reacción entera se concentró a vacío en un evaporador giratorio para retirar todo el tetrahidrofuran, el precipitado amarillo resultante se diluyó con agua con hielo (~100 ml), el precipitado se filtró, se lavó con agua con hielo y se secó a vacío para dar un sólido amarillo (19.0 g, 73%; HPLC 0.998 min 100%).  $^1$ H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =4.39 (d,  $^3$ J(H,H)=5.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 5.32 (t,  $^3$ J(H,H)=5.4 Hz, 1H, OH), 6.46 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.65 (d,  $^4$ J(H,H)=9.0 Hz, 1H, H3), 7.89 (dd,  $^{4,5}$ J(H,H)=8.7, 2,7 Hz, 1H, H4), 8.05 (d,  $^5$ J(H,H)=2.7 Hz, H6); MS (ISN) m/e = 167.1 [(M-H)<sup>+</sup>].

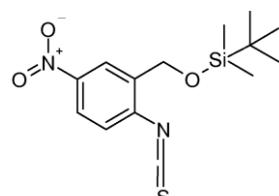
## Ejemplo B1:

2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-nitro-fenilamina



A una mezcla de (2-amino-5-nitro-fenil)-metanol (Ejemplo A1) (22.7 g, 135 mmol; HPLC 0.998 min) e imidazol (28.5 g, 419 mmol) en N,N-dimetilformamida (68 ml) a 0 °C se agregó *tert*-butil(cloro)dimetilsilano (33.6 g, 223 mmol) y la mezcla se agitó y se dejó reaccionar a 23 °C toda la noche. Se vació en agua (más poco amortiguador de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 4), se extrajo dos veces con éter *tert*-butilmítico, se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar un líquido café, el cual se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice con heptano/acetato de etilo 1:4 para dar un sólido amarillo (38.02 g, 99%; HPLC 3.200 min 100%).  $^1$ H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =0.10 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 0.92 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.72 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.03 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.62 (d,  $^4$ J(H,H)=9.0 Hz, 1H, H3), 7.97 (d,  $^5$ J(H,H)=2.7 Hz, H6), 8.03 (dd,  $^{4,5}$ J(H,H)=8.7, 2,7 Hz, 1H, H4); MS (ISN) m/e = 281.2 [(M-H)<sup>+</sup>].

## Ejemplo C1:

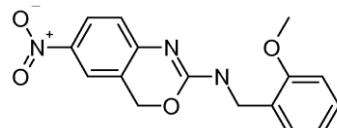
*tert*-butil-(2-isotiocianato-5-nitro-benciloxi)-dimetil-silano

Se agregó tiofosgeno (90%, 12.4 ml, 145 mmol) a una mezcla de 2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-nitro-fenilamina (Ejemplo B1) (38.0 g, 135 mmol; HPLC 3.200 min) y carbonato ácido de sodio sólido (56.5 g, 673 mmol) en cloruro de metileno (650 ml) a 0 °C, el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó a 23 °C por 16 h. Se vació en agua con hielo (300 ml), las fases se separaron, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del solvente a vacío dejó un sólido amarillo claro (40.81 g, 93%; HPLC 4.45 min 100%). [procedimiento de acuerdo a Tetr. Lett. 2006, 47, 3953.]  $^1$ H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =0.18 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 0.99 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.85 (s, 2H,

CH<sub>2</sub>), 7.36 (d, <sup>4</sup>J(H,H)=9.0 Hz, IH, H3), 8.14 (dd, <sup>4,5</sup>J(H,H)=8.7, 2,7 Hz, IH, H4), 8.43 (d, <sup>5</sup>J(H,H)=2.7 Hz, H6), MS (ISP) m/e = 342.2 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>].

Ejemplo 1:

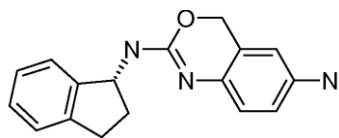
5 (2-metoxi-bencil)-(6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina



Se agregó 2-metoxibencilamina (0.82 ml, 6.0 mmol; HPLC: 1.773 min) a una solución agitada de *tert*-butil-(2-isotiocianato-5-nitro-benciloxi)-dimetil-silano (Ejemplo C1) (2.0 g, 6.0 mmol; HPLC: 4.446 min) en acetonitrilo (30 ml) a 23 °C y la mezcla se agitó a 23 °C por 15 min (HPLC: 3.487 min 100%). Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (TBAF-3H<sub>2</sub>O) (1.945 g, 6.0 mmol) y se agitó a 23 °C por 1 h (HPLC: 2.188 min 100%). Se agregó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida (EDC-HC1) (1.772 g, 9.0 mmol) y se agitó a 90 °C de 4 a 18 horas (producto de HPLC a 1.667 min, 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etyl-tiourea a 0.31 min). Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y agua, se agregó una pequeña solución de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O 1 M para alcanzar un pH = 4, las fases se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del solvente a vacío dejó una espuma amarilla, la cual se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice con n-heptano y acetato de etilo para dar el compuesto del título como una espuma amarilla (1.43 g, 74%), MS (ISP) m/e = 288.8 [(M+H)<sup>+</sup>].

25 Ejemplo 2:

(R)-N<sup>2</sup>-indan-1-il-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina



Paso A: (R)-indan-1-il-(6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina:

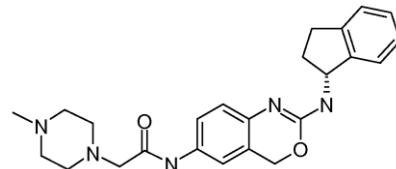
35 Se preparó a partir de *tert*-butil-(2-isotiocianato-5-nitro-benciloxi)-dimetil-silano (Ejemplo C1) (3.89 g, 12.0 mmol; HPLC: 4.446 min) y el (R)-(-)-1-aminoindano comercialmente disponible (1.54 ml, 12.0 mmol; HPLC 0.4 min) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla (3.45 g, 93%; HPLC 1.954 min), MS (ISP) m/e = 308.5 [(M-H)<sup>-</sup>].

Paso B: (R)-N2-indan-1-il-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina:

40 A una solución de la (R)-indan-1-il-(6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina (3.44 g, 11.1 mmol; HPLC 1.954 min) descrita anteriormente en tetrahidrofurano (85 ml) a 23 °C se le agregaron 3 pipetas Pasteur de Níquel de Raney (suspensión al 10% en agua, lista para su uso) y la mezcla se agitó vigorosamente bajo una presión atmosférica de hidrógeno por 23 h. El catalizador se filtró, se lavó con tetrahidrofurano, el solvente se retiró a vacío para dar el compuesto del título como una espuma amarilla clara (3.19 g, 103%; HPLC 0.642 min 98%), MS (ISP) m/e = 280.1 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 3:

N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)- acetamida



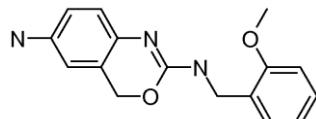
Paso A: 2-cloro-N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il]-acetamida:

60 A una mezcla de (R)-N-2-indan-1-il-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 2) (1 g, 3.579 mmol) y carbonato de sodio (759 mg, 7.159 mmol) en acetona (40 ml) se agitó a 23 °C por 10 min, luego se enfrió a -78 °C. Una solución de cloruro de cloroacetilo 0.5 M (300 µl, 3.759 mmol) en acetona (8 ml) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó a -78 °C por 30 min. Se vació en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó totalmente para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo para dar el compuesto del título como una espuma café clara (1.27 g, 100%), MS (ISP) m/e = 356.1 [(M+H)<sup>+</sup>] y 358 [(M+2H)<sup>+</sup>].

65 Paso B : N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida:

Una mezcla de la 2-cloro-N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (800 mg, 2.248 mmol) anteriormente descrita y 1-metilpiperazina (5 ml, 45 mmol) se agitó a 23 °C por 18 h. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y la eliminación del solvente a vacío dejó un producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía en 5 columna de gel de sílice con acetato de etilo hasta acetato de etilo + hidróxido amonio-metanol al 10% (10:1) y se trituraron con éter dietílico para dar el compuesto del título como una espuma blanca (320 mg, 34%), MS (ISP) m/e = 420.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

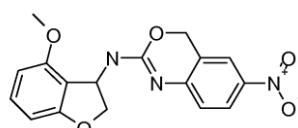
## Ejemplo 4:

10 *N*<sup>2</sup>-(2-metoxi-bencil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina

Se preparó a partir de (2-metoxi-bencil)-(6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina (Ejemplo 1) (1.43 g, 5 mmol; HPLC 1.667 min) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 2 paso B. Se obtuvo el compuesto del título 20 como una espuma amarilla (1.30 g, 100%; HPLC 0.650 min), MS (ISP) m/e = 284.1 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ejemplo 5:

25 rac-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-(6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina

30 Paso A: Oxima de la 4-metoxi-benzofuran-3-ona:

Una mezcla de 4-metoxi-benzofuran-3-ona (CAS 7169-35-9) (30 g, 183 mmol; HPLC 1.241 min), acetato de sodio (30.9 g, 375 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (5.14 g, 57 mmol) en etanol (310 ml) se sometió a refluo por 4 h. Se enfrió a 23 °C, se filtró el precipitado, se lavó con etanol acuoso y se secó al alto vacío para dar el compuesto del título 35 como un sólido rojo claro (27.74 g, 88%; HPLC 1.448 min); MS (ISP) m/e = 180.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

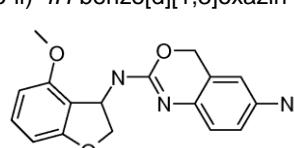
Paso B: rac-4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamina:

Una mezcla anteriormente descrita de oxima de 4-metoxi-benzofuran-3-ona (27.7 g, 155 mmol; HPLC 1.448 min) y 40 Níquel de Raney (13.85 g) en tetrahidrofuran (700 ml) y metanol (700 ml) se hidrogenó a presión de hidrógeno de 100 bar a 100 °C por 22 h. El catalizador se filtró, se lavó con metanol y tetrahidrofuran, todos los materiales volátiles fueron retirados a vacío para dar el compuesto del título como un aceite café (24.7 g, 98%, HPLC 0.4 min), MS (ISP) m/e = 166.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Paso C: rac-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-(6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina:

45 Se preparó a partir de *ter*-butil-(2-isotiocianato-5-nitro-benciloxi)-dimetil-silano (Ejemplo C1) (4.24 g, 13.1 mmol; HPLC: 4.446 min) y la rac-4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamina (2.16 g, 13.1 mmol; HPLC 0.4 min) anteriormente descrita de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla (3.94 g, 88%; HPLC 1.999 min), MS (ISP) m/e = 342.1 [(M+H)<sup>+</sup>].

## 50 Ejemplo 6:

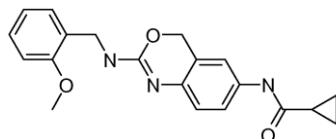
Ejemplo 6: *rac-N*<sup>2</sup>-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina

60 Se preparó a partir de rac-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-(6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina (Ejemplo 5) (3.93 g, 11.5 mmol; HPLC 1.999 min) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 2 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla clara (3.77 g, 106%; HPLC 0.580 min, 90% de pureza), MS (ISP) m/e = 312.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

## 65 Ejemplo 7:

[2-(2-metoxi-bencilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico

5

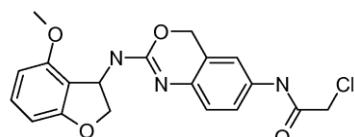


A una solución vigorosamente agitada de  $N^2$ -(2-metoxi-bencil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 4) (128 mg, 0.45 mmol; HPLC 0.41 min) en acetato de etilo (2 ml) y una solución saturada de carbonato ácido de sodio (1.2 ml) a 23 °C se agregó gota a gota cloruro de ciclopropancarbonilo (50  $\mu$ l, 0.54 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C por 20 min. Se diluyó con acetato de etilo y agua, las fases se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del solvente a vacío dejó un sólido blanquecino el cual se purificó mediante chromatografía en columna de gel de sílice con heptano/acetato de etilo 1:1 a 0:1, seguido por trituración con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido blanco (95 mg, 55%, HPLC 0.998 min 100%), MS (ISP) m/e = 352.3  $[(M+H)^+]$ .

Ejemplo 8:

rac-2-cloro-N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida

20



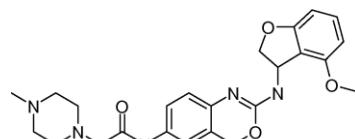
25 Se preparó a partir de rac- $N^2$ -(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 6) (320 mg, 1.03 mmol) y cloruro de cloroacetilo (85.8  $\mu$ l, 1.08 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso A. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (380 mg, 95%), MS (ISP) m/e = 388.2  $[(M+H)^+]$  y 390  $[(M+2+H)^+]$ .

30

Ejemplo 9:

rac- $N$ -[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida

35



40

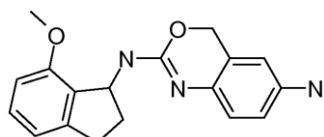
Se preparó a partir de rac-2-cloro-N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (Ejemplo 8) (370 mg, 0.95 mmol) y 1- metilpiperazina (2.12 ml, 19.08 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (340 mg, 79%), MS (ISP) m/e = 452.3  $[(M+H)^+]$ .

45

Ejemplo 10:

rac- $N^2$ -(7-metoxi-indan-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina

50



55

Paso A: rac-7-metoxi-indan-1-ilamina:

A una mezcla de oxima de la 7-metoxi-indan-1-ona (CAS 908108-58-7, (E)-oxima 179899-16-2) (22.3 g, 126 mmol) y Níquel de Raney (11.26 g) en tetrahidrofurano (570 ml) y metanol (570 ml) se hidrogenó a una presión de hidrógeno de 100 bar a 60 °C por 22 h. Se filtró el catalizador, se lavó con metanol y tetrahidrofurano, todos los materiales volátiles se retiraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite café (19.95 g, 97%, HPLC 0.4 min), MS (ISP) m/e = 164.2  $[(M+H)^+]$ .

60

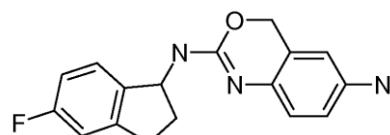
Paso B: rac-(7-metoxi-indan-1-il)-(6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina:

Se preparó a partir de ter-butil-(2-isotiocianato-5-nitro-benciloxi)-dimetil-silano (Ejemplo C1) (3.89 g, 12.0 mmol; HPLC: 4.446 min) y rac-7-metoxi-indan-1-ilamina (1.96 g, 12.0 mmol; HPLC 0.4 min) anteriormente descrita de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (2.99 g, 73%; HPLC 1.683 min), MS (ISP) m/e = 340.1  $[(M+H)^+]$ .

Paso C: rac- $N^2$ -(7-metoxi-indan-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina:

Se preparó a partir de rac-(7-metoxi-indan-1-il)-(6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina (2.97 g, 8.75 mmol; HPLC 1.683 min) anteriormente descrita de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 2 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (2.43 g, 90%; HPLC 0.66 min), MS (ISP) m/e = 310.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ejemplo 11:

rac- $N^2$ -(5-fluoro-indan-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diaminaPaso A: rac-(5-fluoro-indan-1-il)-(6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina:

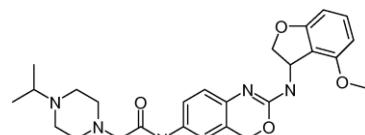
Se preparó a partir de ter-butil-(2-isotiocianato-5-nitro-benciloxi)-dimetil-silano (Ejemplo C1) (1.22 g, 3.76 mmol; HPLC: 4.446 min) y rac-5-fluoro-indan-1-ilamina (CAS 148960-33-2) (568 mg, 3.76 mmol; HPLC 0.4 min) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (0.93 g, 90%), MS (ISP) m/e = 328.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Paso B: rac- $N^2$ -(5-fluoro-indan-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina:

Se preparó a partir de la rac-(5-fluoro-indan-1-il)-(6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina (930 mg, 2.84 mmol) anteriormente descrita de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 2 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla clara (0.84 g, 99%), MS (ISP) m/e = 298.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

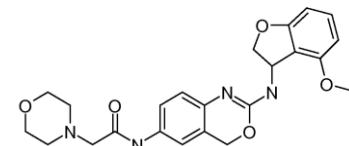
## Ejemplo 12:

## rac-2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida



Se preparó a partir de rac-2-cloro-N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (Ejemplo 8) (50 mg, 0.129 mmol) y 1-(isopropil)piperazina (330 mg, 2.578 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B (aquí la reacción fue sonicada por 2 min, lo cual condujo ya a la conversión completa). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (45 mg, 73%), MS (ISP) m/e = 480.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

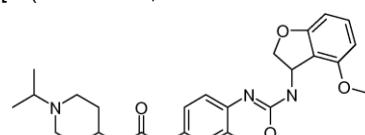
## Ejemplo 13:

rac- $N$ -[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida

Se preparó a partir de rac-2-cloro-N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (Ejemplo 8) (50 mg, 0.129 mmol) y morfolina (225  $\mu$ l, 2.578 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B (aquí la reacción fue sonicada por 2 min, lo cual condujo ya a la conversión completa). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg, 35%), MS (ISP) m/e = 439.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

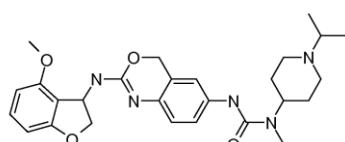
## Ejemplo 14:

## rac-1-(1-isopropil-piperidin-4-il)-3-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-urea



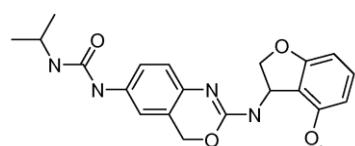
5 A una solución de *rac*-*N*<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 10) (156 mg, 0.5 mmol; HPLC 0.595 min) y piridina (40  $\mu$ l, 0.5 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C se agregó cloroformiato de 4-nitrofenilo (101 mg, 0.5 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C por 1.5 h dando como resultado una suspensión amarilla (HPLC 1.689 min). Se agregó *N*-isopropil-4-aminopiperidina (71.1 mg, 0.50 mmol) y diisopropiletilamina (300  $\mu$ l, 1.75 mmol) y diclorometano (2 ml) y la solución clara se agitó a 23 °C por 18 h, luego se purificó directamente mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice con diclorometano/metanol/Et<sub>3</sub>N para dar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (183 mg, 76%, HPLC 0.523 min), MS: m/e = 480.4 (M+H<sup>+</sup>).

10 Ejemplo 15:  
rac-1-(1-isopropil-piperidin-4-il)-3-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-1-metilurea



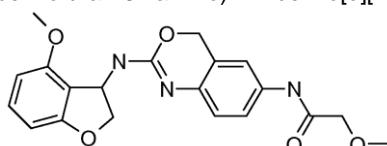
20 Se preparó a partir de *rac*-*N*<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 10) (156 mg, 0.5 mmol; HPLC 0.595 min), cloroformiato de 4-nitrofenilo (101 mg, 0.5 mmol) y diclorhidrato de (1-isopropil-piperidin-4-il)-metil-amina (CAS de base libre 503126-34-9) (115 mg, 0.50 mmol) y diisopropiletilamina (300  $\mu$ l, 1.75 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 14. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (28 mg, 11%, HPLC 0.522 min), MS (ISP) m/e = 494.4 [(M+H)<sup>+</sup>].

25 Ejemplo 16:  
rac-1-isopropil-3-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-urea



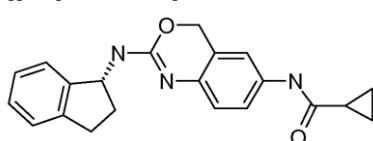
35 35 A una solución de *rac*-*N*<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 10) (156 mg, 0.5 mmol; HPLC 0.595 min) en acetonitrilo (5 ml) a 23 °C se le agregó isocianato de isopropilo (49  $\mu$ l, 0.5 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C por 18 h, seguido por irradiación con microondas a 120 °C por 60 min. La mezcla de reacción se evaporó completamente y se trituró dos veces con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (50 mg, 25%, HPLC 1.247 min), MS (ISP) m/e = 397.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

40 Ejemplo 17:  
rac-2-metoxi-*N*-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-acetamida



50 50 A una solución de *rac*-*N*<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 10) (100 mg, 0.321 mmol) en acetato de etilo (5 ml) y solución saturada de carbonato ácido de sodio, a 0 °C se le agregó cloruro de metoxiacetilo (35  $\mu$ l, 0.385 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C por 16 h. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Despues de la filtración, el solvente se retiró a vacío y el producto crudo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido blanco (90 mg, 73%), MS (ISP) m/e = 384.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

55 Ejemplo 18:  
[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico

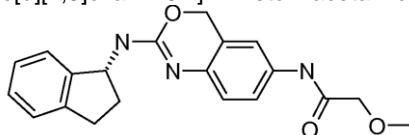


65 Se preparó a partir de (*R*)-N-2-indan-1-il-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 2) (300 mg, 1.074 mmol) y cloruro de ciclopropilcarbonilo (109  $\mu$ l, 1.128 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso A.

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (300 mg, 80%), MS (ISP) m/e = 348.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 19:

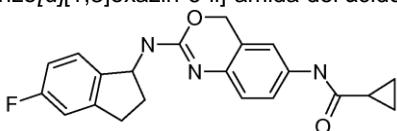
*N*-[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-metoxi-acetamida



5  
10 Se preparó a partir de (*R*)-*N*-2-indan-1-il-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 2) (100 mg, 0.358 mmol) y cloruro de metoxiacetilo (36  $\mu$ l, 0.394 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 17. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg, 24%), MS (ISP) m/e = 352.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

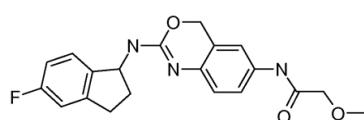
Ejemplo 20:

15 [2-(5-fluoro-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-ciclopropancarboxílico



20  
25 Se preparó a partir de la rac-*N*<sup>2</sup>-(5-fluoro-indan-1-il)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 11) (100 mg, 0.336 mmol) y cloruro de ciclopripilcarbonilo (34  $\mu$ l, 0.370 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 17. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (70 mg, 57%), MS (ISP) m/e = 366.1 [(M+H)<sup>+</sup>].

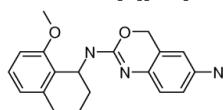
30  
35 Ejemplo 21:  
rac-*N*-[2-(5-fluoro-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-metoxi-acetamida



40  
45 Se preparó a partir de rac-*N*<sup>2</sup>-(5-fluoro-indan-1-il)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 11) (100 mg, 0.336 mmol) y cloruro de metoxiacetilo (34  $\mu$ l, 0.370 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 17. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg, 40%), MS (ISP) m/e = 370.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 22:

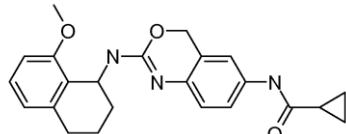
rac-*N*<sup>2</sup>-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina



50  
55 Paso A: rac-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-(6-nitro-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina: Se preparó a partir de ter-butil-(2-isotiocianato-5-nitro-bencíloxi)-dimetil-silano (Ejemplo C1) (2.76 g, 8.5 mmol; HPLC: 4.446 min) y rac-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamina (CAS 535935-61-6) (1.51 g, 8.5 mmol; HPLC 0.403 min) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (2.38 g, 79%, HPLC 1.805 min), MS (ISP) m/e = 354.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

60  
65 Paso B : rac-*N*<sup>2</sup>-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina: Se preparó a partir de la rac-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-(6-nitro-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina (2.30 g, 7.0 mmol, HPLC 1.805 min) anteriormente descrita, de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 2 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla (2.33 g, 100%, HPLC 1.090 min 90%), MS (ISP) m/e = 324.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

70  
75 Ejemplo 23:  
[2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-ciclopropancarboxílico

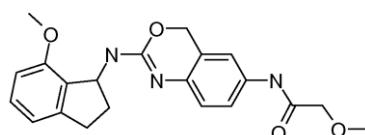


80  
85 Se preparó a partir de la rac-*N*<sup>2</sup>-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 22) (162 mg, 0.50 mmol, HPLC 1.090 min) y cloruro de ciclopripilcarbonilo (53  $\mu$ l, 0.55 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 17. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (190

mg, 90%, HPLC 1.479 min 93%), MS (ISP) m/e = 392.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 24:

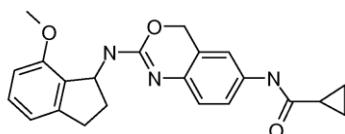
rac-2-metoxi-N-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida



10 Se preparó a partir de rac-*N*<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 10) (100 mg, 0.323 mmol) y cloruro de metoxiacetilo (32  $\mu$ l, 0.356 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 17. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (75 mg, 61%), MS (ISP) m/e = 382.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

15 Ejemplo 25:

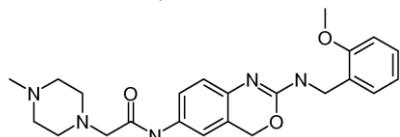
[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-ciclopropancarboxílico



25 Se preparó a partir de rac-*N*<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 10) (100 mg, 0.323 mmol) y cloruro de ciclopropancarbonilo (32  $\mu$ l, 0.356 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 17. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (90 mg, 74%), MS (ISP) m/e = 378.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 26:

*N*-[2-(2-metoxi-bencilamino)-4H-benzo[N][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida

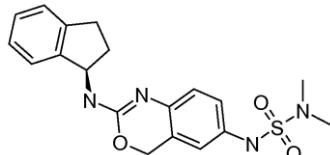


35 Paso A: 2-cloro-N-[2-(2-metoxi-bencilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida: Se preparó a partir de *N*<sup>2</sup>-(2-metoxi-bencil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 4) (1.26 g, 4.45 mmol) y cloruro de cloroacetilo (0.39 ml, 4.89 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 17. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (842 mg, 42%, HPLC 0.889 min 81%), MS (ISP) m/e = 360.3 [(M+H)<sup>+</sup>] y 362.1 [(M+2H)<sup>+</sup>].

40 Paso B: *N*-[2-(2-metoxi-bencilamino)4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida: Se preparó a partir de la 2-cloro-*N*-[2-(2-metoxi-bencilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (50 mg, 0.129 mmol, HPLC 0.889 min 81%) anteriormente descrita y *N*-metilpiperazina (900  $\mu$ l, 8 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (123 mg, 73%, HPLC 0.531 min 100%), MS (ISP) m/e = 424.4 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 27:

*N,N*-(dimetil)-*N*-{2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-sulfamida

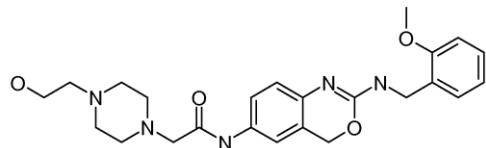


55 A una solución de (R)-N-2-indan-1-il-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 2) (140 mg, 0.501 mmol), diisopropiletilamina (172  $\mu$ l, 1.002 mmol) y 4-DMAP (aproximadamente 10 mg) en acetonitrilo (5 ml) a 23 °C se agregó cloruro de dimetilsulfamoilo (59.1  $\mu$ l, 0.551 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C por 24 h. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de sodio.

60 Después de la filtración, el solvente se retiró a vacío y el producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo para dar el compuesto del título como una espuma amarilla clara (90 mg, 46%), MS (ISP) m/e = 387.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 28:

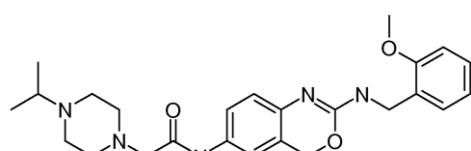
2-[4-(2-hidroxi-ethyl)-piperazin-1-il]-*N*-[2-(2-metoxi-bencilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida



10 Se preparó a partir de 2-cloro-N-[2-(2-metoxi-bencilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (Ejemplo 26 paso A) (50 mg, 0.129 mmol, HPLC 0.889 min 81%) y 1-(2- hidroxietil)piperazina (1 ml, 8 mmol) en acetonitrilo (3 ml) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (143 mg, 79%, HPLC 0.379 min), MS (ISP) m/e = 454.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

15 Ejemplo 29:

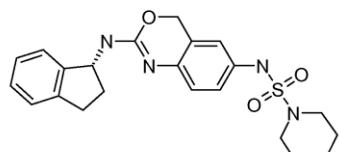
2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-N-[2-(2-metoxi-bencilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida



25 Se preparó a partir de 2-cloro-N-[2-(2-metoxi-bencilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (Ejemplo 26 paso A) (50 mg, 0.129 mmol, HPLC 0.889 min 81%) y N- isopropilpiperazina (1 ml, 8 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (150 mg, 72%, HPLC 0.492 min 87%), MS (ISP) m/e = 452.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

30 Ejemplo 30:

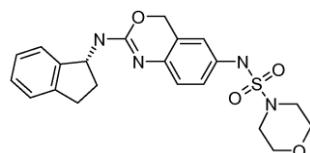
[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido piperidin-1-sulfónico



40 Se preparó a partir de (R)-N-2-indan-1-il-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 2) (100 mg, 0.358 mmol, HPLC 0.642 min) y cloruro de piperidin-1-sulfonilo (72 mg, 0.394 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (70 mg, 46%, HPLC 1.613 min), MS (ISP) m/e = 427.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

45 Ejemplo 31:

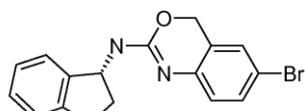
[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido morfolin-4-sulfónico



55 Se preparó a partir de (R)-N-2-indan-1-il-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 2) (100 mg, 0.358 mmol, HPLC 0.642 min) y cloruro de morfolin-4-sulfonilo (73 mg, 0.394 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido café claro (85 mg, 55%, HPLC 1.342 min), MS (ISP) m/e = 429.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

60 Ejemplo 32:

(6-bromo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(R)-indan-1-il-amina



Paso A: 4-bromo-2-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenilamina

El compuesto del título (30.2 g, 64%), líquido incoloro, MS (ISP): m/e = 317.8.2 (M+H<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo al método general del Ejemplo B1 a partir del (2-amino-5-bromofenil)metanol comercialmente disponible [CAS-No. 20712-12-3] (30.2 g, 0.15 mol).

Paso B: (5-bromo-2-isotiocianato-benciloxy)-ter-butil-dimetil-silano

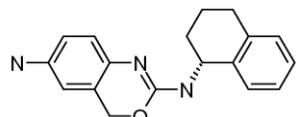
El compuesto del título (33.7 g, 98%), líquido amarillo claro, MS (EI): m/e = 302.0 (M-ter-butil<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo al método general del Ejemplo C1 a partir de la 4-bromo-2-(ter-butil-dimetil-silanoloximetoxy)-fenilamina (30.2 g, 95.5 mmol).

Paso C: (6-bromo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(R)-indan-1-il-amina

El compuesto del título (1.21 g, 63%), sólido café claro, p.f. 123°C, MS (ISP): m/e = 344.9 (M+H<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo al método general del Ejemplo 1 a partir de (5-bromo-2-isotiocianato-benciloxy)-ter-butil-dimetil-silano (1.99 g, 5.55 mmol) y la (R)-indan-1-il-amina comercialmente disponible (0.74 g, 5.55 mmol).

## Ejemplo 33:

(R)-N<sup>2</sup>-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina

Paso A: (6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il-amina:

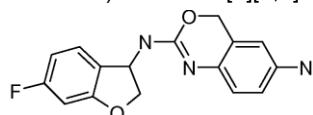
20 Se preparó a partir del ter-butil-(2-isotiocianato-5-nitro-benciloxy)-dimetil-silano (Ejemplo C1) (3.894 g, 12.0 mmol; HPLC: 4.446 min) y (R)-1-aminotetralina (CAS 21966-60-9) (1.767 g, 12.0 mmol; HPLC: 0.390 min) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla (3.11 g, 80%, HPLC 2.211 min), MS (ISP) m/e = 324.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Paso B: (R)-N<sup>2</sup>-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina:

25 Se preparó a partir de (6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il-amina (3.04 g, 9.0 mmol, HPLC 2.211 min) anteriormente descrita, de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 2 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla (3.01 g, 100%, HPLC 0.946 min 92%), MS (ISP) m/e = 294.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ejemplo 34:

rac-N<sup>2</sup>-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina

Paso A: oxima de la 6-fluoro-benzofuran-3-ona:

40 Una mezcla de 6-fluoro-benzofuran-3-ona (CAS 351528-80-8) (5.93 g, 39 mmol), acetato de sodio (6.587 g, 80 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (5.553 g, 80 mmol) en etanol (70 ml) se sometió a refljo por 4 h. Se enfrió a 23 °C, se filtró el precipitado, se lavó con etanol acuoso y se secó al alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (5.19 g, 80%, HPLC 1.489 min); MS (ISN) m/e = 168.1 [(M-H)<sup>-</sup>].

45 Paso B: rac-6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamina: Una mezcla de oxima de la 6-fluoro-benzofuran-3-ona (5.38 g, 32 mmol; HPLC 1.489 min) anteriormente descrita y Níquel de Raney (2.4 g) en tetrahidrofurano (125 ml) y metanol (125 ml) se hidrogenó a presión de hidrógeno de 100 bar a 50 °C por 18 h. Se filtró el catalizador, se lavó con metanol y tetrahidrofurano, todos los materiales volátiles fueron retirados a vacío para dar el producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía en columna de Si-NH<sub>2</sub> con n-heptano/acetato de etilo para dar el compuesto del título como un líquido café claro (1.65 g, 34%, HPLC 0.367 min 100%), MS (ISP) m/e = 154.0 [(M+H)<sup>+</sup>].

Paso C: rac-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-(6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina:

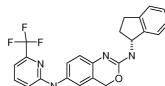
50 Se preparó a partir del ter-butil-(2-isotiocianato-5-nitro-benciloxy)-dimetil-silano (Ejemplo C1) (1.947 g, 6.0 mmol; HPLC: 4.446 min) y rac-6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamina (0.919 g, 6.0 mmol; HPLC 0.367 min) anteriormente descrita, de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (1.52 g, 77%; HPLC 2.319 min), MS (ISP) m/e = 330.0 [(M+H)<sup>+</sup>].

Paso D: rac-N<sup>2</sup>-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina:

60 Se preparó a partir de la rac-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-(6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina (1.5 g, 9.0 mmol; HPLC 2.319 min) anteriormente descrita, de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 2 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (1.53 g, 100%; HPLC 0.641 min 89%), MS (ISP) m/e = 300.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

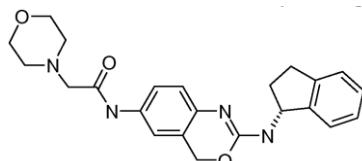
## Ejemplo 35:

N<sup>2</sup>-(R)-indan-1-il-N<sup>6</sup>-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina



- 5 Una mezcla de (6-bromo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(R)-indan-1-il-amina (Ejemplo 32) (172 mg, 0.5 mmol), comercialmente disponible 2-amino-6-trifluorometil-piridina (162 mg, 1.0 mmol), *tert*-Bu-XPhos (34 mg, 0.08 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (18 mg, 0.02 mmol), *tert*-butilato de sodio (53 mg, 0.55 mmol), *tert*-butanol (0.5 ml) y dioxano (3 ml) se calentó en un tubo sellado a 120 °C por 16 h. La mezcla de reacción se vació en agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron. Posteriormente la purificación del producto crudo mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) produjo el compuesto del título (127 mg, 60%) como espuma café clara. MS (ISP): m/e = 425.2 (M+H<sup>+</sup>).
- 10
- 15 Ejemplo 37:

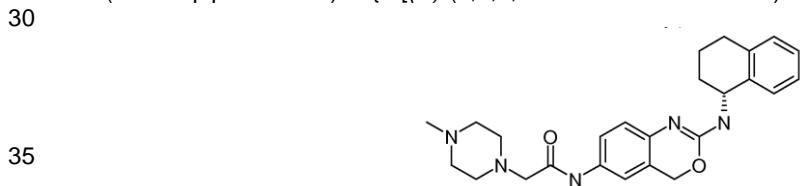
*N*-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida



- 20 Se preparó a partir de 2-cloro-*N*-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (Ejemplo 3 paso A) (355 mg, 0.998 mmol) y morfolina (1.3 ml, 15 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (200 mg, 49%), MS (ISP) m/e = 407.3 [(M+H)<sup>+</sup>].
- 25

Ejemplo 38:

2-(4-metil-piperazin-1-il)-*N*-(2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-acetamida



Paso A: 2-cloro-*N*-(2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-acetamida:

- 40 Una mezcla de (R)-*N*<sup>2</sup>-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 33) (293 mg, 1 mmol) y éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilico del ácido cloroacético (CAS 27243-15-8) (192 mg, 1 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a 23 °C por 1 h. Se vació en agua y se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron totalmente para dar el compuesto del título como un aceite rojo claro (370 mg, 100%, HPLC 1.185 min), MS (ISP) m/e = 370.1 [(M+H)<sup>+</sup>] y 372 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

- 45 Paso B : 2-(4-metil-piperazin-1-il)-*N*-(2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-acetamida:  
Se preparó a partir de 2-cloro-*N*-(2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-acetamida (150 mg, 0.406 mmol, HPLC 1.185 min) anteriormente descrita y N-metilpiperazina (901 µl, 8.1 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (176 mg, 100%, HPLC 0.503 min), MS (ISP) m/e = 434.4 [(M+H)<sup>+</sup>].
- 50

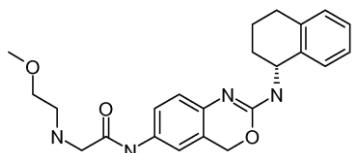
Ejemplo 39:

2-morfolin-4-il-*N*-(2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-acetamida



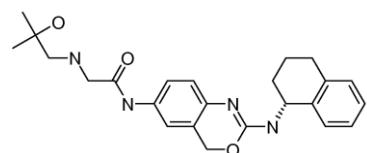
- 55 60 Se preparó a partir de 2-cloro-*N*-(2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-acetamida (Ejemplo 38 paso A) (150 mg, 0.406 mmol, HPLC 1.185 min) y morfolina (707 µl, 8.1 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (157 mg, 92%, HPLC 0.586 min), MS (ISP) m/e = 421.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

- 65 Ejemplo 40:  
2-(2-metoxi-ethylamino)-*N*-(2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-acetamida



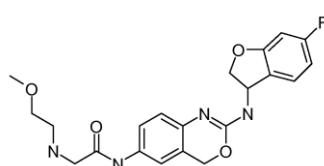
10 Se preparó a partir de 2-cloro-N-[2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (Ejemplo 38 paso A) (150 mg, 0.406 mmol, HPLC 1.185 min) y 2-metoxietilamina (700  $\mu$ l, 8.1 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (156 mg, 94%, HPLC 0.576 min), MS (ISP) m/e = 409.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

15 Ejemplo 41:  
2-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-N-[2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida



25 Se preparó a partir de 2-cloro-N-[2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (Ejemplo 38 paso A) (150 mg, 0.406 mmol, HPLC 1.185 min) y 1-amino-2-metil-propan-2-ol (723 mg, 8.1 mmol) en acetonitrilo (3 ml) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (151 mg, 88%, HPLC 0.563 min), MS (ISP) m/e = 423.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

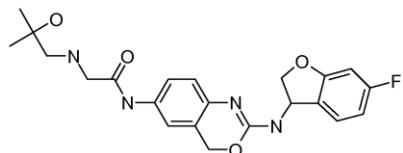
30 Ejemplo 42:  
rac-N-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(2-metoxi-etilamino)-acetamida



40 Paso A: rac-2-cloro-N-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida: Se preparó a partir de rac-N<sup>2</sup>-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 34) (748 mg, 2.5 mmol, HPLC 0.641 min) y cloruro de cloroacetilo (0.21 ml, 2.625 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso A. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (250 mg, 27%, HPLC 1.056 min), MS (ISP) m/e = 376.1 [(M+H)<sup>+</sup>] y 378 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

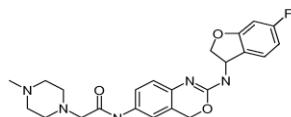
45 Paso B: rac-N-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(2-metoxi-etilamino)-acetamida: Se preparó a partir de la rac-2-cloro-N-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (50 mg, 0.133 mmol, HPLC 1.056 min) anteriormente descrita y 2-metoxietilamina (230  $\mu$ l, 2.66 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (38 mg, 70%, HPLC 0.466 min 100%), MS (ISP) m/e = 415.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

50 Ejemplo 43:  
rac-N-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-acetamida



60 Se preparó a partir de rac-2-cloro-N-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (Ejemplo 42 paso A) (50 mg, 0.133 mmol, HPLC 1.056 min) y 1-amino-2-metil-propan-2-ol (237 mg, 2.66 mmol) en acetonitrilo (3 ml) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (57 mg, 100%, HPLC 0.473 min 100%), MS (ISP) m/e = 429.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

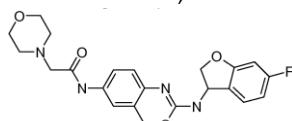
65 Ejemplo 44:  
rac-N-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida



10 Se preparó a partir de rac-2-cloro-N-[2-(6-fluoro-2,3-dihydro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (Ejemplo 42 paso A) (50 mg, 0.133 mmol, HPLC 1.056 min) y 1-metilpiperazina (300  $\mu$ l, 2.66 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito por Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (58 mg, 99%, HPLC 0.468 min 100%), MS (ISP) m/e = 440.3 [(M+H) $^+$ ].

15 Ejemplo 45:

rac-N-[2-(6-fluoro-2,3-dihydro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida

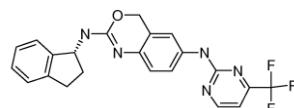


20 Se preparó a partir de rac-2-cloro-N-[2-(6-fluoro-2,3-dihydro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (Ejemplo 42 paso A) (50 mg, 0.133 mmol, HPLC 1.056 min) y morfolina (231  $\mu$ l, 2.66 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (57 mg, 100%, HPLC 0.525 min 100%), MS (ISP) m/e = 427.1 [(M+H) $^+$ ].

25

Ejemplo 46:

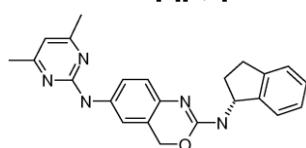
$N^2$ -(*R*)-indan-1-il- $N^6$ -(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina



35 El compuesto del título (100 mg, 47%), espuma amarilla, MS (ISP): m/e = 426.1 (M+H $^+$ ), se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 35 a partir de (6-bromo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-*(R*)-indan-1-il-amina (Ejemplo 32) (172 mg, 0.5 mmol) y 2-amino-4-trifluorometil-pirimidina comercialmente disponible (163 mg, 1.0 mmol).

40 Ejemplo 47:

$N^6$ -(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)- $N^2$ -(*R*)-indan-1-il-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina



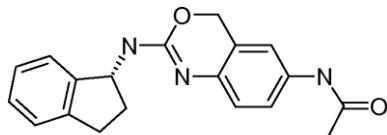
45

50 El compuesto del título (22 mg, 11%), espuma café clara, MS (ISP): m/e = 422.2 (M+H $^+$ ), se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 35 a partir de (6-bromo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-*(R*)-indan-1-il-amina (Ejemplo 32) (172 mg, 0.5 mmol) y 2-amino-4,6-dimetil-pirimidina (123 mg, 1.0 mmol) comercialmente disponible.

55

Ejemplo 48:

$N$ -[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida



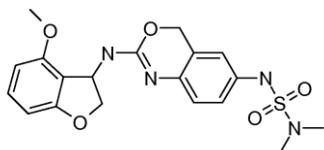
60 A una mezcla de (*R*)-N-2-indan-1-il-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 2) (100 mg, 0.358 mmol) en ácido acético (1 ml) y anhídrido acético (67.7  $\mu$ l, 0.716 mmol) se agitó a 23 °C por 18 h. Se vació en solución saturada de carbonato ácido de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó totalmente, se secó en HV para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (115 mg, 100%, %), MS (ISP) m/e = 322.2 [(M+H) $^+$ ].

65

Ejemplo 49:

rac-N,N-(dimetil)- $N$ -(2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-sulfamida

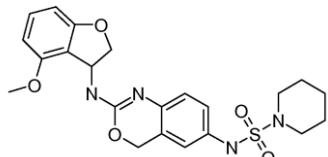
5



10 Se preparó a partir de rac-*N*<sup>2</sup>-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 6) (100 mg, 0.321 mmol) y cloruro de dimetilsulfamoilo (37.9  $\mu$ l, 0.353 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (90 mg, 67%), MS (ISP) m/e = 419.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

15 Ejemplo 50:  
15 [2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del acido rac-piperidin-1-sulfónico

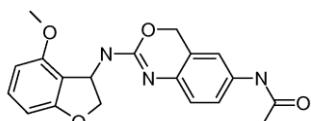
20



25 Se preparó a partir de rac-*N*<sup>2</sup>-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 6) (100 mg, 0.321 mmol) y cloruro de piperidin-1-sulfonilo (65 mg, 0.353 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma roja clara (70 mg, 48%), MS (ISP) m/e = 459.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

30 Ejemplo 51:  
30 rac-*N*-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida

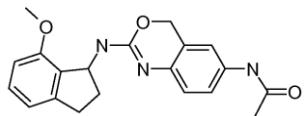
35



40 Se preparó a partir de rac-*N*<sup>2</sup>-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 6) (100 mg, 0.321 mmol) y anhídrido acético (60.7  $\mu$ l, 0.642 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 48. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg, 88%), MS (ISP) m/e = 354.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

45 Ejemplo 52:  
45 rac-*N*-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida

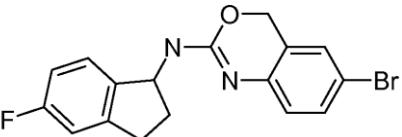
50



55 Se preparó a partir de rac-*N*<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 10) (100 mg, 0.323 mmol) y anhídrido acético (61.1  $\mu$ l, 0.646 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 48. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma café clara (110 mg, 97%), MS (ISP) m/e = 352.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

60 Ejemplo 53:  
55 rac-(6-bromo-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(5-fluoro-indan-1-il)-amina

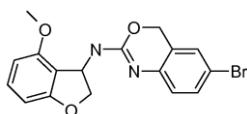
65 Se preparó a partir de (5-bromo-2-isotiocianato-benciloxi)-*tert*-butil-dimetil-silano (Ejemplo 32, paso B) (4.0 g, 11.2 mmol) y rac-5-fluoro-indan-1-ilamina (CAS 148960-33-2) (1.69 mg, 11.2 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite café claro (2.77 g, 69%), MS (ISP) m/e = 361.1 [(M+H)<sup>+</sup>].



## Ejemplo 54:

rac-(6-bromo-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-amina

5



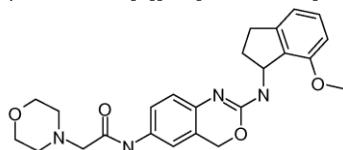
10 Se preparó a partir de (5-bromo-2-isotiocianato-benciloxi)-*tert*-butil-dimetil-silano (Ejemplo 32, paso B) (4.0 g, 11.2 mmol) y rac-4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamina (Ejemplo 5, paso B) (1.84 g, 11.2 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (2.09 g, 50%), p.f. 132.5°C; MS (ISP) m/e = 375.1 [(M+H)<sup>+</sup>].

15

## Ejemplo 55:

rac-*N*-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida

20

Paso A: rac-2-chloro-*N*-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida:

25 Se preparó a partir de rac-*N*<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 10) (620 mg, 2.00 mmol) y cloruro de cloroacetilo (168  $\mu$ l, 2.10 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso A. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (750 mg, 97%), MS (ISP) m/e = 386.1 [(M+H)<sup>+</sup>] y 388 [(M+2H)<sup>+</sup>].

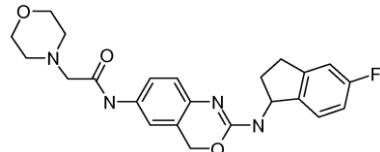
30 Paso B: rac-*N*-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida: Se preparó a partir de la rac-2-chloro-*N*-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (100 mg, 0.259 mmol) anteriormente descrita y morfolina (226  $\mu$ l, 2.59 mmol) en acetonitrilo (1 ml) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina (110 mg, 97%), MS (ISP) m/e = 437.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

35

## Ejemplo 56:

rac-*N*-[2-(5-fluoro-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida

40



Paso A: rac-2-chloro-*N*-[2-(5-fluoro-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida: Se preparó a partir de rac-*N*<sup>2</sup>-(5-fluoro-indan-1-il)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 11) (300 mg, 1.01 mmol) y cloruro de cloroacetilo (85  $\mu$ l, 1.06 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso A. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma café clara (370 mg, 98%), MS (ISP) m/e = 374.2 [(M+H)<sup>+</sup>] y 376 [(M+2H)<sup>+</sup>].

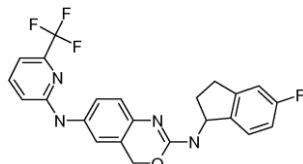
50 Paso B: rac-*N*-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida: Se preparó a partir de la rac-2-chloro-*N*-[2-(5-fluoro-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (100 mg, 0.268 mmol) anteriormente descrita y morfolina (117  $\mu$ l, 1.338 mmol) en acetonitrilo (1 ml) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina (110 mg, 97%), MS (ISP) m/e = 437.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

55

## Ejemplo 57:

rac-*N*<sup>2</sup>-(5-fluoro-indan-1-il)-*N*<sup>6</sup>-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina

60

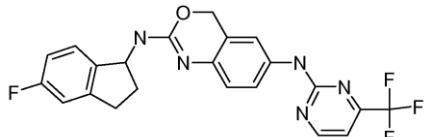


65 El compuesto del título (91 mg, 41%), espuma café clara, MS (ISP): m/e = 443.3 (M+H<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 35 a partir de rac-(6-bromo-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(5-fluoro-indan-1-il)-amina (Ejemplo 53) (181 mg, 0.5 mmol) y 2-amino-6-trifluorometil-piridina comercialmente disponible (162 mg, 1.0 mmol).

## Ejemplo 58:

rac-*N*<sup>2</sup>-(5-fluoro-indan-1-il)-*N*<sup>6</sup>-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina

5



10

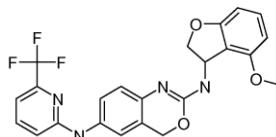
El compuesto del título (113 mg, 51%), espuma amarilla, MS (ISP): m/e = 444.2 (M+H<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 35 a partir de rac-(6-bromo-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(5-fluoro-indan-1-il)-amina (Ejemplo 53) (181 mg, 0.5 mmol) y la 2-amino-4-trifluorometil-pirimidina comercialmente disponible (163 mg, 1.0 mmol).

15

## Ejemplo 59:

rac-*N*<sup>2</sup>-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-*N*<sup>6</sup>-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina

20



25

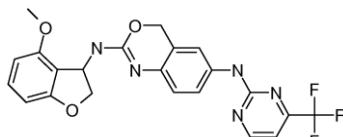
El compuesto del título (28 mg, 12%), espuma café clara, MS (ISP): m/e = 457.3 (M+H<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 35 a partir de rac-(6-bromo-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-amina (Ejemplo 54) (188 mg, 0.5 mmol) y 2-amino-6-trifluorometil-pirimidina (162 mg, 1.0 mmol) comercialmente disponible.

30

## Ejemplo 60:

rac-*N*<sup>2</sup>-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-*N*<sup>6</sup>-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina

35



40

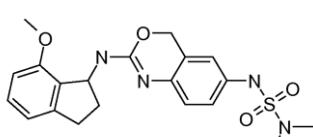
El compuesto del título (135 mg, 59%), espuma amarilla, MS (ISP): m/e = 458.2 (M+H<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 35 a partir de rac-(6-bromo-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-amina (ejemplo 54) (188 mg, 0.5 mmol) y 2-amino-4-trifluorometil-pirimidina (163 mg, 1.0 mmol) comercialmente disponible.

45

## Ejemplo 61:

rac-*N,N*-(dimetil)-*N*-(2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-sulfamida

50



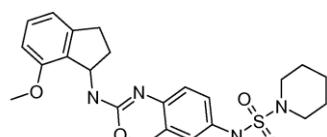
55

Se preparó a partir de rac-*N*<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 10) (100 mg, 0.323 mmol) y cloruro de dimetilsulfamoilo (38.1  $\mu$ l, 0.356 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla clara (75 mg, 56%), MS (ISP) m/e = 417.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

60

Ejemplo 62:  
[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-piperidin-1-sulfónico

65



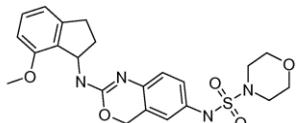
Se preparó a partir de rac-*N*<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 10) (100 mg, 0.323 mmol) y cloruro de piperidin-1-sulfonilo (65 mg, 0.353 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla clara (110 mg, 75%), MS (ISP) m/e = 457.4 [(M+H)<sup>+</sup>].

5

Ejemplo 63:

[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-morfolin-4-sulfónico

10



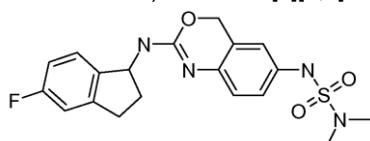
15 Se preparó a partir de rac-*N*<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 10) (100 mg, 0.323 mmol) y cloruro de morfolin-4-sulfonilo (66 mg, 0.356 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla clara (80 mg, 54%), MS (ISP) m/e = 459.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

20

Ejemplo 64:

rac-*N,N*-(dimetil)-*N*-{2-(5-fluoro-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il}-sulfamida

25



30 Se preparó a partir de rac-*N*<sup>2</sup>-(5-fluoro-indan-1-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 11) (100 mg, 0.336 mmol) y cloruro de dimetilsulfamoilo (39.7 μl, 0.370 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina (90 mg, 59%), MS (ISP) m/e = 405.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

35

Ejemplo 65:

*N*-[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-2-tiomorfolin-4-il-acetamida

40

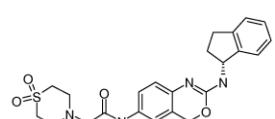
Se preparó a partir de 2-cloro-*N*-[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (Ejemplo 3 paso A) (100 mg, 0.281 mmol) y tiomorfolina (0.141 ml, 1.405 mmol) en acetonitrilo (1 ml) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina (90 mg, 76%), MS (ISP) m/e = 423.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

45

Ejemplo 66:

2-(1,1-dioxo- $\lambda^6$ -tiomorfolin-4-il)-*N*-[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-acetamida

50



55

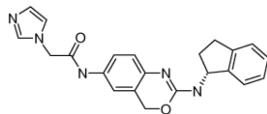
Se preparó a partir de 2-cloro-*N*-[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (Ejemplo 3 paso A) (100 mg, 0.281 mmol) y 1,1-dióxido de tiomorfolina (190 mg, 1.405 mmol) en acetonitrilo (1 ml) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (15 mg, 12%), MS (ISP) m/e = 455.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

60

Ejemplo 67:

2-imidazol-1-il-*N*-[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-acetamida

5

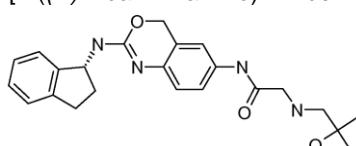


10 Se preparó a partir de 2-cloro-N-[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (Ejemplo 3 paso A) (100 mg, 0.281 mmol) e imidazol (96 mg, 1.405 mmol) en acetonitrilo (1 ml) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (80 mg, 73%), MS (ISP) m/e = 388.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

### Ejemplo 68:

2-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida

15



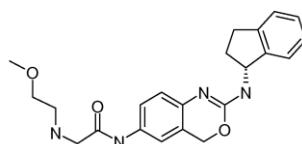
20

Se preparó a partir de 2-cloro-*N*-[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (Ejemplo 3 paso A) (100 mg, 0.281 mmol) y 1-amino-2-metil-propan-2-ol (126 mg, 1.405 mmol) en acetonitrilo (1 ml) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg, 52%), MS (ISP) m/e = 409.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

### Ejemplo 69:

### N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(2-metoxi-ethylamino)-acetamida

30



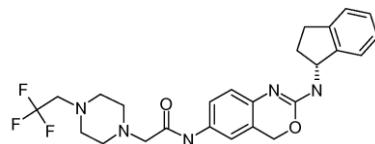
Se preparó a partir de 2-cloro-N-[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[*d*]1,3]oxazin-6-il]-acetamida (Ejemplo 3 paso A) (100 mg, 0.281 mmol) y 1-metoxietilamina (0.12 ml, 1.405 mmol) en acetonitrilo (1 ml) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (70 mg, 63%), MS (ISP) m/e = 395.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

1

### Ejemplo 70:

*N*-(*1*-(*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*] [1,3]oxazin-6-*i*l]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-*ethyl*)-piperazin-1-*i*l]-acetamida

45

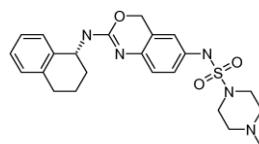


50

Se preparó a partir de 2-cloro-*N*-[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*]1,3]oxazin-6-il]-acetamida (Ejemplo 3 paso A) (100 mg, 0.281 mmol) y clorhidrato de 1-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazina (CAS 13349-91-2) (87 mg, 0.422 mmol) comercialmente disponible en acetonitrilo (1 ml) con diisopropiletilamina (0.24 ml, 1.405 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (105 mg, 77%), MS (ISP) m/e = 488.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 71:  
{2-[{(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-sulfónico

60



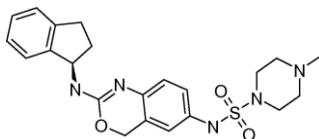
Se preparó a partir de *(R)*-N<sup>2</sup>-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 33) (100 mg, 0.341 mmol) y cloruro de 4-metil-piperazin-1-sulfonilo (CAS 1688-95-5) (74 mg, 0.375 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite café claro (94 mg, 61%), MS (ISP) m/e = 456.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

5

Ejemplo 72:

[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-sulfónico

10

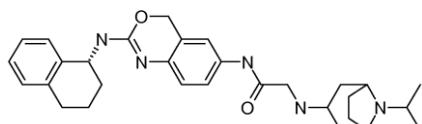


15 Se preparó a partir de *(R)*-N-2-indan-1-il-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 2) (100 mg, 0.341 mmol) y cloruro de 4-metil-piperazin-1-sulfonilo (CAS 1688-95-5) (78 mg, 0.394 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite café claro (45 mg, 29%), MS (ISP) m/e = 442.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 73:

20 2-((exo)-8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-N-{2-[(*R*)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-acetamida

25



30 Paso A: oxima de la 8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona: Una mezcla de 8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona (CAS 3423-28-7) (20.0 g, 120 mmol) en etanol (500 ml) y piridina (14.5 ml, 179 mmol) con clorhidrato de hidroxilamina (8.81 g, 127 mmol) se sometió a refluro por 16 h. Se enfrió a 23 °C, el precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico dejando un sólido, el cual se dividió en solución de diclorometano y carbonato de sodio, las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y los solventes se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (17.7 g, 82%), MS: m/e = 183.2 (M+H<sup>+</sup>).

35

Paso B: diclorhidrato de (3-exo)-8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamina: Una solución de la oxima de 8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona (4.31 g, 24 mmol) anteriormente descrita en pentanol (108 ml) se calentó bajo refluro (150 °C). Se agregó sodio en porciones (6.685 g, 290.8 mmol) durante 2 h. La reacción se calentó luego bajo refluro por 2 horas adicionales, luego se enfrió a 0 °C. Se agregó agua hasta que no se desprendiera más gas hidrógeno.

40 La mezcla se acidificó utilizando HCl 6N. Las fases se separaron, la capa orgánica se extrajo dos veces con HCl 6N. Los extractos acuosos combinados se alcalinizaron en un baño de hielo con pellas de NaOH para lograr un pH = 12. Se extrajo 3 veces con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó totalmente para dar un aceite amarillo claro (5 g contiene pentanol). Se disolvió en 20 ml de etanol y se agregó trimetilclorosilano (18.2 ml, 144.1 mmol), luego se agregó 250 ml de éter dietílico y se agitó toda la noche. El sólido se filtró y se secó en HV para dar el compuesto del título como cristales blancos (5.7 g, 100%), MS: m/e = 169.2 (M+H<sup>+</sup>).

Paso C: 2-((exo)-8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-N-(2-[(*R*)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-acetamida:

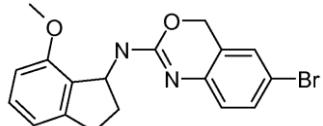
50 Se preparó a partir de 2-cloro-N-{2-[(*R*)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-acetamida (Ejemplo 38 paso A) (150 mg, 0.406 mmol, HPLC 1.185 min) y diclorhidrato de (3-exo)-8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamina (242 mg, 1.0 mmol) anteriormente descrita, en acetonitrilo (3 ml) con diisopropiletilamina (0.51 ml, 3.0 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (82 mg, 33%, HPLC 1.681 min), MS (ISP) m/e = 502.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

55

Ejemplo 74:

rac-(6-bromo-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(7-metoxi-indan-1-il)-amina

60

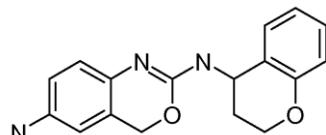


65 Se preparó a partir de (5-bromo-2-isotiocianato-benciloxi)-ter-butil-dimétile-silano (Ejemplo 32, paso B) (4.0 g, 11.2 mmol) y la rac-7-metoxi-indan-1-ilamina (Ejemplo 10, paso A) (1.82 g, 11.2 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (2.79 g, 67%), p.f. 151 °C; MS

(ISP) m/e = 375.1 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 75:

rac-*N*<sup>2</sup>-croman-4-il-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina



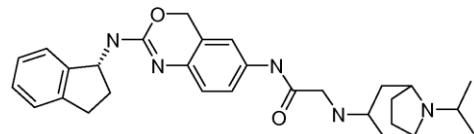
Paso A: rac-croman-4-il-(6-nitro-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina: Se preparó a partir de *tert*-butil-(2-isotiocianato-5-nitro-bencíloxi)-dimetil-silano (Ejemplo C1) (2.271 g, 7.0 mmol; HPLC: 4.446 min) y rac-croman-4-ilamina (CAS 53981-38-7) (1.044 g, 7.0 mmol; 0.374 min) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (1.98 g, 87%, HPLC 2.031 min), MS (ISP) m/e = 326.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Paso B: rac-*N*<sup>2</sup>-croman-4-il-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina: Se preparó a partir de rac-croman-4-il-(6-nitro-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina (1.95 g, 6.0 mmol, HPLC 2.031 min) anteriormente descrita, de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 2 paso B.

Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla clara (1.77 g, 100%, HPLC 0.699 min), MS (ISP) m/e = 296.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 76:

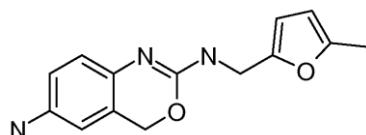
*N*-(2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-2-((exo)-8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-acetamida



Se preparó a partir de 2-cloro-*N*-(2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-acetamida (Ejemplo 3 paso A) (100 mg, 0.281 mmol) y diclorhidrato de (3-exo)-8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamina (Ejemplo 73 paso B) (102 mg, 0.422 mmol) en acetonitrilo (1 ml) con diisopropiletilamina (0.287 ml, 1.69 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (35 mg, 26%), MS (ISP) m/e = 488.4 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 77:

*N*<sup>2</sup>-(5-metil-furan-2-ilmetil)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina



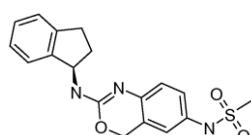
Paso A: (5-metil-furan-2-ilmetil)-(6-nitro-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina: Se preparó a partir de *tert*-butil-(2-isotiocianato-5-nitro-bencíloxi)-dimetil-silano (Ejemplo C1) (2.0 g, 6.16 mmol; HPLC: 4.446 min) y 5-metil-2-furanmetanamina (CAS 14003-16-8) (0.685 g, 6.163 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 1.

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (1.40 g, 79%, HPLC 1.624 min), MS (ISP) m/e = 326.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Paso B: N-2-(5-metil-furan-2-ilmetil)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina: Se preparó a partir de (5-metil-furan-2-ilmetil)-(6-nitro-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina (1.4 g, 4.873 mmol) anteriormente descrita de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 2 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido café claro (1.15 g, 92%), MS (ISP) m/e = 258.1 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 78:

*N*-(2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-metansulfonamida



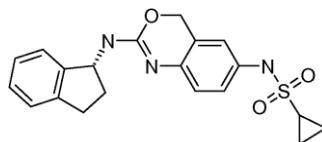
Se preparó a partir de (*R*)-N-2-indan-1-il-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 2) (140 mg, 0.50 mmol, HPLC 0.642 min) y cloruro de metansulfonilo (43  $\mu$ l, 0.55 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina (100 mg, 56%, HPLC 1.278 min), MS (ISP) m/e = 358.2 [(M+H) $^+$ ].

5

Ejemplo 79:

[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropansulfónico

10



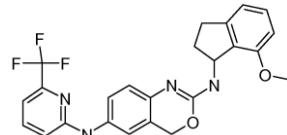
15 Se preparó a partir de (*R*)-N-2-indan-1-il-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 2) (140 mg, 0.50 mmol, HPLC 0.642 min) y cloruro de ciclopropansulfonilo (77 mg, 0.55 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (138 mg, 72%, HPLC 1.294 min), MS (ISP) m/e = 358.2 [(M+H) $^+$ ].

20

Ejemplo 80:

rac- $N^2$ -(7-metoxi-indan-1-il)- $N^6$ -(6-trifluorometil-piridin-2-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina

25



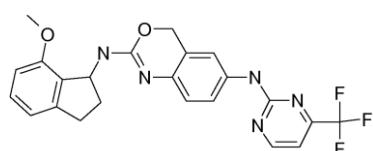
30 El compuesto del título (144 mg, 63%), espuma café clara, MS (ISP): m/e = 455.3 (M+H $^+$ ), se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 35 a partir de rac-(6-bromo-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2-il)-(7-metoxi-indan-1-il)-amina (Ejemplo 74) (187 mg, 0.5 mmol) y 2-amino-6-trifluorometil-piridina (162 mg, 1.0 mmol) comercialmente disponible.

35

Ejemplo 81:

rac- $N^2$ -(7-metoxi-indan-1-il)- $N^6$ -(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina

40



45

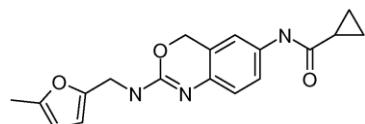
El compuesto del título (141 mg, 62%), espuma amarilla, MS (ISP): m/e = 456.3 (M+H $^+$ ), se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 35 a partir de rac-(6-bromo-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2-il)-(7-metoxi-indan-1-il)-amina (Ejemplo 74) (187 mg, 0.5 mmol) y 2-amino-4-trifluorometil-pirimidina (163 mg, 1.0 mmol) comercialmente disponible.

50

Ejemplo 82:

{2-[(5-metil-furan-2-ilmetil)-amino]-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il}-amida del ácido ciclopropancarboxílico

55



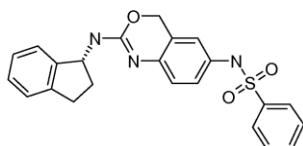
60

Se preparó a partir de *N*-2-(5-metil-furan-2-ilmetil)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 77) (100 mg, 0.389 mmol) y cloruro de ciclopropilcarbonilo (38  $\mu$ l, 0.408 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso A. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (90 mg, 71%), MS (ISP) m/e = 326.2 [(M+H) $^+$ ].

65

Ejemplo 83:

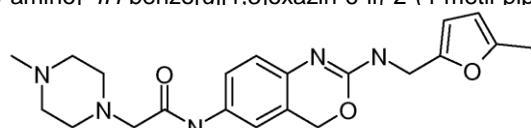
*N*-[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-bencensulfonamida



10 Se preparó a partir de *(R)*-N-2-indan-1-il-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 2) (140 mg, 0.50 mmol, HPLC 0.642 min) y cloruro de bencensulfonilo (97 mg, 0.55 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina (116 mg, 55%, HPLC 1.542 min), MS (ISP) m/e = 420.1 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 84:

15 *N*-(2-[(5-metil-furan-2-ilmetil)-amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida

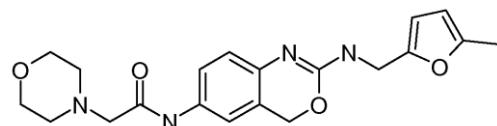


20 Paso A: 2-cloro-N-(2-[(5-metil-furan-2-ilmetil)-amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-acetamida: Se preparó a partir de N-2-(5-metil-furan-2-ilmetil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 77) (500 mg, 1.943 mmol) y cloruro de cloroacetilo (163  $\mu$ l, 2.04 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso A. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (610 mg, 94%), MS (ISP) m/e = 334.2 [(M+H)<sup>+</sup>] y 336 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

25 Paso B: N-(2-[(5-metil-furan-2-ilmetil)-amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida: Se preparó a partir de 2-cloro-N-(2-[(5-metil-furan-2-ilmetil)-amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-acetamida (100 mg, 0.300 mmol) anteriormente descrita y 1-metilpiperazina (0.333 ml 2.996 mmol) en acetonitrilo (1 ml) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina (85 mg, 71%), MS (ISP) m/e = 398.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 85:

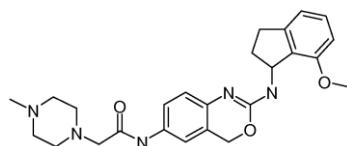
35 *N*-(2-[(5-metil-furan-2-ilmetil)-amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-2-morfolin-4-il-acetamida



45 Se preparó a partir de 2-cloro-N-(2-[(5-metil-furan-2-ilmetil)-amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-acetamida (100 mg, 0.300 mmol) anteriormente descrita y morfolina (0.260 ml 2.996 mmol) en acetonitrilo (1 ml) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg, 87%), MS (ISP) m/e = 385.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 86:

50 *rac*-*N*-(2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida

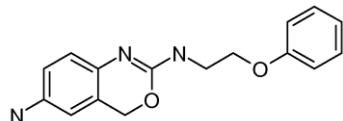


60 Se preparó a partir de *rac*-2-chloro-*N*-(2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-acetamida (Ejemplo 55 paso A) (100 mg, 0.259 mmol) y 1-metilpiperazina (0.289 ml 2.595 mmol) en acetonitrilo (1 ml) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla clara (90 mg, 77%), MS (ISP) m/e = 450.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ejemplo 87:

*N*<sup>2</sup>-(2-fenoxi-ethyl)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina

5

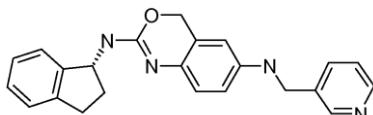


10 **Paso A: (6-nitro-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(2-fenoxi-ethyl)-amina:** Se preparó a partir de *tert*-butil-(2-isotiocianato-5-nitro-benciloxi)-dimetil-silano (Ejemplo C1) (1.95 g, 6.0 mmol; HPLC: 4.446 min) y 2-fenoxetilamina (CAS 1758-46-9) (807 mg, 6.0 mmol; HPLC: 0.381 min) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (1.80 g, 96%, HPLC 1.789 min), MS (ISP) m/e = 314.0 [(M+H)<sup>+</sup>].

15 **Paso B: *N*<sup>2</sup>-(2-fenoxi-ethyl)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina:** Se preparó a partir de (6-nitro-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(2-fenoxi-ethyl)-amina (0.55 g, 1.755 mmol, HPLC 1.789 min) anteriormente descrita de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla clara (0.50 g, 100%, HPLC 0.708 min), MS (ISP) m/e = 284.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

20 Ejemplo 88:  
*N*<sup>2</sup>-(*R*)-indan-1-il-*N*<sup>6</sup>-piridin-3-ilmetil-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina

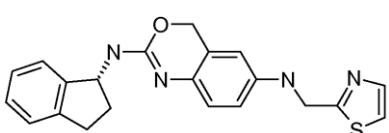
25



30 A una solución de (*R*)-N2-indan-1-il-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 2) (200 mg, 0.716 mmol) y 3-piridincarboxaldehído (CAS 500-22-1) (68  $\mu$ l, 0.716 mmol) en metanol (5 ml) y ácido acético (0.5 ml) a 0 °C se agregó cianoborohidruro de sodio (50 mg, 0.788 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C por 1 h. Se vació en solución saturada de carbonato ácido de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración el solvente se eliminó a vacío para dar un producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo para dar el compuesto del título como una espuma amarilla clara (170 mg, 64%), MS (ISP) m/e = 371.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

35 Ejemplo 89:  
*N*<sup>2</sup>-(*R*)-indan-1-il-*N*<sup>6</sup>-tiazol-2-ilmetil-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina

40



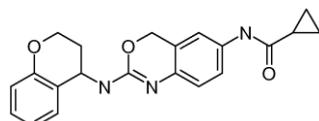
45

45 Se preparó a partir de (*R*)-N2-indan-1-il-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 2) (200 mg, 0.716 mmol) y 2-tiazolcarboxaldehído (CAS 10200-59-6) (63  $\mu$ l, 0.716 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 88. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla clara (70 mg, 26%), MS (ISP) m/e = 377.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

50

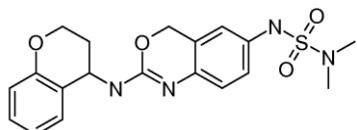
50 Ejemplo 90:  
[2-(croman-4-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-ciclopropancarboxílico

55



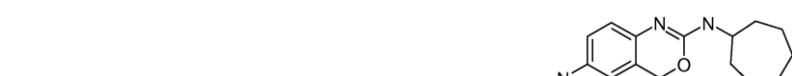
60 Se preparó a partir de rac-*N*<sup>2</sup>-croman-4-il-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 75) (295 mg, 1.0 mmol, HPLC 0.699 min) y cloruro de ciclopropancarbonilo (115 mg, 0.55 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina (100 mg, 28%, HPLC 1.353 min), MS (ISP) m/e = 364.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

65 Ejemplo 91:  
rac-*N,N*-(dimetil)-*N*-(2-(croman-4-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-sulfamida



10 Se preparó a partir de *rac*-*N*<sup>2</sup>-croman-4-il-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 75) (295 mg, 1.0 mmol, HPLC 0.699 min) y cloruro de dimetilsulfamoilo (91  $\mu$ l, 0.55 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como aceite amarillo claro (187 mg, 46%, HPLC 1.254 min), MS (ISP) m/e = 403.4 [(M+H)<sup>+</sup>].

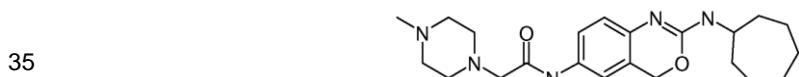
15 Ejemplo 92:  
*N*<sup>2</sup>-cicloheptil-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina



25 Paso A: *cicloheptil-(6-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2-il)-amina*: Se preparó a partir de *tert*-butil-(2-isotiocianato-5-nitro-benciloxi)-dimetil-silano (Ejemplo C1) (5.0 g, 15 mmol) y cicloheptilamina (1.8 g, 16 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla (4.3 g, 100%), MS (ISP) m/e = 288.3 [(M-H)<sup>+</sup>].

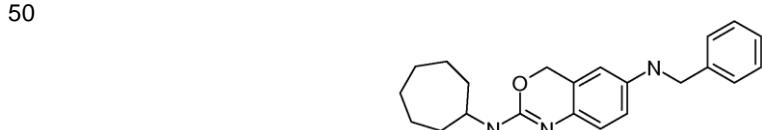
30 Paso B: *N*<sup>2</sup>-cicloheptil-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina: Se preparó a partir de *cicloheptil-(6-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2-il)-amina* (4.3 g, 15 mmol) anteriormente descrita de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 2 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla clara (3.5 g, 90%), MS (ISP) m/e = 260.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

35 Ejemplo 93:  
*N*-(2-cicloheptilamino-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida



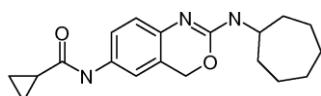
45 Acido (4-metil-piperazin-1-il)-acético (167 mg, 1.1 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (398 mg, 3.1 mmol) y tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (452 mg, 1.4 mmol) se disolvieron en diclorometano (25 ml) y dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se agregó *N*<sup>2</sup>-cicloheptil-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina (228 mg, 0.88 mmol) y la agitación se continuó toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El producto crudo se purificó por chromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco 100:0:0 -> 110:10:1). El compuesto del título (144 mg, 41%) se obtuvo como una espuma blanquecina; MS: m/e = 400.5 (M+H<sup>+</sup>).

50 Ejemplo 94:  
*N*<sup>2</sup>-bencil-*N*<sup>2</sup>-cicloheptil-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina



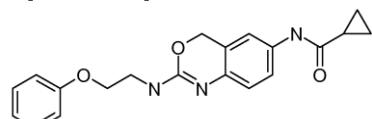
60 Se preparó a partir de *N*<sup>2</sup>-cicloheptil-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina (ejemplo 92) (200 mg, 0.77 mmol) y benzaldehído (90 mg, 0.85 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 88. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo (259 mg, 96%), MS (ISP) m/e = 350.5 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 95:  
(2-cicloheptilamino-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-amida del ácido ciclopropancarboxílico



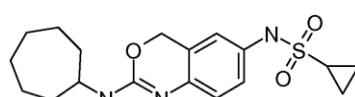
Se preparó a partir de *N*<sup>2</sup>-cycloheptil-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (ejemplo 92) (200 mg, 0.77 mmol) y ácido ciclopropancarboxílico (80 mg, 0.93 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 93. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina (104 mg, 41%), MS (ISP) m/e = 328.4 [(M+H)<sup>+</sup>].

10 Ejemplo 96:  
[2-(2-fenoxi-ethylamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico



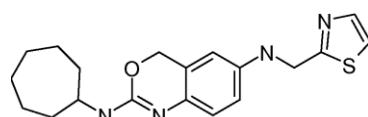
20 Se preparó a partir de *N*<sup>2</sup>-(2-fenoxi-ethyl)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 87) (142 mg, 0.50 mmol, HPLC 0.776 min) y cloruro de ciclopropilcarbonilo (53  $\mu$ l, 0.55 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 17. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (145 mg, 83%, HPLC 1.071 min), MS (ISP) m/e = 352.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

25 Ejemplo 97:  
(2-cycloheptilamino-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-amida del ácido ciclopropansulfónico



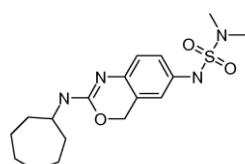
35 Se preparó a partir de *N*<sup>2</sup>-cycloheptil-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (ejemplo 92) (200 mg, 0.77 mmol) y cloruro de ciclopropilsulfonilo (119 mg, 0.85 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (7 mg, 2.5%), MS (ISP) m/e = 364.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

40 Ejemplo 98:  
*N*<sup>2</sup>-cycloheptil-*N*<sup>6</sup>-tiazol-2-ilmetil-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina



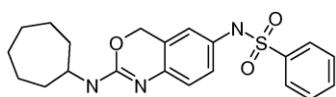
45 Se preparó a partir de *N*<sup>2</sup>-cycloheptil-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (ejemplo 92) (188 mg, 0.73 mmol) y 2-formiltiazol (90 mg, 0.80 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 88. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla (101 mg, 39%), MS (ISP) m/e = 357.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

50 Ejemplo 99:  
*N,N*-(dimetil)-*N*-{2-cycloheptilamino-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-sulfamida



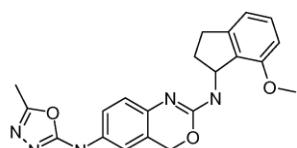
60 Se preparó a partir de *N*<sup>2</sup>-cycloheptil-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (ejemplo 92) (200 mg, 0.77 mmol) y cloruro de dimetilsulfamoilo (122 mg, 0.85 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina (105 mg, 37%), MS (ISP) m/e = 365.5 [(M-H)<sup>+</sup>].

65 Ejemplo 100:  
*N*-(2-cycloheptilamino-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-bencensulfonamida



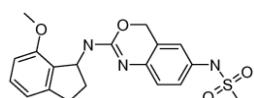
Se preparó a partir de  $N^2$ -cycloheptil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (ejemplo 92) (200 mg, 0.77 mmol) y cloruro de bencensulfonilo (136 mg, 0.77 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito por el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (17 mg, 5.5%), MS (ISP) m/e = 400.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

10 Ejemplo 101:  
 $N^2$ -(7-metoxi-indan-1-il)- $N^6$ -(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina



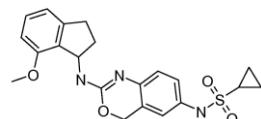
20 El compuesto del título (67 mg, 34%), sólido blanco, MS (ISP): m/e = 392.2 (M+H<sup>+</sup>); p.f. 162°C, se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 35 a partir de rac-(6-bromo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(7-metoxi-indan-1-il)-amina (Ejemplo 74) (187 mg, 0.5 mmol) y 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il-amina (99 mg, 1.0 mmol) comercialmente disponible.

25 Ejemplo 102:  
rac- $N$ -[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-metansulfonamida



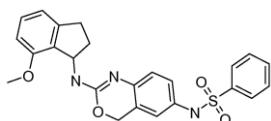
35 Se preparó a partir de rac- $N^2$ -(7-metoxi-indan-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 10) (155 mg, 0.50 mmol, HPLC 0.776 min) y cloruro de metansulfonilo (43  $\mu$ l, 0.55 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido café claro (84 mg, 43%, HPLC 1.178 min), MS (ISP) m/e = 388.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

40 Ejemplo 103:  
[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-ciclopropansulfónico



50 Se preparó a partir de rac- $N^2$ -(7-metoxi-indan-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 10) (155 mg, 0.50 mmol, HPLC 0.776 min) y cloruro de ciclopropansulfónico (77 mg, 0.55 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido café claro (127 mg, 61%, HPLC 1.366 min), MS (ISP) m/e = 414.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

55 Ejemplo 104:  
rac- $N$ -[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-bencensulfonamida

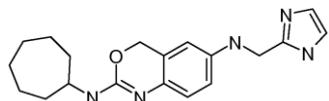


65 Se preparó a partir de rac- $N^2$ -(7-metoxi-indan-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 10) (155 mg, 0.50 mmol, HPLC 0.776 min) y cloruro de bencensulfonilo (70  $\mu$ l, 0.55 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (58 mg, 26%, HPLC 1.576 min), MS (ISP) m/e = 450.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ejemplo 105:

*N*<sup>2</sup>-cicloheptil-*N*<sup>6</sup>-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina

5



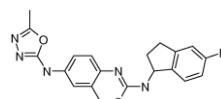
10 Se preparó a partir de *N*<sup>2</sup>-cicloheptil-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (ejemplo 92) (150 mg, 0.58 mmol) y 2-formilimidazol (67 mg, 0.70 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 88. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina (145 mg, 74%), MS (ISP) m/e = 338.5 [(M-H)<sup>+</sup>].

## Ejemplo 106:

rac-*N*<sup>2</sup>-(5-fluoro-indan-1-il)-*N*<sup>6</sup>-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina

15

20



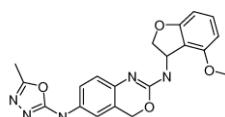
25 El compuesto del título (66 mg, 35%), sólido blanquecino, MS (ISP): m/e = 380.2 (M+H<sup>+</sup>); p.f. 121°C, se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 35 a partir de rac-(6-bromo-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(5-fluoro-indan-1-il)-amina (Ejemplo 53) (181 mg, 0.5 mmol) y 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il-amina (99 mg, 1.0 mmol) comercialmente disponible.

## Ejemplo 107:

rac-*N*<sup>2</sup>-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-*N*<sup>6</sup>-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina

30

35

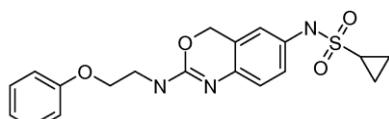


40 El compuesto del título (84 mg, 43%), sólido blanco, MS (ISP): m/e = 393.1 (M+H<sup>+</sup>); p.f. 191 °C, se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 35 a partir de rac-(6-bromo-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-amina (Ejemplo 54) (188 mg, 0.5 mmol) y 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il-amina (99 mg, 1.0 mmol) comercialmente disponible.

## Ejemplo 108:

[2-(2-fenoxi-ethylamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropansulfónico

50



55 Paso A: (6-nitro-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(2-fenoxi-ethyl)-amina: Se preparó a partir de *ter*-butil-(2-isotiocianato-5-nitro-benciloxi)-dimetil-silano (Ejemplo C1) (2.0 g, 6 mmol) y fenoxietilamina (807 mg, 6 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (550 mg, 30%), MS (ISP) m/e = 314.0 [(M+H)<sup>+</sup>].

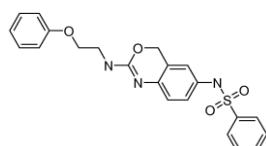
60 Paso B: N<sup>2</sup>-(2-fenoxi-ethyl)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina: Se preparó a partir de la (6-nitro-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(2-fenoxi-ethyl)-amina (550 mg, 1.76 mmol), anteriormente descrita, de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 2 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla clara (500 mg, 100%), MS (ISP) m/e = 284.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

65 Paso C: [2-(2-fenoxi-ethylamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropansulfónico: Se preparó a partir de la *N*<sup>2</sup>-(2-fenoxi-ethyl)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (155 mg, 0.50 mmol, HPLC 0.691 min) anteriormente descrita y cloruro de ciclopropansulfonilo (77 mg, 0.55 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina (140 mg, 73%, HPLC 1.261 min), MS (ISP)

5 m/e = 388.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 109:

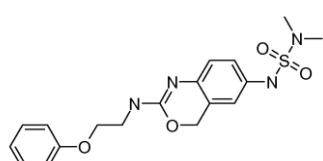
10 *N*-(2-(2-fenoxi-ethylamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-bencensulfonamida



15 Se preparó a partir de *N*<sup>2</sup>-(2-fenoxi-ethyl)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 108, paso B) (155 mg, 0.50 mmol, HPLC 0.691 min) y cloruro de bencensulfonilo (70  $\mu$ L, 0.55 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina (158 mg, 75%, HPLC 1.452 min), MS (ISP) m/e = 424.1 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 110:

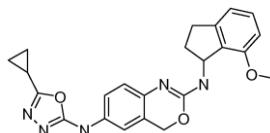
20 *N,N*-(dimetil)-*N*-(2-(2-fenoxi-ethylamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-sulfamida



30 Se preparó a partir de *N*<sup>2</sup>-(2-fenoxi-ethyl)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 108, paso B) (155 mg, 0.50 mmol, HPLC 0.691 min) y cloruro de dimetilsulfamoilo (59  $\mu$ L, 0.55 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina (140 mg, 72%, HPLC 1.127 min), MS (ISP) m/e = 391.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 111:

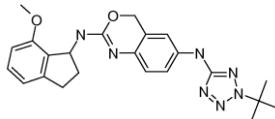
35 *rac*-*N*<sup>6</sup>-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-*N*<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina



40 El compuesto del título (82 mg, 39%), sólido blanco, MS (ISP): m/e = 418.2 (M+H<sup>+</sup>); p.f. 204°C, se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 35 a partir de *rac*-(6-bromo-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(7-metoxi-indan-1-il)-amina (Ejemplo 74) (187 mg, 0.5 mmol) y la 5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-yl-amina (125 mg, 1.0 mmol) comercialmente disponible.

Ejemplo 112:

50 *rac*-*N*<sup>6</sup>-(2-ter-butil-2*H*-tetrazol-5-il)-*N*<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina



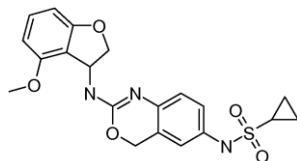
55 El compuesto del título (34 mg, 16%), espuma blanquecina, MS (ISP): m/e = 434.4 (M+H<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 35 a partir de *rac*-(6-bromo-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(7-metoxi-indan-1-il)-amina (Ejemplo 74) (187 mg, 0.5 mmol) y 2-tert-butyl-2*H*-tetrazol-5-yl-amina (141 mg, 1.0 mmol) comercialmente disponible.

Ejemplo 113:

60 [2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido *rac*-ciclopropansulfónico

65

5

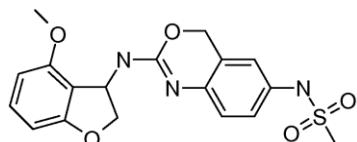


10 Se preparó a partir de rac-*N*<sup>2</sup>-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 6) (150 mg, 0.482 mmol) y cloruro de ciclopropansulfonilo (75 mg, 0.53 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (85 mg, 43%), MS (ISP) m/e = 416.1 [(M+H)<sup>+</sup>].

15 Ejemplo 114:

rac-*N*-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-metansulfonamida

20



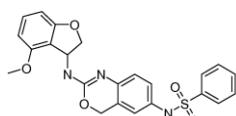
25

Se preparó a partir de rac-*N*<sup>2</sup>-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 6) (150 mg, 0.482 mmol) y cloruro de metansulfonilo (61 mg, 0.53 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (80 mg, 43%), MS (ISP) m/e = 390.1 [(M+H)<sup>+</sup>].

30 Ejemplo 115:

rac-*N*-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-bencensulfonamida

35



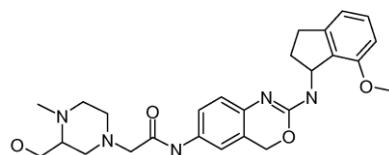
40 Se preparó a partir de rac-*N*<sup>2</sup>-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 6) (150 mg, 0.482 mmol) y cloruro de bencensulfonilo (94 mg, 0.53 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (120 mg, 55%), MS (ISP) m/e = 452.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 116:

2-(3-hidroximetil-4-metil-piperazin-1-il)-*N*-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-acetamida

45

50

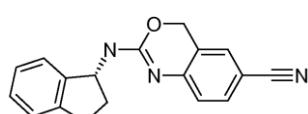


55 Se preparó a partir de rac-2-cloro-*N*-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (Ejemplo 55, paso A) (150 mg, 0.39 mmol), rac-(1-metil-piperazin-2-il)-metanol (CAS no. 141108-61-4) (76 mg, 0.58 mmol) comercialmente disponible y diisopropiletilamina (198  $\mu$ l, 1.17 mmol) en acetonitrilo (5 ml) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (125 mg, 67%), MS (ISP) m/e = 480.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

60 Ejemplo 117:

2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-carbonitrilo

5



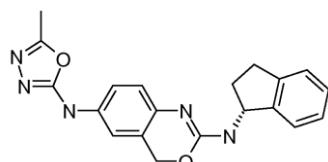
10 Se agitó una mezcla de (6-bromo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(R)-indan-1-il-amina (Ejemplo 32) (2.0 g, 5.83 mmol), cianuro de zinc (1.03 mg, 8.77 mmol) y tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio (673 mg, 0.58 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se calentó a 160°C por 15 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se vació en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 40 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/heptano) sobre gel de sílice para producir el compuesto del título como espuma amarilla clara (693 mg, 41%). MS (ISP): m/e = 288.2 (M+H<sup>+</sup>).

15

Ejemplo 118:

*N*<sup>2</sup>-(R)-indan-1-il-*N*<sup>6</sup>-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina

20



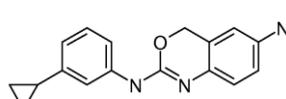
25

30 El compuesto del título (67 mg, 37%), sólido blanquecino, MS (ISP): m/e = 362.2 (M+H<sup>+</sup>); p.f. 137°C, se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 35 a partir de (6-bromo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(R)-indan-1-il-amina (Ejemplo 32) (172 mg, 0.5 mmol) y 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il-amina (99 mg, 1.0 mmol) comercialmente disponible.

Ejemplo 119:

*N*<sup>2</sup>-(3-ciclopropil-fenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina

35



40 Paso A: (3-ciclopropil-fenil)-(6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina: Se preparó a partir de *ter*-butil-(2-isotiocianato-5-nitro-benciloxi)-dimetil-silano (Ejemplo C1) (5.8 g, 18 mmol) y 3-ciclopropil-fenilamina (2.5 g, 19 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla (4.1 g, 74%), MS (ISP) m/e = 310.5 [(M+H)<sup>+</sup>].

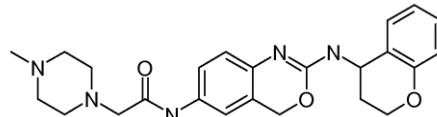
45 Paso B: *N*<sup>2</sup>-(3-ciclopropil-fenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina: Se preparó a partir de cicloheptil-(6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina (4.0 g, 13 mmol) anteriormente descrita de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 2 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla clara (32 g, 88%), MS (ISP) m/e = 280.1 [(M+H)<sup>+</sup>].

50

Ejemplo 120:

rac-*N*-[2-(croman-4-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida

55



60 Paso A: rac-2-cloro-*N*-[2-(croman-4-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida: Se preparó a partir de rac-*N*-croman-4-il-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 75) (591 mg, 2.0 mmol) y cloruro de cloroacetilo (167 µl, 2.1 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso A. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (618 mg, 83%), MS (ISP) m/e = 372.1 [(M+H)<sup>+</sup>] y 374 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

65

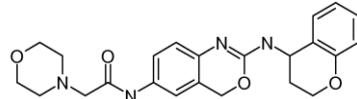
65 Paso B: rac-*N*-[2-(croman-4-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida : Se preparó a partir de rac-2-cloro-*N*-[2-(croman-4-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (186 mg, 0.50 mmol) anteriormente descrita; HPLC (1.092 min) y 1-metilpiperazina (1.1 ml, 10 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (218 mg, 100%; HPLC 0.413

min), MS (ISP) m/e = 436.1 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 121:

*N*-[2-(croman-4-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida

5



10

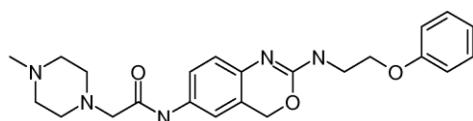
Se preparó a partir de rac-2-cloro-*N*-[2-(croman-4-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (Ejemplo 120, paso A) (186 mg, 0.50 mmol; HPLC 1.092 min) y morfolina (0.87 ml, 10 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (217 mg, 100%; HPLC 0.504 min), MS (ISP) m/e = 423.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

15

Ejemplo 122:

2-(4-metil-piperazin-1-il)-*N*-[2-(2-fenoxi-ethylamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida

20



25

**Paso A:** 2-cloro-*N*-[2-(2-fenoxi-ethylamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida: Se preparó a partir de N<sup>2</sup>-(2-fenoxi-ethyl)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 87) (591 mg, 2.0 mmol) y cloruro de cloroacetilo (167 µl, 2.1 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso A. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (585 mg, 81%), MS (ISP) m/e = 360.1 [(M+H)<sup>+</sup>] y 362 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

30

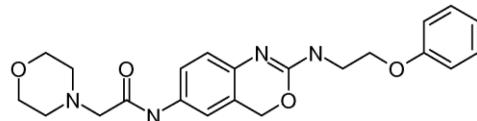
**Paso B :** 2-(4-metil-piperazin-1-il)-*N*-[2-(2-fenoxi-ethylamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida: Se preparó a partir de 2-cloro-*N*-[2-(2-fenoxi-ethylamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (180 mg, 0.50 mmol) anteriormente descrita; HPLC (1.096 min) y 1-metilpiperazina (1.1 ml, 10 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (214 mg, 100%; HPLC 0.494 min), MS (ISP) m/e = 424.1 [(M+H)<sup>+</sup>].

35

Ejemplo 123:

2-morfolin-4-il-*N*-[2-(2-fenoxi-ethylamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida

40



45

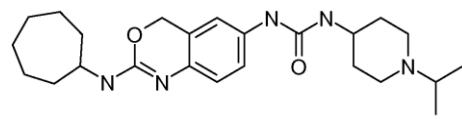
Se preparó a partir de 2-cloro-*N*-[2-(2-fenoxi-ethylamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (Ejemplo 122, paso A) (180 mg, 0.50 mmol; HPLC 1.096 min) y morfolina (0.87 ml, 10 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (206 mg, 100%; HPLC 0.588 min), MS (ISP) m/e = 411.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

50

Ejemplo 124:

1-(2-cicloheptilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-3-(1-isopropil-piperidin-4-il)-urea

55



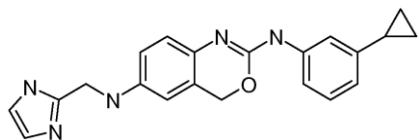
55

Se preparó a partir de N<sup>2</sup>-cicloheptil-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina y N-isopropil-4-aminopiperidina de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 14. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, MS (ISP) m/e = 428.4 [(M+H)<sup>+</sup>].

60

Ejemplo 125:

N<sup>2</sup>-(3-ciclopropil-fenil)-N<sup>6</sup>-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina

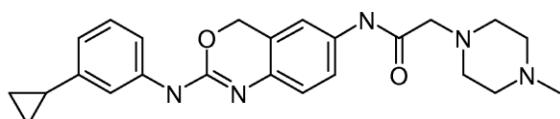


10 Se preparó a partir de  $N^2$ -(3-ciclopropil-fenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (197 mg, 0.71 mmol) y 2-formilimidazol (81 mg, 0.84 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 88. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg, 39%), MS (ISP) m/e = 358.5 [(M-H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 126:

15  $N$ -(2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida

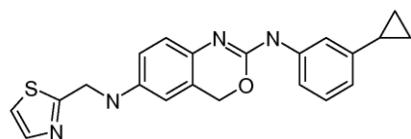
20



25 Se preparó a partir de  $N^2$ -(3-ciclopropil-fenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (160 mg, 0.57 mmol) y ácido 4-metilpiperazin-1-acético (109 mg, 0.69 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito por ejemplo 93. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (60 mg, 25%), MS (ISP) m/e = 420.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 127:

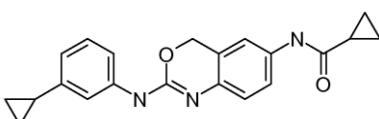
30  $N^2$ -(3-ciclopropil-fenil)- $N^6$ -tiazol-2-ilmetil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina



40 Se preparó a partir de  $N^2$ -(3-ciclopropil-fenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (158 mg, 0.57 mmol) y 2-formiltiazol (70 mg, 0.62 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 88. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla (99 mg, 46%), MS (ISP) m/e = 377.2 [(M-H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 128:

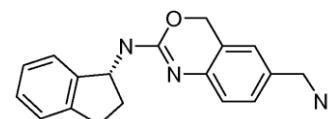
45 [2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopantanocarboxílico



55 Se preparó a partir de  $N^2$ -(3-ciclopropil-fenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (200 mg, 0.72 mmol) y ácido ciclopantanocarboxílico (80 mg, 0.93 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 93. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (93 mg, 37%), MS (ISP) m/e = 348.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 129:

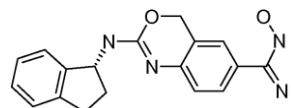
60 (6-aminometil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(R)-indan-1-il-amina



65 La hidrogenación de 2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-carbonitrilo (ejemplo 117) (310 mg, 1.07 mmol) disuelto en metanol (15 ml) y metanol 7N-NH<sub>3</sub> (7.5 ml) en Ra-Ni (310 mg) por 17 horas a temperatura ambiente produjo, después de la eliminación del catalizador por filtración y evaporación, un aceite amarillo el cual posteriormente se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol/hidróxido de amonio 15:1:0.1) sobre gel de sílice para producir el compuesto del título como aceite incoloro (254 mg, 81%). MS (ISP): m/e = 294.2 (M+H<sup>+</sup>).

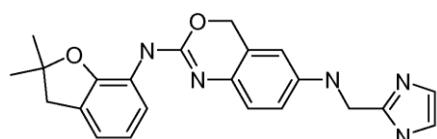
Ejemplo 130:

65  $N$ -hidroxi-2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-carboxamidina



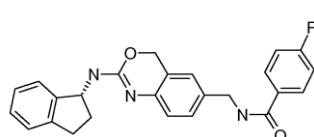
10 Se agitó una suspensión de 2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-carbonitrilo (ejemplo 117) (310 mg, 1.07 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (275 mg, 3.96 mmol), carbonato de sodio (227 mg, 2.14 mmol) en etanol (4 ml) y agua (4 ml), se calentó bajo condiciones de reflujo por 17 h, se agregó agua (10 ml), el precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y hexano. El producto crudo posteriormente se purificó por cristalización (éter dietílico/metanol 10:1) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (280 mg, 81%). MS (ISP): m/e = 323.3 ( $M+H^+$ ); p.f. 206°C.

15 Ejemplo 131:  
 $N^2$ -(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-il)- $N^6$ -(1H-imidazol-2-ilmetil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina



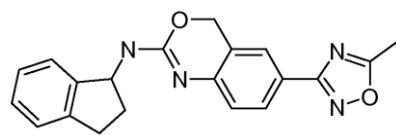
25 Se preparó a partir de  $N^2$ -(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (ejemplo 139, paso B) y 2-imidazolcarboxaldehído de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 88. El compuesto del título se obtuvo como un sólido café, MS (ISP) m/e = 390.3 ( $[M+H]^+$ ).

30 Ejemplo 132:  
4-fluoro- $N$ -[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-ilmetil]-benzamida



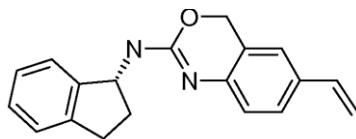
40 A una solución agitada y enfriada (baño de hielo) y de (6-aminometil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(R)-indan-1-ilamina (ejemplo 129) (200 mg, 0.68 mmol) y trietilamina (76 mg, 0.75 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se agregó cloruro de 4-fluorobenzoilo (119 mg, 0.75 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a 0°C por 1 h y posteriormente a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción se vació en agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/heptano) sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como una espuma blanca (191 mg, 67%). MS (ISP): m/e = 416.3 ( $M+H^+$ ).

45 Ejemplo 133:  
(R)-indan-1-il-[6-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il]-amina



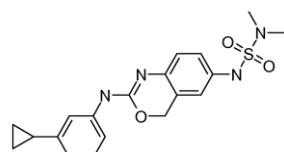
55 A una solución agitada de ácido acético (67 mg, 1.12 mmol) en tetrahidrofurano (7.5 ml) se agregó a temperatura ambiente 1,1'-carbonil-diimidazol (193 mg, 1.19 mmol). La mezcla se dejó en agitación por 15 min a temperatura ambiente y posteriormente por 90 min a 70°C. Se agregó N-hidroxi-2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-carboxamidina (Ejemplo 130) (240 mg, 0.74 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó en agitación por 1 h a temperatura ambiente, se evaporó hasta sequedad y se diluyó con ácido acético (10 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 2 h a 100°C, se evaporó, se vació en una solución saturada de carbonato ácido de sodio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/heptano) sobre gel de sílice y se cristalizaron (diclorometano/hexano) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (137 mg, 53%). MS (ISP): m/e = 347.1 ( $M+H^+$ ); p.f. 138°C.

60 Ejemplo 134:  
(R)-indan-1-il-(6-vinil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina



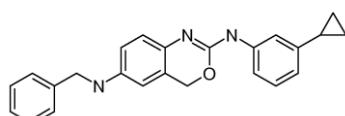
10 Se agitó una mezcla de (6-bromo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(R)-indan-1-il-amina (Ejemplo 32) (1.03 g, 3.0 mmol), tributil-(vinil)-estannano (0.98 g, 3 mmol) y tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio (0.07 g, 0.06 mmol) en tolueno (30 ml) se calentó bajo condiciones de reflujo por 3 h, se evaporó y purificó por cromatografía (acetato de etilo/heptano) sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (526 mg, 60%). MS (ISP): m/e = 291.2 (M+H<sup>+</sup>).

15 Ejemplo 135:  
 N-(2-[(3-ciclopropilfenil)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-N,N-dimetilsulfamida



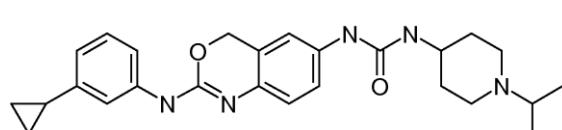
25 Se preparó a partir de *N*<sup>2</sup>-(3-ciclopropil-fenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (200 mg, 0.72 mmol) y cloruro de dimetilsulfamoilo (122 mg, 0.85 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina (104 mg, 37%), MS (ISP) m/e = 385.3 [(M-H)<sup>+</sup>].

30 Ejemplo 136:  
 N<sup>6</sup>-bencil-N<sup>2</sup>-(3-ciclopropil-fenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina



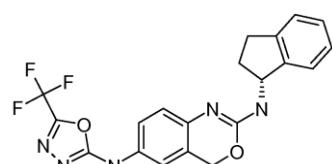
40 Se preparó a partir de *N*<sup>2</sup>-(3-ciclopropil-fenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (200 mg, 0.72 mmol) y benzaldehído (68 mg, 0.66 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 88. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (134 mg, 67%), MS (ISP) m/e = 370.1 [(M+H)<sup>+</sup>].

45 Ejemplo 137:  
 1-[2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-3-(1-isopropil-piperidin-4-il)-urea



55 Se preparó a partir de *N*<sup>2</sup>-(3-ciclopropil-fenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina y *N*-isopropil-4-aminopiperidina de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 14. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, MS (ISP) m/e = 448.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

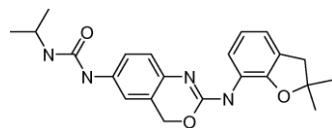
60 Ejemplo 138:  
 N<sup>2</sup>-(R)-indan-1-il-N<sup>6</sup>-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina



60 El compuesto del título (88 mg, 42%), sólido amarillo claro, MS (ISP): m/e = 416.2 (M+H<sup>+</sup>); p.f. 155°C, se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 35 a partir de (6-bromo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(R)-indan-1-il-amina (Ejemplo 32) (172 mg, 0.5 mmol) y 5-trifluorometil-1,3,4-oxadiazol-2-il-amina (153 mg, 1.0 mmol) comercialmente disponible.

65 Ejemplo 139:  
 1-[2-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-3-isopropil-urea

5

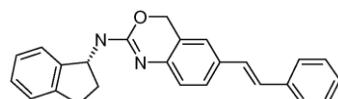


10 **Paso A: (2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-(6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina:** Se preparó a partir de *ter*-butil-(2-isotiocianato-5-nitro-benciloxi)-dimetil-silano (Ejemplo C1) (3.75 g, 11 mmol) y 7-amino-2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofurano (CAS 68298-46-4) (1.86 g, 11 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (2.5 g, 65%), MS (ISP) m/e = 340.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

15 **Paso B: N<sup>2</sup>-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina:** Se preparó a partir de (2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-(6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina (2.43 g, 7.2 mmol), anteriormente descrita, de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 2 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (2.0 g, 91%), MS (ISP) m/e = 310.1 [(M+H)<sup>+</sup>].

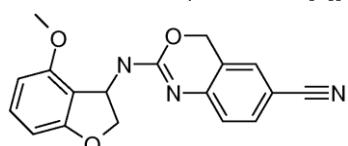
20 **Paso C: 1-[2-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-3-isopropil-urea:** Se preparó a partir de N<sup>2</sup>-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (150 mg, 0.49 mmol) anteriormente descrita e isocianato de isopropilo (42 mg, 0.49 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 16. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (131 mg, 68%), MS (ISP) m/e = 395.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

25 **Ejemplo 140:**  
(*R*)-indan-1-il-[6-((E)-estiril)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il]-amino



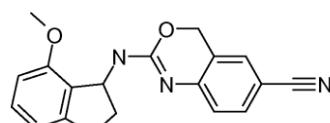
30 Se agitó una mezcla de (6-bromo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(R)-indan-1-il-amina (Ejemplo 32) (200 mg, 0.58 mmol), estireno (91 mg, 0.87 mmol), tri(o-tolil)fosfina (14.2 mg, 0.047 mmol), trietilamina (295 mg, 2.91 mmol) y acetato de paladio (5.23 mg, 0.023 mmol) en acetonitrilo (5 ml), se calentó bajo condiciones de reflujo por 23 h, se evaporó y se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/heptano) sobre gel de sílice y se cristalizó (diclorometano/heptano) para dar el compuesto del título como sólido blanco (34 mg, 16%). MS (ISP): m/e = 367.2 (M+H<sup>+</sup>); p.f. 162°C.

35 **Ejemplo 141:**  
rac-2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-carbonitrilo



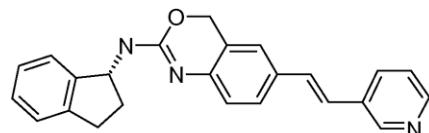
40 45 El compuesto del título (40 mg, 31%), espuma blanca, MS (ISN): m/e = 320.2 (M-H<sup>-</sup>), se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 117 a partir de rac-(6-bromo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-amina (Ejemplo 54) (150 mg, 0.4 mmol).

50 **Ejemplo 142:**  
rac-2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-carbonitrilo



55 60 El compuesto del título (38 mg, 30%), espuma blanca, MS (ISP): m/e = 318.2 (M-H<sup>-</sup>), se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 117 a partir de rac-(6-bromo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(7-metoxi-indan-1-il)-amina (Ejemplo 74) (150 mg, 0.4 mmol).

62 **Ejemplo 143:**  
(*R*)-indan-1-il-[6-((E)-2-piridin-3-il-vinil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il]-amino



10 Se agitó una mezcla de (*R*)-indan-1-il-(6-vinil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina (Ejemplo 134) (250 mg, 0.86 mmol), 3-bromopiridina (177 mg, 1.12 mmol), tri(o-tolil)fosfina (21 mg, 0.07 mmol), trietilamina (261 mg, 2.58 mmol) y acetato de paladio (7.73 mg, 0.034 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se calentó en un tubo sellado a 100°C por 3 h. La mezcla de reacción se vació en agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron. Posteriormente se purificaron mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/heptano) sobre gel de sílice y se cristalizaron (dclorometano/heptano) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (70 mg, 22%). MS (ISP): m/e = 368.2 (M+H<sup>+</sup>); p.f. 132°C.

15

20 Ejemplo 144:  
rac-*N*<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-*N*<sup>6</sup>-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina

25

El compuesto del título (96 mg, 43%), sólido blanco, MS (ISP): m/e = 446.2 (M+FT); p.f. 173°C, se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 35, a partir de rac-(6-bromo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(7-metoxi-indan-1-il)-amina (Ejemplo 74) (187 mg, 0.5 mmol) y 5-trifluorometil-1,3,4-oxadiazol-2-il-amina (153 mg, 1.0 mmol) comercialmente disponible.

30 Ejemplo 145:  
rac-*N*<sup>2</sup>-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-*N*<sup>6</sup>-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina

35

40

El compuesto del título (38 mg, 17%), sólido amarillo claro, MS (ISP): m/e = 448.1 (M+H<sup>+</sup>); p.f. 212°C, se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 35 a partir de rac-(6-bromo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-amina (Ejemplo 54) (188 mg, 0.5 mmol) y 5-trifluorometil-1,3,4-oxadiazol-2-il-amina (153 mg, 1.0 mmol) comercialmente disponible.

45 Ejemplo 146:  
*N*-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(3-metoximetil-4-metil-piperazin-1-il)-acetamida

50

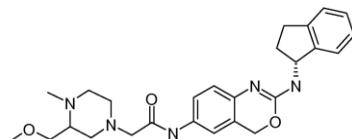
55

Se preparó a partir de rac-2-cloro-*N*-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (Ejemplo 55, paso A) (328 mg, 0.85 mmol), rac-2-metoximetil-1-metil-piperazina (CAS no. 734507-92-7) (123 mg, 0.85 mmol), comercialmente disponible y diisopropiletilamina (723 µl, 4.25 mmol) en acetonitrilo (2 ml) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (137 mg, 33%), MS (ISP) m/e = 494.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

60 Ejemplo 147:  
*N*-[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(3-metoximetil-4-metil-piperazin-1-il)-acetamida

65

5

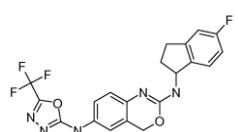


- 10 Se preparó a partir de 2-cloro-*N*-[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (Ejemplo 3, paso A) (70 mg, 0.197 mmol), rac-2-metoximetil-1-metil-piperazina (CAS no. 734507-92-7) (28.5 mg, 0.197 mmol), comercialmente disponible y diisopropiletilamina (167  $\mu$ l, 0.984 mmol) en acetonitrilo (2 ml) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como un amarillo claro (50 mg, 55%), MS (ISP) m/e = 464.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

15

Ejemplo 148:  
*rac*-*N*<sup>2</sup>-(5-fluoro-indan-1-il)-*N*<sup>6</sup>-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina

20



25

- 30 El compuesto del título (82 mg, 38%), sólido blanquecino, MS (ISP): m/e = 434.3 (M+H<sup>+</sup>); p.f. 142°C, se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 35 a partir de *rac*-(6-bromo-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2-il)-(5-fluoro-indan-1-il)-amina (Ejemplo 53) (181 mg, 0.5 mmol) y 5-trifluorometil-1,3,4-oxadiazol-2-il-amina (153 mg, 1.0 mmol) comercialmente disponible.

35

Ejemplo 149:  
[2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropansulfónico

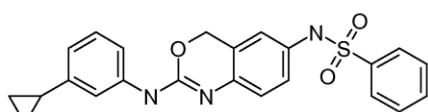
40

- 40 Se preparó a partir de *N*<sup>2</sup>-(3-ciclopropil-fenil)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 119) (200 mg, 0.72 mmol) y cloruro de ciclopropansulfónico (161 mg, 1.1 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina (25 mg, 9%), MS (ISP) m/e = 382.4 [(M-H)<sup>-</sup>].

45

Ejemplo 150:  
*N*-(2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il)-bencensulfonamida

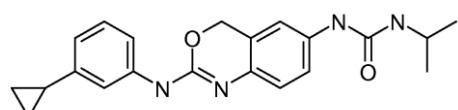
50



- 55 Se preparó a partir de *N*<sup>2</sup>-(3-ciclopropil-fenil)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 119) (200 mg, 0.72 mmol) y cloruro de bencensulfónico (139 mg, 0.78 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 27. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina (174 mg, 58%), MS (ISP) m/e = 420.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

60

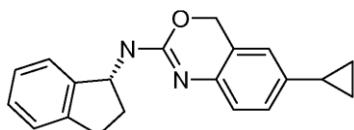
Ejemplo 151:  
1-[2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-6-il]-3-isopropil-urea



- 65 Se preparó a partir de *N*<sup>2</sup>-(3-ciclopropil-fenil)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,6-diamina (Ejemplo 119) (215 mg, 0.77 mmol) y isocianato de isopropilo (72 mg, 0.84 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 16. Se obtuvo el

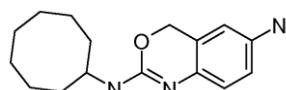
compuesto del título como un sólido blanco (144 mg, 51%), MS (ISP) m/e = 363.5 [(M-H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 152:  
(6-ciclopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(R)-indan-1-il-amina



Se agitó una mezcla de (6-bromo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(R)-indan-1-il-amina (Ejemplo 32) (171.6 mg, 0.5 mmol), ácido ciclopropilborónico (85.9 mg, 1.0 mmol), triciclohexilfosfina (28 mg, 0.1 mmol), fosfato de potasio (371.5 mg, 1.75 mmol) y acetato de paladio (11.2 mg, 0.05 mmol) en tolueno (2 ml) y agua (0.1 ml), se calentó en un tubo sellado a 110°C por 17 h. La mezcla de reacción se vació en agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron. Posteriormente se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/heptano) sobre gel de sílice y se cristalizó (dclorometano/heptano) para dar el compuesto del título como goma incolora (69 mg, 41%). MS (ISP): m/e = 305.2 (M+H<sup>+</sup>).

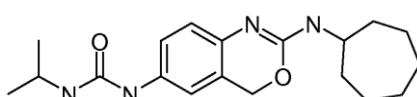
Ejemplo 153:  
*N*<sup>2</sup>-ciclooctil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina



Paso A: ciclooctil-(6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina: Se preparó a partir de ter-butil-(2-isotiocianato-5-nitro-benciloxi)-dimetil-silano (Ejemplo C1) (4.0 g, 12 mmol) y ciclooctilamina (1.6 g, 12 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo viscoso (3.2 g, 83%), MS (ISP) m/e = 304.1 [(M+H)<sup>+</sup>].

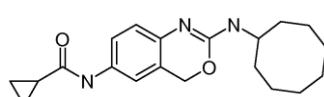
Paso B: *N*<sup>2</sup>-ciclooctil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina: Se preparó a partir de la ciclooctil-(6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina (3.05 g, 10 mmol), anteriormente descrita, de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 2 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido café (2.55 g, 92%), MS (ISP) m/e = 274.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 154:  
1-(2-cicloheptilamino-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-3-isopropil-urea



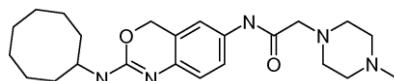
Se preparó a partir de *N*<sup>2</sup>-ciclooctil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (210 mg, 0.81 mmol) y isocianato de isopropilo (76 mg, 0.89 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 16. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanquecina (55 mg, 20%), MS (ISP) m/e = 345.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 155:  
(2-ciclooctilamino-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-amida del ácido ciclopropancarboxílico



Se preparó a partir de *N*<sup>2</sup>-ciclooctil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (150 mg, 0.55 mmol) y ácido ciclopropancarboxílico (64 mg, 0.62 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 93. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido café (195 mg, 99%), MS (ISP) m/e = 342.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 156:  
*N*-(2-ciclooctilamino-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida



5

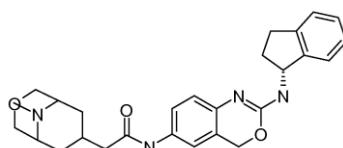
Se preparó a partir de *N*<sup>2</sup>-cyclooctyl-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (150 mg, 0.55 mmol) y ácido 4-metilpiperazin-1-acético (95 mg, 0.60 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 93. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido café (140 mg, 62%), MS (ISP) m/e = 414.4 [(M+H)<sup>+</sup>].

10

Ejemplo 157:

endo-*N*-[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(9-metil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-acetamida

15



20

**Paso A: Ester etílico del ácido (9-bencil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-iliden)-acético:** A una suspensión de hidruro de sodio (55%, 585 mg, 13.62 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) a 0 °C se agregó lentamente fosfonoacetato de trietilo (2.8 ml, 14.2 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C por 1 h, se enfrió a 0 °C, se agregó 9-bencil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-7-ona (CAS 81514-40-1) (2.93 g, 12.89 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) y se agitó a reflujo por 2 h. Se enfrió a 23 °C, se vació en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo y agua, las capas orgánicas se secaron y se combinaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se evaporó para dar un producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con n-heptano y acetato de etilo para dar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (454 mg, 12%), MS (ISP) m/e = 302.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

25

**Paso B: Ester etílico del ácido endo-(3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-acético:** El éster etílico del ácido (9-bencil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-iliden)-acético (290 mg, 0.960 mmol) anteriormente descrito se disolvió en etanol (20 ml), se desgasificó, se agregó hidróxido de paladio (20 mg, 0.029 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C bajo atmósfera de hidrógeno por 18 h. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con etanol y el solvente se evaporó para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (206 mg, 100%), MS (ISP) m/e = 214.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

30

**Paso C: Ester etílico del ácido endo-(9-metil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-acético:** El éster etílico del ácido endo-(3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-ácido acético (206 mg, 0.966 mmol) anteriormente descrito se disolvió en etanol (20 ml), se agregó cianoborohidruro de sodio (320 mg, 4.829 mmol), seguido por solución acuosa de formaldehído (36.5%, 119 mg, 1.449 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C por 1 h. La neutralización a pH 7 se llevó acabo por la adición gota agota de ácido acético glacial y la mezcla se dejó en agitación por 2 h adicionales. La mezcla de reacción se extrajo con solución saturada de carbonato ácido de sodio, y acetato de etilo, las capas orgánicas se secaron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se evaporó. La purificación mediante cromatografía instantánea con n-heptano y acetato de etilo sobre una columna de Si-NH<sub>2</sub> dio el compuesto del título como un aceite incoloro (140 mg, 64%), MS (ISP) m/e = 228.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

35

**Paso D: Ácido endo-(9-metil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-acético:** El éster etílico del ácido endo-(9-metil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-acético (140 mg, 0.616 mmol) anteriormente descrito se disolvió en HCl 3N (3 ml) y se agitó a 23 °C por 30 min. Los solventes se evaporaron para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (123 mg, 100%), MS (ISP) m/e = 200.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

40

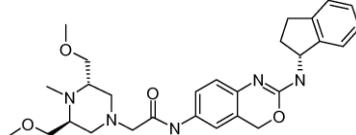
**Paso E: endo-*N*-[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(9-metil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-acetamida:** el ácido endo-(9-metil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-acético (123 mg, 0.617 mmol) anteriormente descrito se disolvió en diclorometano (15 ml) y diisopropiletilamina (315 µl, 1.851 mmol), luego a 23 °C se agregó tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (238 mg, 0.74 mmol) y se agitó a 23 °C por 15 min. Se agregó (*R*)-*N*-2-indan-1-il-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina (172 mg, 0.617 mmol; HPLC: 0.618 min) y la mezcla de reacción se agitó a 23 °C por 6 h. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, agua con hielo y una solución saturada de carbonato ácido de sodio, las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se evaporó. La purificación mediante cromatografía instantánea con n-heptano y acetato de etilo, seguida por trituración con diclorometano y éter dietílico dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (16 mg, 5.6%; HPLC 0.604 min), MS (ISP) m/e = 461.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ejemplo 158:

2-((3SR,5SR)-3,5-Bis-(metoximetil)-4-metil-piperazin-1-il)-N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida

5

10



**Paso A: éster dietílico del ácido (2SR,6SR)-4-bencensulfonil-1-bencil-piperazin-2,6-dicarboxílico:** A una solución del éster etílico del ácido (SR)-3-[bencensulfonil-((SR)-2-bromo-2-eticocarbonil-etyl)-amino]-2-bromo-propiónico (CAS 58661-68-0) (13.8 g, 26.8 mmol) en tolueno (54 ml) se agregó bencilamina (8.81 ml, 80.4 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C por 1.5 h. Se enfrió a 23 °C, el sólido se filtró, se lavó con tolueno y el filtrado se evaporó para dejar un producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con éter metílico de ter-butilo y n-heptano 3:7 para dar el compuesto del título como cristales amarillo claro (7.0 g, 57%), MS (ISP) m/e = 461.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

20

**Paso B : ((2SR,6SR)-4-bencensulfonil-1-bencil-6-hidroximetil-piperazin-2-il)-metanol:** A una solución del éster dietílico del ácido (2SR,6SR)-4-bencensulfonil-1-bencil-piperazin-2,6-dicarboxílico (7.0 g, 15 mmol) anteriormente descrito en tetrahidrofurano (165 ml) a 23 °C se agregó una solución de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (c = 1 mol/l, 45.6 ml, 45.6 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C por 1 h. Luego la reacción se enfrió a 0 °C, se agregó agua (1.75 ml) muy lentamente, luego NaOH 15% (1.75 ml) y agua (5.24 ml). La mezcla se agitó a 23 °C por 1.5 h, el precipitado se filtró, se lavó con tetrahidrofurano y la capa orgánica se evaporó totalmente para dar el compuesto del título como un sólido blanco (4.45 g, 78%), MS (ISP) m/e = 377.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

25

**Paso C: (2SR,6SR)-4-bencensulfonil-1-bencil-2,6-bis-metoximetil-piperazina:** A una solución del ((2SR,6SR)-4-bencensulfonil-1-bencil-6-hidroximetil-piperazin-2-il)-metanol (4.45 g, 11.81 mmol) anteriormente descrito en N,N-dimetilformamida (26 ml) a 23 °C se agregó NaH (55% en aceite mineral, 1.677 g, 38.45 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C por 1 h. Se agregó yoduro de metilo (1.65 ml, 26.6 mmol) y se agitó a 23 °C por 1 h. Se vació en agua, se extrajo con éter ter-butílico de metilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del solvente a vacío dejó un aceite amarillo. La cromatografía en columna de gel de sílice con n-heptano y acetato de etilo dio un sólido amarillo claro (2.36 g, 49%), MS (ISP) m/e = 405.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

30

**Paso D: (3SR,5SR)-1-bencensulfonil-3,5-bis-metoximetil-piperazina:** Una mezcla de (2SR,6SR)-4-bencensulfonil-1-bencil-2,6-bis-metoximetil-piperazina (2.355 g, 5.82 mmol) anteriormente descrita en etanol (300 ml) con paladio sobre carbono al 10% (620 mg, 10 %mol) se hidrogenó a 50 °C por 2 h. El catalizador se filtró, se lavó con etanol, el filtrado se evaporó totalmente y se secó al alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1.74 g, 95%), MS (ISP) m/e = 315.0 [(M+H)<sup>+</sup>].

35

**Paso E: (2SR,6SR)-4-bencensulfonil-2,6-bis-metoximetil-1-metil-piperazina:** A una mezcla de la (3SR,5SR)-1-bencensulfonil-3,5-bis-metoximetil-piperazina (1.68 g, 5.343 mmol) anteriormente descrita en acetonitrilo (40 ml) y solución formaldehído al 36.5% en agua (0.653 ml, 8.015 mmol) y 5-7 gotas de ácido acético a 23 °C se agregó cianoborohidruro de sodio (1.679 g, 26.71 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C por 1.5 h. Se vació en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se evaporaron todos los materiales volátiles totalmente y se secó al alto vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (1.05 g, 60%), suficientemente puro para los pasos posteriores; MS (ISP) m/e = 329.1 [(M+H)<sup>+</sup>].

40

**Paso F: clorhidrato de (2SR,6SR)-2,6-Bis-metoximetil-1-metil-piperazina:** A una mezcla de la (2SR,6SR)-4-bencensulfonil-2,6-bis-metoximetil-1-metil-piperazina (910 mg, 2.771 mmol) anteriormente descrita en xileno (20 ml) se agregó dihidro-bis(2-metoxietoxi)aluminato de sodio en tolueno (2.154 ml, 7.065 mmol) y la mezcla se agitó a 140 °C por 18 h. Se enfrió a 23 °C, se vació en HCl 2M, se extrajo dos veces con éter ter-butílico de metilo, la capa acuosa se alcalinizó con 10 M NaOH-sol, se extrajo dos veces con éter ter-butílico de metilo, la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, al filtrado se agregó etanol (5 ml) y clorotrimetilsilano (aproximadamente 0.5 ml) y todos los materiales volátiles se retiraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (350 mg, 56%), MS (ISP) m/e = 189.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

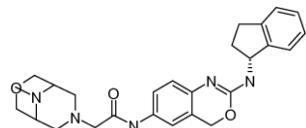
45

**Paso G: 2-((2SR,5SR)-3,5-Bis-metoximetil-4-metil-piperazin-1-il)-N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida:** Se preparó a partir de la 2-cloro-N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (Ejemplo 3 paso A) (100 mg, 0.281 mmol), el clorhidrato de (2SR,6SR)-2,6-bis-metoximetil-1-metil-piperazina (69.5 mg, 0.309 mmol) anteriormente descrito y diisopropiletilamina (144 µl, 0.843 mmol) en acetonitrilo (2 ml) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (15 mg, 11%), MS (ISP) m/e = 508.4 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ejemplo 159:

*N*-[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(9-metil-3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-acetamida

5



10 **Paso A: 7-Bencensulfonil-3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano:** Una mezcla de 7-bencensulfonil-9-bencil-3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano (CAS 335620-96-7) (2.074 g, 5.66 mmol) y paladio sobre carbono al 10% (780 mg, 10 % mol) en etanol (130 ml) se hidrogenó a presión atmosférica de hidrógeno a 50 °C por 1.5 días. Se enfrió a 23 °C, el catalizador se filtró, se lavó con etanol, el solvente se retiró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1.253 g, 83%), MS (ISP) m/e = 269.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

15 **Paso B: 7-Bencensulfonil-9-metil-3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano:** A una mezcla del 7-bencensulfonil-3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano (1.25 g, 4.658 mmol) anteriormente descrito en acetonitrilo (40 ml) y solución de formaldehído al 36.5% en agua (0.53 ml, 6.987 mmol) y 5 gotas de ácido acético a 23 °C se agregó cianoborohidruro de sodio (1.464 g, 23.29 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C por 2 h. Se vació en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se evaporaron todos los materiales volátiles totalmente y se secaron al alto vacío para dar, después de la cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo y metanol adicional y solución amoniacaal acuosa el compuesto del título como un aceite incoloro (0.88 g, 67%), MS (ISP) ml Q = 283.1 [(M+H)<sup>+</sup>].

20 **Paso C: clorhidrato de 9-metil-3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano:** A una mezcla del 7-bencensulfonil-9-metil-3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano (880 mg, 3.177 mmol) anteriormente descrito en xileno (20 ml) se agregó dihidro-bis(2-metoxietoxi)aluminato de sodio en tolueno (2.423 ml, 7.947 mmol) y la mezcla se agitó a 140 °C por 18 h. Se enfrió a 23 °C, se vació en HCl 2M, se extrajo dos veces con éter metílico de ter-butilo, la capa acuosa se alcalinizó con solución de NaOH 10M, se extrajo dos veces con éter metílico de ter-butilo, la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, al filtrado se agregó etanol (5 ml) y clorotrimetilsilano (aproximadamente 0.5 ml) y todos los materiales volátiles se retiraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (190 mg, 43%), MS (ISP) m/e = 143.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

25 **Paso D: 2-((3SR,5SR)-3,5-bis-metoximetil-4-metil-piperazin-1-il)-*N*-[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida:** Se preparó a partir de la 2-cloro-*N*-[2-((*R*)-indan-1-ilamino)-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida (Ejemplo 3 paso A) (250 mg, 0.703 mmol) anteriormente descrita, clorhidrato de 9-metil-3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano (138 mg, 0.773 mmol) y diisopropiletilamina (359 µl, 2.11 mmol) en acetonitrilo (5 ml) de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 3 paso B. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (16 mg, 5%), MS (ISP) m/e = 462.3 [(M+H)<sup>+</sup>]

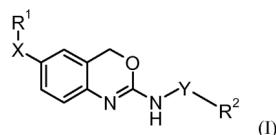
40

## REIVINDICACIONES

## 1. Un compuesto de la fórmula general (I)

5

10



en donde

15

X es un enlace, -NH-, -NH-S(O)<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -NH-C(O)-, -CH<sub>2</sub>-NH-C(O)-, -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-, -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-NH-,-NR<sup>a</sup>-C(O)-NR<sup>b</sup>-, -NH-S(O)<sub>2</sub>-NH-;R<sup>1</sup> es halo;

alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con OH, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono o CN; alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono;

-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

20

-C(NH<sub>2</sub>)N(OH);

ciano;

nitro;

cicloalquilo;

heterocicloalquilo;

25

arilo;

heteroarilo; o

vinilo;

en donde cada uno de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 7

30

átomos de carbono, cianoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, cicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros; y

en donde el vinilo está opcionalmente sustituido con fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 ó de 6 miembros;

Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-;R<sup>2</sup> es cicloalquilo;

35

heterocicloalquilo;

arilo;

heteroarilo; o

cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 ó de 6 miembros, anillado con un anillo benzo; en donde cada uno del cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 5 ó de 6 miembros o el heterocicloalquilo, anillado

40

con un anillo benzo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,

alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros; y

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45

## 2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde:

X es un enlace, -NH-, -NH-S(O)<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -NH-C(O)-, -CH<sub>2</sub>-NH-C(O)-, -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-, -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-NH-,-NR<sup>a</sup>-C(O)-NR<sup>b</sup>-, -NH-S(O)<sub>2</sub>-NH-;R<sup>1</sup> es halo;

alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con OH, o CN;

50

alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono;

-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;-C(NH<sub>2</sub>)N(OH);

ciano;

nitro;

55

cicloalquilo;

heterocicloalquilo;

arilo;

heteroarilo; o

vinilo;

60

en donde cada uno de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cianoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, cicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros; y

en donde el vinilo está opcionalmente sustituido con fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 ó de 6 miembros;

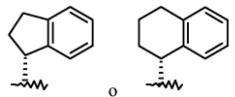
65

Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-;R<sup>2</sup> es cicloalquilo;

- heterocicloalquilo;  
arilo;  
heteroarilo; o  
cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 ó de 6 miembros, anillado con un anillo benzo; en donde cada uno del  
5 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 5 ó de 6 miembros o el heterocicloalquilo, anillado  
con un anillo benzo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,  
alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros; y  
cicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros; y  
R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;  
10 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.
3. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde X es un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-  
NH-C(O)-, -NH-, -NH-C(O)-, -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-, -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -NH-S(O)<sub>2</sub>- ó -NR<sup>a</sup>-C(O)-NR<sup>b</sup>-, en donde  
R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono.
4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde X es un enlace, -NH-, -NH-  
C(O)-, -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -NH-S(O)<sub>2</sub>- ó -NR<sup>a</sup>-C(O)-NR<sup>b</sup>-, en donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son hidrógeno o metilo.
5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R<sup>1</sup> es:  
halo;  
20 alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con OH o alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono;  
alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono;  
-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;  
-C(NH<sub>2</sub>)N(OH);  
ciano;  
25 nitro;  
cicloalquilo;  
heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a  
30 7 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,  
heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 5 a 9 miembros;  
arilo, opcionalmente sustituido con uno o más halo;  
heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 7 átomos  
35 de carbono, cicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros; o  
vinilo; opcionalmente sustituido con fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 ó de 6 miembros.
6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R<sup>1</sup> es:  
halo;  
alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;  
-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;  
cicloalquilo;  
40 heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; o  
heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo monocíclico de  
3 a 7 miembros.
7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R<sup>1</sup> es isopropilo, NH<sub>2</sub>,  
45 ciclopropilo, piperazinilo sustituido con metilo, [1,3,4]oxadiazolilo sustituido con metilo o ciclopropilo, piridinilo o  
tiazolilo.
8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde Y es un enlace.
- 50 9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R<sup>2</sup> es:  
cicloalquilo;  
arilo, opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo monocíclico de 3 a 7  
miembros;  
heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; o  
55 cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 ó de 6 miembros, anillados con un anillo benzo, opcionalmente sustituido con  
uno o más halo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono.
10. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R<sup>2</sup> es:  
cicloalquilo; o  
60 cicloalquilo de 5 ó de 6 miembros, anillado con un anillo benzo, opcionalmente sustituido con uno o más halo o  
alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono.
11. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R<sup>2</sup> es cicloheptilo,  
65 ciclooctilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo sustituidos con un metoxi, indanilo opcionalmente sustituido con un flúor o  
metoxi.

12. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R<sup>2</sup> es

5



10 cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halo o alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, y en donde R<sup>2</sup> está presente como el (R)-estereoisómero.

13. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, elegido entre:

(2-metoxi-bencil)-(6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina,

(R)-N<sup>2</sup>-indan-1-il-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,

N<sup>2</sup>-(2-metoxi-bencil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

rac-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-(6-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina,

rac-N<sup>2</sup>-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

20 [2-(2-metoxi-bencilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico,

rac-2-cloro-N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,

rac-N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,

rac-N<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

rac-N<sup>2</sup>-(5-fluoro-indan-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

25 rac-2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,

rac-N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida,

rac-1-(1-isopropil-piperidin-4-il)-3-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-urea,

30 rac-1-(1-isopropil-piperidin-4-il)-3-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-1-metil-urea,

rac-1-isopropil-3-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-urea,

rac-2-metoxi-N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,

[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico,

N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-metoxi-acetamida,

35 [2-(5-fluoro-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-ciclopropancarboxílico,

rac-N-[2-(5-fluoro-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-metoxi-acetamida,

rac-N<sup>2</sup>-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

[2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida

del

ácido

rac-

ciclopropancarboxílico,

40 rac-2-metoxi-N-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,

[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico,

N-[2-(2-metoxi-bencilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,

N,N-(dimetil)-N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-sulfamida,

2-[4-(2-hidroxi-ethyl)-piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxi-bencilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,

45 2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-N-[2-(2-metoxi-bencilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,

[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido piperidin-1-sulfónico,

[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido morfolin-4-sulfónico,

(6-bromo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(R)-indan-1-il-amina,

(R)-N<sup>2</sup>-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

50 rac-N<sup>2</sup>-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

N<sup>2</sup>-(R)-indan-1-il-N<sup>6</sup>-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida,

2-(4-metil-piperazin-1-il)-N-[2-((R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,

2-morfolin-4-il-N-[2-((R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,

55 2-(2-metoxi-ethylamino)-N-[2-((R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,

2-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-N-[2-((R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,

rac-N-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(2-metoxi-ethylamino)-acetamida,

60 rac-N-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-acetamida,

rac-N-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,

rac-N-[2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida,

N<sup>2</sup>-(R)-indan-1-il-N<sup>6</sup>-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

N<sup>6</sup>-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-N<sup>2</sup>-(R)-indan-1-il-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

65 N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida, rac-N,N-(dimetil)-N-(2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-sulfamida,

[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido piperidin-1-sulfónico,  
 N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,  
 N-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,  
 rac-(6-bromo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(5-fluoro-indan-1-il)-amina,  
 5 rac-(6-bromo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-amina,  
 rac-N-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida,  
 rac-N-[2-(5-fluoro-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida,  
 rac-N<sup>2</sup>-(5-fluoro-indan-1-il)-N<sup>6</sup>-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 10 rac-N<sup>2</sup>-(5-fluoro-indan-1-il)-N<sup>6</sup>-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 rac-N<sup>2</sup>-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-N<sup>6</sup>-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 rac-N<sup>2</sup>-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-N<sup>6</sup>-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 rac-N,N-(dimetil)-N'-{2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-sulfamida,  
 [2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-piperidin-1-sulfónico,  
 [2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-morfolin-4-sulfónico,  
 15 rac-N,N-(dimetil)-N'-{2-(5-fluoro-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-sulfamida,  
 N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-tiomorfolin-4-il-acetamida,  
 2-(1,1-dioxo-1 $\lambda$ <sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il)-N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,  
 2-imidazol-1-il-N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,  
 2-(2-hidroxi-2-metil-propilamino)-N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,  
 20 N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(2-metoxi-etilamino)-acetamida,  
 N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-acetamida,  
 {2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-sulfónico,  
 [2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-sulfónico,  
 25 2-(exo)-8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-N-{2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-acetamida,  
 rac-(6-bromo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(7-metoxi-indan-1-il)-amina,  
 rac-N<sup>2</sup>-croman-4-il-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-((exo)-8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-  
 30 acetamida,  
 N<sup>2</sup>-(5-metil-furan-2-ilmetil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-metansulfonamida,  
 [2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropansulfónico,  
 35 rac-N<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-N<sup>6</sup>-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 {2-[(5-metil-furan-2-ilmetil)-amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-amida del ácido ciclopropancarboxílico,  
 N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-bencensulfonamida,  
 N-2-[(5-metil-furan-2-ilmetil)-amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,  
 N-2-[(5-metil-furan-2-ilmetil)-amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida,  
 40 rac-N-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,  
 N<sup>2</sup>-(2-fenoxi-etil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 N<sup>2</sup>-(R)-indan-1-il-N<sup>6</sup>-piridin-3-ilmetil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 N<sup>2</sup>-(R)-indan-1-il-N<sup>6</sup>-tiazol-2-ilmetil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 [2-(croman-4-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-ciclopropancarboxílico,  
 45 rac-N,N-(dimetil)-N'-{2-(croman-4-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-sulfamida,  
 N<sup>2</sup>-cicloheptil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 N-(2-cicloheptilamino-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,  
 N<sup>6</sup>-bencil-N<sup>2</sup>-cicloheptil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 (2-cicloheptilamino-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-amida del ácido ciclopropancarboxílico,  
 50 [2-(2-fenoxi-etilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico,  
 (2-cicloheptilamino-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-amida del ácido ciclopropansulfónico,  
 N<sup>2</sup>-cicloheptil-N<sup>6</sup>-tiazol-2-ilmetil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 N,N-(dimetil)-N'-{2-cicloheptilamino-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-sulfamida,  
 N-(2-cicloheptilamino-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-bencensulfonamida,  
 55 N<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-N<sup>6</sup>-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 rac-N-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-metansulfonamida,  
 [2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido rac-ciclopropansulfónico,  
 rac-N-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-bencensulfonamida,  
 N<sup>2</sup>-cicloheptil-N<sup>6</sup>-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 60 rac-N<sup>2</sup>-(5-fluoro-indan-1-il)-N<sup>6</sup>-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 rac-N<sup>2</sup>-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-N<sup>6</sup>-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 [2-(2-fenoxi-etilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropansulfónico,  
 N-[2-(2-fenoxi-etilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-bencensulfonamida,  
 N,N-(dimetil)-N'-{2-(2-fenoxi-etilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-sulfamida,  
 65 N<sup>6</sup>-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-N<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 N<sup>6</sup>-(2-ter-butil-2H-tetrazol-5-il)-N<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,

- [2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropansulfónico,  
 N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-metansulfonamida,  
 N-[2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-bencensulfonamida,  
 5 2-(3-hidroximetil-4-metil-piperazin-1-il)-N-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,  
 2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-carbonitrilo,  
 N<sup>2</sup>-(R)-indan-1-il-N<sup>6</sup>-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 N<sup>2</sup>-(3-ciclopropil-fenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 rac-N-[2-(croman-4-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,  
 rac-N-[2-(croman-4-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-morfolin-4-il-acetamida,  
 10 2-(4-metil-piperazin-1-il)-N-[2-(2-fenoxy-etylilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,  
 2-morfolin-4-il-N-[2-(2-fenoxy-etylilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,  
 1-(2-cicloheptilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-3-(1-isopropil-piperidin-4-il)-urea,  
 N<sup>2</sup>-(3-ciclopropil-fenil)-N<sup>6</sup>-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 15 N-[2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,  
 N<sup>2</sup>-(3-ciclopropil-fenil)-N<sup>6</sup>-tiazol-2-ilmetil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 [2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico,  
 (6-aminometil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(R)-indan-1-il-amina,  
 N-hidroxi-2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-carboxamidina,  
 N<sup>2</sup>-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-N<sup>6</sup>-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 20 4-fluoro-N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-ilmetil]-benzamida,  
 (R)-indan-1-il-[6-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il]amina,  
 (R)-indan-1-il-(6-vinil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-amina,  
 N'-{2-[(3-ciclopropilfenil)amino]-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il}-N,N-dimetilsulfamida,  
 N<sup>6</sup>-bencil-N<sup>2</sup>-(3-ciclopropil-fenil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 25 1-[2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-3-(1-isopropil-piperidin-4-il)-urea,  
 N<sup>2</sup>-(R)-indan-1-il-N<sup>6</sup>-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 1-[2-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-3-isopropil-urea,  
 (R)-indan-1-il-[6-((E)-estiril)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il]-amina,  
 30 rac-2-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-carbonitrilo,  
 rac-2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-carbonitrilo,  
 (R)-indan-1-il-[6-((E)-2-piridin-3-il-vinil)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il]-amina,  
 N<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-N<sup>6</sup>-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 N<sup>2</sup>-(4-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-N<sup>6</sup>-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 35 N-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(3-metoximetil-4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(3-metoximetil-4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,  
 N<sup>2</sup>-(5-fluoro-indan-1-il)-N<sup>6</sup>-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 [2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropansulfónico,  
 N-[2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-bencensulfonamida,  
 40 1-[2-(3-ciclopropil-fenilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-3-isopropil-urea,  
 (6-ciclopropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)-(R)-indan-1-il-amina,  
 N<sup>2</sup>-ciclooctil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 1-(2-cicloheptilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-3-isopropil-urea,  
 (2-ciclooctilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico,  
 45 N-(2-ciclooctilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,  
 endo-N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(9-metil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1 ]non-7-il)-acetamida,  
 2-((3SR,5SR)-3,5-bis-(metoximetil)-4-metil-piperazin-1-il)-N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-acetamida,  
 y  
 N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(9-metil-3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1 ]non-7-il)-acetamida.  
 50 14. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el compuesto se elige entre:  
 [2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico,  
 (R)-N<sup>2</sup>-indan-1-il-4-H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 55 [2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico,  
 N2-(R)-indan-1-il-N6-tiazol-2-ilmetil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 N2-(7-metoxi-indan-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 N2-(5-fluoro-indan-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 (2-ciclooctilamino-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico,  
 60 [2-(5-fluoro-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropancarboxílico,  
 N2-(R)-indan-1-il-N6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 N-[2-(7-metoxi-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,  
 N<sup>6</sup>-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-N<sup>2</sup>-(7-metoxi-indan-1-il)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 N<sup>2</sup>-(R)-indan-1-il-N<sup>6</sup>-piridin-3-ilmetil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2,6-diamina,  
 65 [2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopropansulfónico,  
 N-[2-((R)-indan-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida,

[2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il]-amida del ácido ciclopantanocarboxílico, 1-(2-cicloheptilamino-4H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)-3-isopropil-urea, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 15. El compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para uso como un medicamento.
- 10 16. Un compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para el uso en la prevención o tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, esquizofrenia, trastornos del pánico, agorafobia, fobia social, trastornos obsesivos-convulsivos, trastornos de estrés post-traumático, dolor, trastornos de la memoria, demencia, trastornos de comportamientos de la alimentación, disfunción sexual, trastornos del sueño, abstinencia de abuso de fármacos, trastornos motores, enfermedad de Parkinson, trastornos psiquiátricos o trastornos gastrointestinales.