

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 396 256**

(51) Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/536 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2007 E 07852420 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2012 EP 2066662**

(54) Título: **Inhibidores de serina hidrolasa**

(30) Prioridad:

21.09.2006 US 846545 P

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

20.02.2013

(73) Titular/es:

KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
5, Kanda Surugadai 2-chome Chiyoda-ku
Tokyo 101-8311, JP

(72) Inventor/es:

SHREDER, KEVIN;
HU, YI;
FRASER, ALLISTER;
KOHNO, YASUSHI;
KOJIMA, AKIHIKO y
ISHIYAMA, JUNICHI

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 396 256 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

Inhibidores de serina hidrolasa.

- 5 Se proporcionan compuestos, composiciones y compuestos para su uso en métodos para tratar, prevenir o aliviar enfermedades mediadas por serina hidrolasa, incluyendo, pero sin limitación, enfermedades mediadas por elastasa de neutrófilos. Los compuestos proporcionados en el presente documento son benzoxazinonas que son inhibidores de serina hidrolasa.
- 10 Las serina hidrolasas representan una de las familias más grandes y más diversas de enzimas en eucariotas superiores, que comprenden numerosas serina proteasas, lipasas, estearasas y amidasas. La elastasa de neutrófilos humanos es un tipo de serina hidrolasa liberada de los gránulos de neutrófilos, que aparecen en los casos de infecciones o enfermedades inflamatorias. La elastasa de neutrófilos es una enzima que hidroliza proteínas tales como elastina, colágeno, proteoglucano, fibronectina y otras que constituyen el intersticio de tejidos conectivos intravitales tales como pulmón, cartílago, pared vascular y piel. Además, se ha clarificado que la elastasa de neutrófilos actúa también en otras proteínas o células.
- 15

En el cuerpo vivo, las serina hidrolasas, tales como elastasa de neutrófilos, mantienen la homeostasis del cuerpo vivo mientras que las actividades del mismo se controlan por proteínas inhibidoras endógenas tales como inhibidor de α_1 -proteasa, inhibidor de proteasa de leucocitos secretores y α_2 -macroglobulina. Sin embargo, cuando se pierde un equilibrio entre elastasa de neutrófilos y los inhibidores exógenos por la liberación excesiva de elastasa de neutrófilos en el sitio de inflamación o por la reducción en el nivel inhibidor, no se puede mantener el control de las actividades de las elastasas de neutrófilos, por lo que los tejidos se dañan.

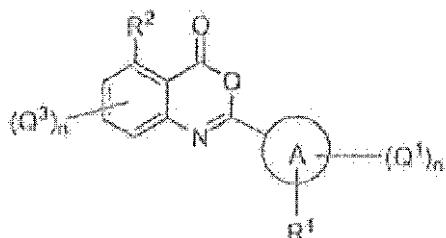
- 20
- 25 Las enfermedades en las que la serina hidrolasa, incluyendo elastasa de neutrófilos, pueden participar son, por ejemplo, enfisema pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), neumonía intersticial idiopática (IIP), fibrosis pulmonar quística, neumonía intersticial crónica, bronquitis crónica, infección sinopulmonar crónica, panbronquiolitis difusa, bronquiectasis, asma, pancreatitis, nefritis, insuficiencia hepática, artritis reumatoide crónica, escleroma de las articulaciones, osteoartritis, psoriasis, periodontitis, aterosclerosis, rechazo contra trasplante de órganos, amniorrexis prematura, dermatosis ampollosa, choque, sepsis, lupus eritematoso sistémico (SLE), enfermedad de Crohn, coagulación intracapilar diseminada (DIC), lesión tisular después de reperfusión por isquemia, formación de tejido cicatricial de la córnea, mielitis y otras.
- 30

- 35 Por lo tanto, existe la necesidad de inhibidores de serina hidrolasa eficaces como agentes terapéuticos para tratamiento de enfermedades mediadas por serina hidrolasa.

Mitsuhashi *et al.*, British Journal of Pharmacology (1999) 126, 1147-1152. Informe sobre las actividades farmacológicas de un inhibidor de elastasas de neutrófilos humanos.

- 40 Se proporcionan en el presente documento compuestos que son inhibidores de serina hidrolasa, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y métodos de uso de los mismos. En una realización, los compuestos son elastasa de neutrófilos, incluyendo inhibidores de elastasa de neutrófilos humanos. Los compuestos son benzoxazinonas y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En ciertas realizaciones, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en el presente documento son de Fórmula I:

45



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que las variables se seleccionan de modo que los compuestos resultantes muestren actividad como inhibidores de elastasa.

- 50 Se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar, prevenir o aliviar uno o más síntomas de enfermedades mediadas por serina hidrolasa administrando los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento. En ciertas realizaciones, la serina hidrolasa es una elastasa de neutrófilos, tal como elastasa de neutrófilos humanos.
- 55

En ciertas realizaciones, se proporcionan en el presente documento compuestos para su uso en métodos para inhibir una acción de una serina hidrolasa, incluyendo pero sin limitación elastasa de neutrófilos, administrando

compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento. En otras realizaciones, se proporcionan en el presente documento compuestos para su uso en métodos para tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas de enfermedades o afecciones incluyendo, pero sin limitación afecciones asociadas con enfisema pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, neumonía intersticial idiopática, fibrosis pulmonar quística, neumonía intersticial crónica, bronquitis crónica, infección sinopulmonar crónica, panbronquiolitis difusa, bronquiectasis, asma, pancreatitis, nefritis, insuficiencia hepática, artritis reumatoide crónica, escleroma de las articulaciones, osteoartritis, psoriasis, periodontitis, aterosclerosis, rechazo contra trasplante de órganos, amniorrexis prematura, dermatosis ampollosa, choque, sepsis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, coagulación intracapilar diseminada, lesión tisular después de reperfusión isquémica, formación de tejido cicatricial de la córnea y mielitis administrando compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento.

Definiciones

- 15 A no ser que se defina de otro modo, todos los términos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende habitualmente por un experto habitual en la materia. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones se incorporan por referencia en su totalidad. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término en el presente documento, prevalecen los de la presente sección a no ser que se indique de otro modo.
- 20 Como se usa en el presente documento "sujeto" es un animal, tal como un mamífero, incluyendo ser humano, tal como un paciente.
- 25 Las expresiones "enfermedad mediada por serina hidrolasa" o "afección mediada por serina hidrolasa", como se usa en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otra afección o estado deletéreo en el que se sabe que una serina hidrolasa, incluyendo elastasa de neutrófilos o proteinasa-3 desempeña un papel. Las enfermedades o afecciones ejemplares incluyen, sin limitación, enfisema pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, neumonía intersticial idiopática, fibrosis pulmonar quística, neumonía intersticial crónica, bronquitis crónica, infección sinopulmonar crónica, panbronquiolitis difusa, bronquiectasis, asma, pancreatitis, nefritis, insuficiencia hepática, artritis reumatoide crónica, escleroma de las articulaciones, osteoartritis, psoriasis, periodontitis, aterosclerosis, rechazo contra trasplante de órganos, amniorrexis prematura, dermatosis ampollosa, choque, sepsis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, coagulación intracapilar diseminada, lesión tisular después de reperfusión isquémica, formación de tejido cicatricial de la córnea y mielitis.
- 30 Como se usa en el presente documento, la actividad biológica se refiere a las actividades *in vivo* de un compuesto o respuestas fisiológicas que resultan tras la administración *in vivo* de un compuesto, composición u otra mezcla. La actividad biológica, por lo tanto, abarca efectos terapéuticos y comportamiento farmacocinético de tales compuestos, composiciones y mezclas. Pueden observarse actividades biológicas en sistemas *in vitro* diseñados para ensayar con respecto a tales actividades.
- 35 Como se usa en el presente documento, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de amina, tales como, pero sin limitación, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, amoniaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, N-metilglucamina, procaína, N-bencifenetilamina, 1-para-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetilbencimidazol, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina y tris(hidroximetil)aminometano; sales de metales alcalinos, tales como, pero sin limitación, litio, potasio y sodio; sales de metales alcalinotérreos, tales como, pero sin limitación, bario, calcio y magnesio; sales de metales de transición, tales como, pero sin limitación, cinc; y sales inorgánicas, tales como, pero sin limitación, hidrogenofosfato sódico y fosfato disódico; y también incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales, tales como, pero sin limitación, clorhidratos y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como, pero sin limitación, acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos, mesilatos y fumaratos.
- 40 Como se usa en el presente documento, el tratamiento significa cualquier manera en la que uno o más de los síntomas de una enfermedad o trastorno se alivian o se alteran de forma beneficiosa de otro modo. El tratamiento también abarca cualquier uso farmacéutico de las composiciones en el presente documento, tales como uso para tratar una enfermedad respiratoria.
- 45 Como se usa en el presente documento, alivio de los síntomas de un trastorno particular por administración de un compuesto o composición farmacéutica particular se refiere a cualquier reducción, bien permanente o bien temporal, duradera o transitoria que pueda atribuirse o asociarse a la administración del compuesto o composición.
- 50 Como se usa en el presente documento, y a no ser que se indique de otro modo, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" abarcan la prevención de la recurrencia del trastorno o enfermedad específico en un paciente que ya ha padecido el trastorno o enfermedad y/o alargar el tiempo que un paciente que ha padecido la enfermedad o trastorno permanece en remisión. Los términos abarcan modular el umbral, desarrollo y/o duración del trastorno o enfermedad, o cambiar el modo en que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.
- 55
- 60
- 65

Como se usa en el presente documento, la Cl_{50} se refiere a una cantidad, concentración, o dosificación de un compuesto de ensayo particular que alcanza una inhibición del 50 % de una respuesta máxima en un ensayo que mide dicha respuesta.

- 5 Debe entenderse que los compuestos que se proporcionan en este documento pueden contener centros quirales. Dichos centros quirales pueden ser de la configuración (R) o (S), o pueden ser una mezcla de los mismos. Por lo tanto, los compuestos que se proporcionan en este documento pueden ser enantioméricamente puros, o ser mezclas estereoisoméricas o diastereoméricas. Como tales, un experto en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para los compuestos que sufren epimerización *in vivo*, a la administración del compuesto en su forma (S).

Como se usa en este documento, la nomenclatura alquilo, alcoxi, carbonilo, etc., se usa como se entiende generalmente por los expertos en la técnica.

- 15 Como se usa en este documento, las cadenas de carbono alquilo, alquenilo y alquinilo, si no se especifica, contienen desde 1 a 20 carbonos, o de 1 a 16 carbonos, y son lineales o ramificadas. Las cadenas de carbono alquenilo son de 2 a 20 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen de 1 a 8 dobles enlaces, y las cadenas de carbono alquinilo de 2 a 16 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen de 1 a 5 dobles enlaces. Las cadenas de carbono alquinilo de 2 a 20 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen de 1 a 8 triples enlaces, y las cadenas de carbono alquinilo de 2 a 16 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen de 1 a 5 triples enlaces. Los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ejemplares en este documento incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, isohexilo, eteno, propeno, buteno, penteno, acetileno y hexino. Como se usa en este documento, alquilo inferior, alquenilo inferior y alquinilo inferior se refieren a cadenas de carbono que tienen de aproximadamente 1 o aproximadamente 2 carbonos hasta aproximadamente 6 carbonos.
- 20 25 Como se usa este documento, "alqu(en)(in)ilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un doble enlace y al menos un triple enlace.

Como se usa en este documento, "heteroalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico, en ciertas realizaciones, lineal o ramificado, alifático, insertado en la cadena hidrocarburo, uno o más átomos de oxígeno, azufre, incluyendo los grupos $\text{S}=\text{O}$ y $\text{S}=\text{O}2$, o átomos de nitrógeno sustituidos o no sustituidos, incluyendo los grupos NR y N^+RR , en los que el o los sustituyente de nitrógeno son alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o COR', donde R' es alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, OY o -NYY', donde cada uno de Y y Y' es independientemente, hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclico, teniendo en una realizando de 1 a aproximadamente 20 átomos, teniendo en otra realización de 1 a 12 átomos en la cadena.

35 Como se usa en este documento, "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos mono- o multicíclico, saturado, en ciertas realizaciones, de 3 a 10 átomos de carbono, en otras realizaciones de 3 a 6 átomos de carbono; cicloalquenilo y cicloalquinilo se refieren a sistemas de anillos mono- o multicíclicos que incluyen, respectivamente, al menos un doble enlace y al menos un triple enlace. Los grupos cicloalquenilo y cicloalquinilo pueden contener, en ciertas realizaciones, de 3 a 10 átomos de carbono, con grupos cicloalquenilo, en otras realizaciones, que contienen de 4 a 7 átomos de carbono y grupos cicloalquinilo, en otras realizaciones, que contienen de 8 a 10 átomos de carbono. Los sistemas de anillos de los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo pueden estar compuestos de un anillo o dos o más anillos que pueden estar unidos entre sí de manera condensada, puenteada o espiroconectados. "Cicloalqu(en)(in)ilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene al menos un doble enlace y al menos un triple enlace.

40 45 Como se usa en este documento, "alquilo sustituido", "alquenilo sustituido", "alquinilo sustituido", "cicloalquilo sustituido", "cicloalquenilo sustituido" y "cicloalquinilo sustituido" se refieren a grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo, respectivamente, que están sustituidos con uno o más sustituyentes, en ciertas realizaciones, de uno a tres o cuatro sustituyentes, donde los sustituyentes son como se definen en este documento, en general, seleccionados entre Q¹.

55 Como se usa en este documento, "arilo" se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o multicíclicos que contienen de 6 a 19 átomos de carbono. Los grupos arilo incluyen, pero sin limitación, grupos tales como fluorenilo, fluorenilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, naftilo y naftilo sustituido, donde los sustituyentes, cuando están presentes, son uno o más sustituyentes como se define en este documento, generalmente seleccionados entre Q¹.

60 65 Como se usa en este documento, "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclico o multicíclico, en ciertas realizaciones, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 miembros donde uno o más, en una realización, de 1 a 3 de los átomos en el sistema de anillos es un heteroátomo, es decir, un elemento diferente de carbono, que incluye, pero sin limitación, nitrógeno, oxígeno o azufre. El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente condensado a un anillo benceno. Los grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, furilo, imidazolilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, N-metilpirrolilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

Como se usa en este documento, un grupo "heteroarilo" es un grupo heteroarilo que está cargado positivamente en

uno o más de los heteroátomos.

- Como se usa en este documento, "heterociclico" se refiere a un sistema de anillos monocíclico o multicíclico, en una realización, de 3 a 10 miembros, en otra realización, de 4 a 7 miembros, en otra realización más de 5 a 6 miembros, donde uno o más, en ciertas realizaciones, de 1 a 3 de los átomos en el sistema de anillo es un heteroátomo, es decir, un elemento diferente de carbono, que incluye, pero sin limitación, nitrógeno, oxígeno o azufre. En realizaciones en las que el o los heteroátomo son nitrógeno, el nitrógeno está opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterociclico, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, acilo, guanidino, o el nitrógeno puede estar cuaternizado para formar un grupo amonio, donde los sustituyentes se seleccionan como se ha indicado anteriormente.

- Como se usa en este documento, "arilo sustituido", "heteroarilo sustituido" y "heterociclico sustituido" se refieren a grupos arilo, heteroarilo y heterociclico, respectivamente, que están sustituidos con uno o más sustituyentes, en ciertas realizaciones de uno a tres o cuatro sustituyentes, donde los sustituyentes son como se definen en este documento, en general, seleccionados entre Q¹.

- Como se usa en este documento, "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del alquilo está sustituido por un grupo arilo.
- Como se usa en este documento, "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del alquilo está sustituido con un grupo heteroarilo.

- Como se usa en este documento, "halo", "halógeno" o "haluro" se refieren a F, Cl, Br o I.
- Como se usa en este documento, los grupos pseudohaluros o pseudohalo son grupos que se comportan sustancialmente de manera semejante a los haluros. Dichos compuestos pueden usarse de la misma manera y tratarse de la misma forma que los haluros. Los pseudohaluros incluyen, pero sin limitación, ciano, tiocianato, selenocianato, trifluorometoxi y azida.
- Como se usa en este documento, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están sustituidos con halógeno. Dichos grupos incluyen, pero sin limitación, clorometilo, trifluorometilo y 1 cloro 2 fluoroetilo.

- Como se usa en este documento, "haloalcoxi" se refiere a RO, en el que R es un grupo haloalquilo.
- Como se usa en este documento, "carboxi" se refiere a un radical divalente, -C(O)O-.
- Como se usa en este documento, "aminocarbonilo" se refiere a C(O)NH₂.
- Como se usa en este documento, "alquilaminocarbonilo" se refiere a C(O)NHR, en la que R es alquilo, incluyendo alquilo inferior. Como se usa en este documento, "dialquilaminocarbonilo" se refiere a C(O)NR'R, en la que R' y R son, independientemente alquilo, incluyendo alquilo inferior; "carboxamida" se refiere a grupos de la fórmula -NR'COR en la que R' y R son independientemente alquilo, incluyendo alquilo inferior.

- Como se usa en este documento, "arilalquilaminocarbonilo" se refiere a -C(O)NRR' en la que uno de R y R' es arilo, incluyendo arilo inferior, tal como fenilo, y el otro de R y R' es alquilo, incluyendo alquilo inferior.
- Como se usa en este documento, "arilaminocarbonilo" se refiere a -C(O)NHR en la que R es arilo, incluyendo arilo inferior, tal como fenilo.

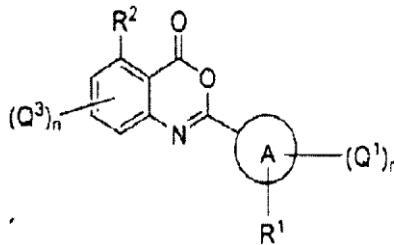
- Como se usa en este documento, "hidroxi carbonilo" se refiere a COOH.
- Como se usa en este documento, "alcoxicarbonilo" se refiere a C(O)OR, en la que R es alquilo, incluyendo alquilo inferior.
- Como se usa en este documento, "ariloxicarbonilo" se refiere a -C(O)OR, en la que R es arilo, incluyendo arilo inferior, tal como fenilo.
- Como se usa en este documento, "alcoxi" y "alquistio" se refieren a RO y RS, en la que R es alquilo, incluyendo alquilo inferior.
- Como se usa en este documento, "ariloxi" y "ariltio" se refieren a RO- y RS-, en la que R es arilo, incluyendo alquilo inferior, tal como fenilo.
- Cuando el número de cualquier sustituyente no se especifica (por ejemplo, "haloalquilo"), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, "haloalquilo" puede incluir uno o más del mismo o diferente halógenos.

Como otro ejemplo, "alcoxifenilo C₁₋₃" puede incluir uno o más del mismo o diferentes grupos alcoxi que contienen uno, dos o tres carbonos.

5 Como se usa en este documento, las abreviaturas para algunos de los grupos protectores, aminoácidos y otros compuestos, son, a menos que se indique otra cosa, de acuerdo con su uso común, abreviaturas reconocidas o de la IUPAC-IUB Comisión sobre Nomenclatura Bioquímica (véase, (1972) Biochem. 11: 942-944).

Compuestos

10 En ciertas realizaciones, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en este documento son de la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

15 en la que A es un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5-10 miembros conectado al núcleo benzoxazina por un átomo de carbono del anillo heterocíclico o heteroarilo;

R² es halo, pseudohalo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, NR^aR^b, -OR^c, -C(O)R^c o -S (O)_mR^c;

20 cada uno de R^a, R^b y R^c se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterocíclico y heteroarilo;

R¹ es hidrógeno, halo, alquilo, -OR³, -SR³; -NO₂ o NR⁴R⁵;

25 cada R³ se selecciona independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heterocíclico y heteroarilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan como se indica a continuación:

30 i) cada uno de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterocíclico y heteroarilo, con la condición de que al menos uno de R⁴ o R⁵ no sea hidrógeno; ó

ii) R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno en el que están sustituidos forman un anillo heterocíclico o heteroarilo sustituido o no sustituido de 5-10 miembros; donde los sustituyentes, cuando están presentes, se seleccionan entre uno o más Q¹;

m es 0-2;

cada n es independientemente 0 a 6;

40 R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre Q¹, donde Q¹ es halo, pseudohalo, hidroxi, oxo, tia, nitrito, nitro, formilo, mercapto, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonilalquilo, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alquenilo que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquinilo que contiene de 1 a 2 triples enlaces, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocíclico, heterocyclalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, alquildiarilsililo, triarilsililo, alquilideno, arilalklideno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterocyclcarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, ariloxicarbonilo, ariloxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilalkilaminocarbonilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterocyclloxi, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, aralcoxicarboniloxi, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino, isotioureido, ureido, N-alquilureido, N-arilureido, N'-alquilureido, N,N'-dialquilureido, N'-alquil-N'-arilureido, N',N'-diarilureido, N'-arilureido, N,N'-dialquilureido, N-alquil-N'-arilureido, N-aril-N'-alquilureido, N, N' -diarilureido, N,N',N'-trialquilureido, N,N'-dialquil-N'-arilureido, N-alquil-N',N'-ciarilureido, N-aril-N',N'-dialquilureido, N,N'-diaril-N'-alquilureido, N,N',N'-triarilureido, amidino, alquilamidino, arilamidino, aminotiocarbonilo, alquilarainotiocarbonilo,

55

arilaminotiocarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, diarilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, haloalquilamino, arilamino, diarilamino, alquilarilamino, alquilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, aralcoxycarbonilamino, arilearbornilamino, arilcarbonilammoalquilo, ariloxicarbonilaminoalquilo, alquinoxicarbonilaminoalquilo, ariloxiarilearbornilamino, 5 ariloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterocicllsulfonilamino, heteroariltio, azido, -N¹R⁵¹R⁵²R⁵³, P(R⁵⁰)₂, P(=O)(R⁵⁰)₂, OP(=O)(R⁵⁰)₂, -NR⁶⁰C(=O)R⁶³, dialquifosfonilo, alquilarilfosfonilo, diarilfosfonilo, hidroxifosfonilo, alquitio, ariltio, perfluoroalquiltio, hidroxicarbonilalquiltio, tiociano, 10 isotiociano, alquilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, hidroxisulfoniloxi, alcoxisulfoniloxi, aminosulfoniloxi, alquilaminosulfoniloxi, dialquilaminosulfoniloxi, arilaminosulfoniloxi, diarilaminosulfoniloxi, alquilarilaminosulfoniloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulforillo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo o alquilarilaminosulfonilo; o dos grupos Q¹, que sustituyen átomos en una disposición 1,2 ó 1,3, juntos forman alquilendioxi (es decir, -O-(CH₂)_y-O-), tioalquilenoxi (es decir, -S-(CH₂)_y-O-) o alquilenditioxi (es decir, -S-(CH₂)_y-S-), donde y es 1 ó 2; o dos grupos Q¹, que sustituyen el mismo átomo, juntos forman alquileno; y 15 cada Q¹ está independientemente no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de Q²;

cada Q² es independientemente halo, pseudohalo, hidroxi, oxo, tia, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonilalquilo, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alquenilo que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquinilo que contiene de 1 a 2 triples enlaces, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclico, heterocicllalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, alquildiarilsililo, triarilsililo, alquildeneno, arilalquildeneno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterocicllcarbonilo, alcoxycarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, ariloxicarbonilo, ariloxicarbonilalquilo, 20 aralcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alcoxi, arloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociclioxi, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, 25 alquinilalcoxicarbonilo, guanidino, isotioureido, ureido, N-alquilureido, N-arilureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, N'-alquil-N'-arilureido, N',N'-diarilureido, N'-arilureido, N,N'-dialquilureido, N-alquil-N'-arilureido, N-aril-N'-alquilureido, N,N'-diarilureido, N,N',N'-trialquilureido, N,N'-dialquil-N'-arilureido, N-alquil-N',N'-diarilureido, N-aril-N',N'-dialquilureido, N,N'-diaril-N'-alquilureido, N,N',N'-triarilureido, amidino, alquilamidino, arilamidino, aminotiocarbonilo, 30 alquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo, diarilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo, alquilarilamino, arilamino, diarilamino, alquilarilamino, alquilarilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo, arilcarbonilamino, arilcoxicarbonilamino, arilearbornilamino, arilcarbonilaminoalquilo, ariloxicarbonilaminoalquilo, ariloxicarilcarbonilamino, ariloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterocicllsulfonilamino, heteroariltio, azido, -N¹R⁵¹R⁵²R⁵³, P(R⁵⁰)₂, P(=O)(R⁵⁰)₂, OP(=O)(R⁵⁰)₂, -NR⁶⁰C(=O)R⁶³, 35 dialquifosfonilo, alquilarilfosfonilo, diarilfosfonilo, hidroxifosfonilo, alquitio, ariltio, perfluoroalquiltio, hidroxicarbonilalquiltio, tiociano, isotiociano, alquilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, alquilarilaminosulfoniloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alquilarilaminosulfonilo, dialquilarilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo o alquilarilaminosulfonilo; o dos grupos Q², que sustituyen átomos en una disposición 1,2 ó 1,3, juntos forman alquilendioxi (es decir, -O-(CH₂)_y-O-), tioalquilenoxi (es decir, -S-(CH₂)_y-O-) o alquilenditioxi (es decir, -S-(CH₂)_y-S-), donde y es 1 ó 2; o dos grupos Q², que sustituyen el mismo átomo, juntos forman alquileno; 40 45

cada Q³ se selecciona independientemente entre halo, pseudohalo, hidroxi, oxo, tia, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonilalquilo, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alquenilo que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquinilo que contiene de 1 a 2 triples enlaces, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclico, heterocicllalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, alquildiarilsililo, triarilsililo, alquildeneno, arilalquildeneno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterocicllcarbonilo, alcoxycarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, ariloxicarbonilo, ariloxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alcoxi, arloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociclioxi, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, 50 55 60 65

alquilarilamino, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, aralcoxicarbonilamino, arilearbonilamino, arilcarbonilaminoalquilo, ariloxicarbonilaminoalquilo, alquinoxicarbonilaminoalquilo, ariloxiarilearbonilamino, ariloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, heteroariltio, azido, $-N^+R^{51}R^{52}R^{53}$, $P(R^{50})_2$, $P(=O)(R^{50})_2$, $OP(=O)(R^{50})_2$, $-NR^{60}C(=O)R^{63}$, dialquifosfonilo, 5 alquilarilfosfonilo, diarilfosfonilo, hidroxifosfonilo, alquilitio, ariltio, perfluoroalquiltio, hidroxicarbonilalquiltio, tiociano, isotiociano, alquilsulfiniloxi, alquilsulfoniloxi, arilsulfiniloxi, arilsulfoniloxi, hidroxisulfoniloxi, alcoxisulfoniloxi, aminosulfoniloxi, alquilaminosulfoniloxi, dialquilaminosulfoniloxi, arilaminosulfoniloxi, dialrilaminosulfoniloxi, alquilarilaminosulfoniloxi, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, dialrilaminosulfonilo o 10 alquilarilaminosulfonilo; o dos grupos Q^1 , que sustituyen átomos en una disposición 1,2 ó 1,3, juntos forman alquilendioxi (es decir, $-O-(CH_2)_y-O-$), tioalquilenoxi (es decir, $-S-(CH_2)_y-O-$) o alquilenditoxi (es decir, $-S-(CH_2)_y-S-$), donde y es 1 ó 2; o dos grupos Q^3 , que sustituyen el mismo átomo, juntos forman alquieno; y 15 cada Q^3 está independientemente no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de Q^2 ;

R^{50} es hidroxi, alcoxi, aralcoxi, alquilo, heteroarilo, heterociclico, arilo o $-NR^{70}R^{71}$, donde cada uno de R^{70} y R^{71} es independientemente hidrógeno, alquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo o heterociclico, o R^{70} y R^{71} forman juntos alquieno, azaalquieno, oxaalquieno o tiaalquieno; 20

cada uno de R^{51} , R^{52} y R^{53} es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclico o heterocicliclalquilo;

R^{60} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclico o heterocicliclalquilo; y 25

R^{63} es alcoxi, aralcoxi, alquilo, heteroarilo, heterociclico, arilo o $-NR^{70}R^{71}$.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la fórmula I se seleccionan con la condición de que cuando A sea 3-piridinilo y R^2 sea halo o metilo, entonces R^1 no sea 2-fenoxi. En una realización, los compuestos de la fórmula I se 30 seleccionan con la condición de que cuando A sea 3-piridinilo y R^2 sea halo o alcoxi, entonces R^1 no sea 2-fenoxi. En una realización, los compuestos de la fórmula I se seleccionan con la condición de que cuando A sea 3-piridinilo y R^2 sea halo o alcoxi, entonces R^1 no sea 2-ariloxi. En una realización, los compuestos de la fórmula I se seleccionan con la condición de que cuando A sea piridinilo y R^2 sea halo o alcoxi, entonces R^1 no sea 2-ariloxi.

35 En una realización, los compuestos de la fórmula I se seleccionan de modo que A sea un anillo heterociclico o heteroarilo de 5-10 miembros conectado al núcleo benzoxazina por un átomo de carbono del anillo heterociclico o heteroarilo;

R^2 es halo, pseudohalo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, NR^aR^b , $-OR^c$, $-C(O)R^c$ o $-S(O)_mR^c$; 40

cada uno de R^a , R^b y R^c se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclico y heteroarilo;

R^1 es alquilo, $-OR^3$, $-SR^3$ o NR^4R^5 ; 45

cada R^3 se selecciona independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclico y heteroarilo;

R^4 y R^5 se seleccionan como se indica a continuación: 50

- i) cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclico y heteroarilo, con la condición de que al menos uno de R^4 o R^5 no sea hidrógeno; ó
- ii) R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno en el que están sustituidos forman un anillo heterociclico o heteroarilo sustituido o no sustituido de 5-10 miembros; donde los sustituyentes, cuando están presentes, se seleccionan entre uno o más Q^1 ;

m es 0-2; y

60 cada n es independientemente de 0 a 6 y las otras variables son como se describen en otra parte en este documento.

En una realización, el anillo A es un anillo heterociclico o heteroarilo de 5-10 ó 5-7 miembros. Los anillos heterociclico y heteroarilo ejemplares incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazinolilo, tetrazolilo, pirazolilo, indolilo,

benzofuranilo, benzotienilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo y otros conocidos por un experto en la técnica. En una realización, el anillo A es un anillo heterocíclico de 5-7 miembros, tal como pirrolidinilo o tetrahidrofurilo. En otra realización, el anillo A es un anillo heteroarilo de 5-7 miembros, tal como piridinilo, tienilo o 5 pirrolilo. En una realización, el anillo A es piridinilo. En una realización, A es 3-piridinilo. En una realización, A es 2-piridinilo. En una realización, A es 4-piridinilo. En otra realización, A es 2-tienilo.

En una realización, R² es halo, alquilo, haloalquilo o alcoxi. En una realización, R² es cloro, flúor, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo o metoxi. En una realización, R² es butilo, propilo, isobutilo o ciclopropilo.

10 En una realización, R¹ es alquilo, tal como metilo. En una realización, R¹ es -OR³ o -NR⁴R⁵.

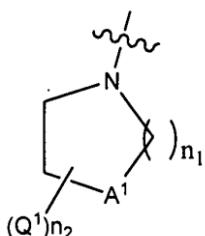
15 En una realización, R³ es alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, haloarilo, alcoxialquilo, alquilarilo o arilsulfonilalquilo. En otra realización, R³ es metilo, etilo, fenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-tolilo, fenilsulfoniletilo, 3,4-metilendioxibencilo o dimetoxiaminoetilo.

En una realización, R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior o alcoxialquilo. En una realización, R⁴ es hidrógeno, metilo o metoxietilo.

20 En una realización, R⁵ es aralquilocarbonilalquilo, dialquilaminoalquilo, heterociclilalquilo, alquilheterocíclico o alcoxialquilo. En una realización, R⁵ es benciloxicarbonilmetilo, dimetilaminoetilo, 4-morfolinoetilo, N-metilpirrolidin-3-ilo o metoxietilo.

25 En una realización, R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno en el que están sustituidos forman un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5 ó 6 miembros. En una realización, R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno en el que están sustituidos forman un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5 miembros. En ciertas realizaciones, el anillo es pirrolilo o pirrolidinilo.

En ciertas realizaciones, R¹ es:

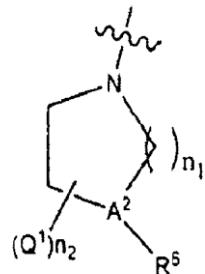


30 en la que A¹ es CR⁶R⁷ o NR⁶; R⁶ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, alcoxialquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, cianoalquilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, aminocarbonilalquilo, dialquilaminoalquilo, aloxicarbonilalquilo, hidroxicarbonilalquilo, heterocicilcarbonilalquilo, hidroxialcoxialquilo, aloxicarbonilaminoalquilo, alquinoxicarbonilaminoalquilo, o imidamidilo; R⁷ es hidrógeno o alquilo; Q¹ es alquilo, aloxicarbonilo, fenilo, dialquilamino, aloxicarbonilo, dialquilaminoalquilo, aralquilo, hidroxicarbonilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxialquilo, hidroxicarbonilalquilo, heterociclico, heterociclilalquilo, -N⁺R⁵¹R⁵²R⁵³, alquilsulfonilalquilcarbonilo, cicloalquilaminoalquilo, halo, di(hidroxialquil)amino, dialquilaminoalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, -SO₃H o alquilsulfonato; n₁ es 1 ó 2; y n₂ es 0-5.

40 En ciertas realizaciones, R⁶ es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, 2-propenilo, 2-propinilo, 3-butinilo, fenilo, ciclopripilmetilo, 2-hidroxietilo, hidroxicarboniletilo, hidroxicarbonilpropilo, etoxicarboniletilo, metoximetilo, etoximetilo, cianoetilo, 3-cianopropilo, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, 4-morfolinoetilo, 2-pirimidinilo, 3-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 2-tiazolilo, 4-fluorofenilmelilo, 4-metoxifenilmelilo, pirrolidin-1-ilmetilo, tetrahidrofunan-2-ilmetilo [sic], 1,3-dioxolan-2-ilmetilo, N-metilpiperidin-4-ilo, etoxicarbonilmelilo, hidroxicarbonilmelilo, morfolin-4-ilcarbonilmelilo, t-butiloxicarbonilaminoetilo, hidroxietoxietilo, aminocarbonilmelilo, 2-propinoloxicarbonilaminoetilo o -C(NH)NH₂.

50 En ciertas realizaciones, Q¹ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, dimetilamino, dietilamino, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dietilaminometilo, hidroxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, fenilmetilo, hidroxicarbonilpropilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxialquilo, 1-imidazolilo, 4-morfolino, morfolin-4-ilmetilo, morfolin-4-iletilo, -N(CH₃)₃⁺, metilsulfonilmetilcarbonilo, cicloalquilaminoalquilo, flúor, di(hidroxietil)amino, dialquilaminoalquilcarbonilo, pirrolidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-iletilo, ciclopripilaminometilo, 2-oxo-piperazin-4-ilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, N-metil-N-(metoxietil)amino, N-metil-piperazin-4-ilcarbonilo, N,N-dimetilaminoetilamino(metil)carbonilo, -SO₃H o -(CH₂)₃SO₃H.

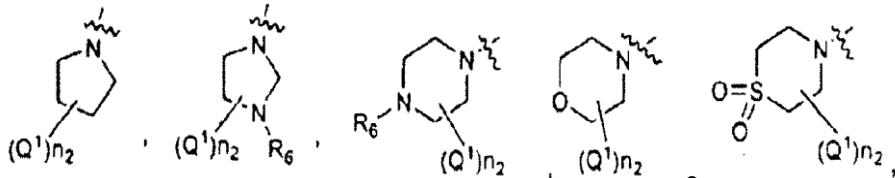
55 En ciertas realizaciones, R¹ es:



en la que A es CH o N; y R⁶, Q¹, n₁ y n₂ son como se describe en otra parte en este documento.

5 En una realización, R⁶ es hidrógeno, metilo, metoximetilo o ciclopropilmetilo; R⁷ es hidrógeno; Q¹ es metilo, dimetilamino, terc-butiloxicarbonilo o metoxicarbonilo; n₁ es 1 ó 2; y n₂ es 1 ó 2.

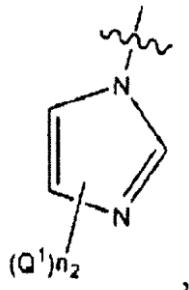
En ciertas realizaciones, R¹ es



10 donde R⁶ es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo o cicloalquilalquilo; Q¹ es alquilo, dialquilamino o alcoxcarbonilo; y n₂ es 0-5.

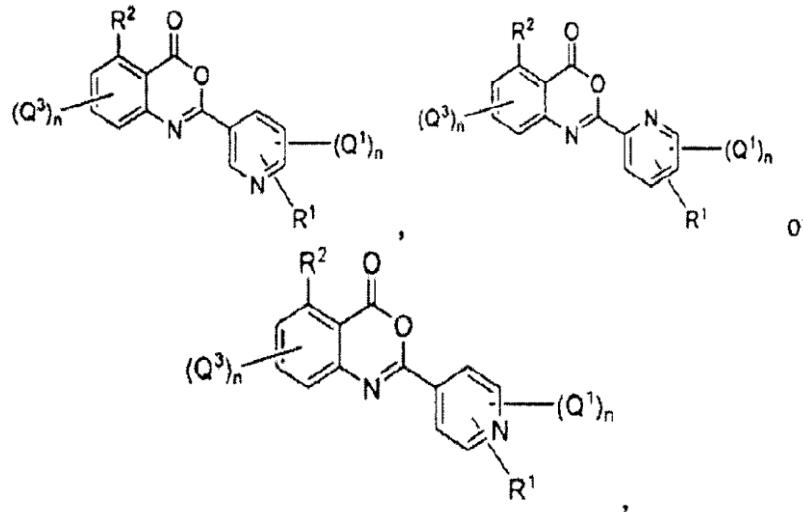
En otra realización, R⁶ es hidrógeno, metilo, metoxietilo o ciclopropilmetilo. En otra realización, n₂ es 1 y Q¹ es metilo, dimetilamino, terc-butiloxicarbonilo o metoxicarbonilo.

15 En ciertas realizaciones, R¹ es



en la que Q¹ es alquilo, dialquilamino o alcoxcarbonilo; y n₂ es 0-3.

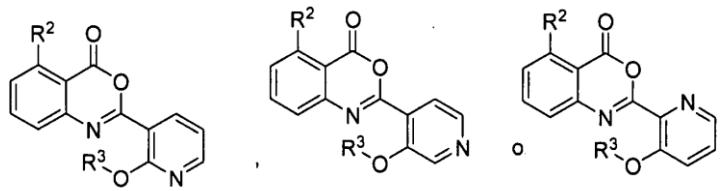
En ciertas realizaciones, el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que las variables son como se definen en otra parte en

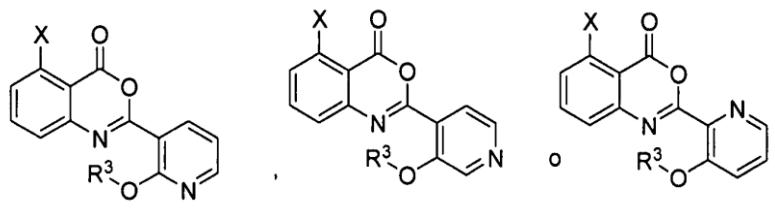
este documento.

En ciertas realizaciones, el compuesto es:



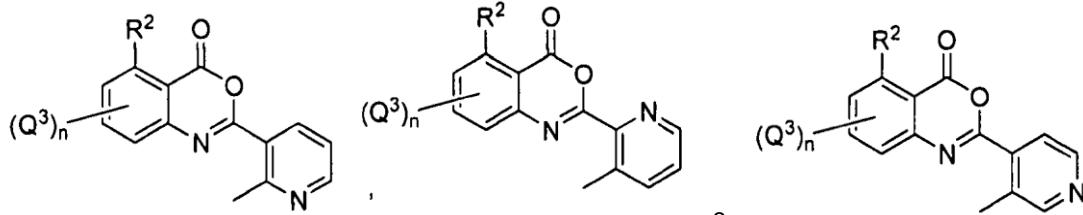
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables son como se definen en otra parte en este documento.

En ciertas realizaciones, el compuesto es:



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es un halógeno y las otras variables son como se definen en otra parte en este documento. En una realización, X es flúor o cloro.

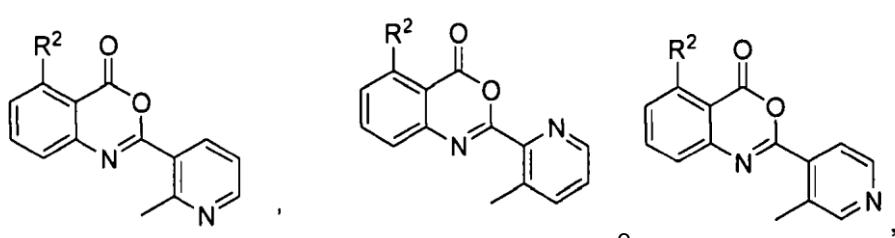
En ciertas realizaciones, el compuesto es:



- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables son como se definen en otra parte en este documento.

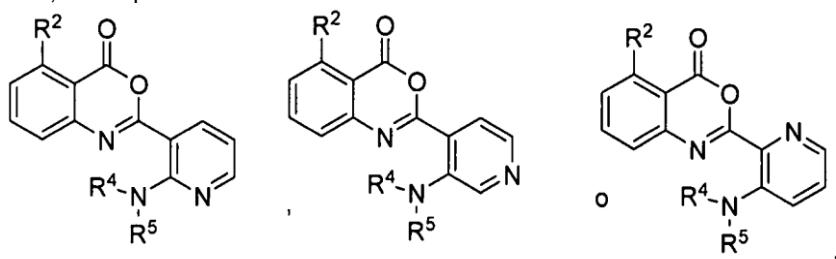
En ciertas realizaciones, el compuesto es:

20



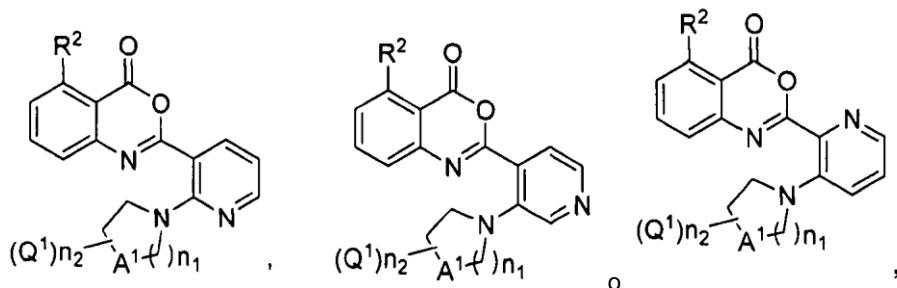
donde R² es alquilo o halo.

En ciertas realizaciones, el compuesto es:



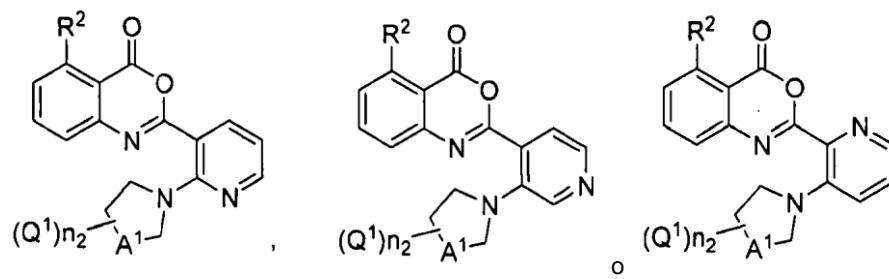
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables son como se definen en otra parte en este documento.

En ciertas realizaciones, el compuesto es:



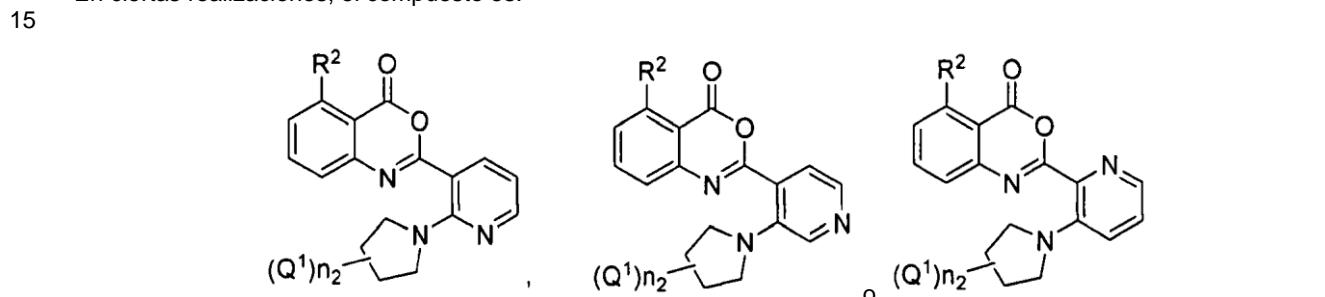
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables son como se definen en otra parte en este documento.

En ciertas realizaciones, el compuesto es:



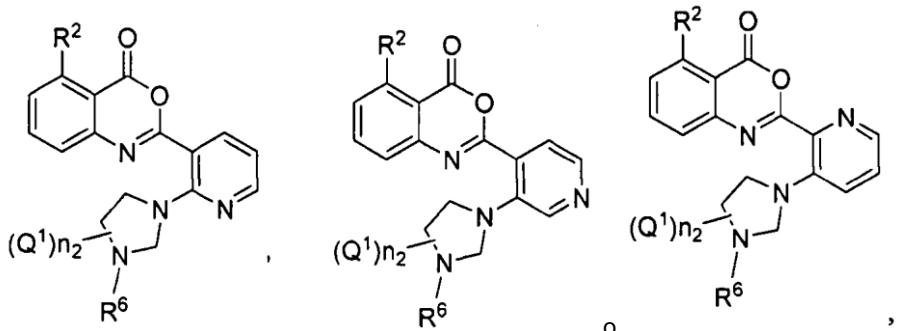
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables son como se definen en otra parte en este documento.

En ciertas realizaciones, el compuesto es:



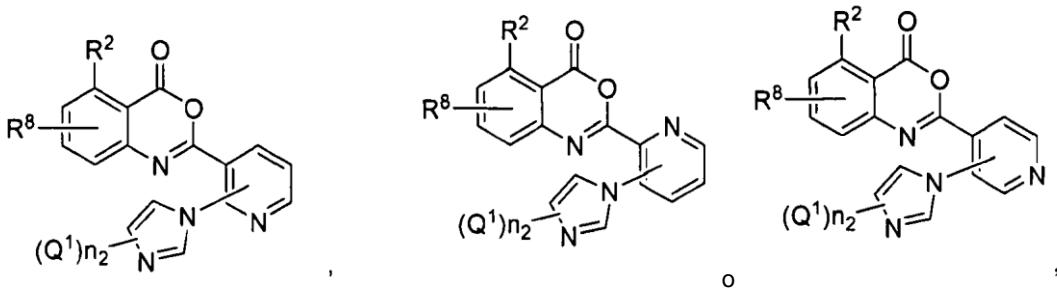
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables son como se definen en otra parte en este documento.

- 20 En ciertas realizaciones, el compuesto es:



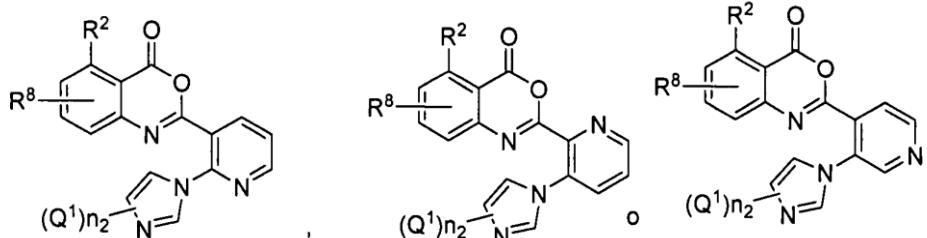
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables son como se definen en otra parte en este documento.

- 25 En ciertas realizaciones, el compuesto es:



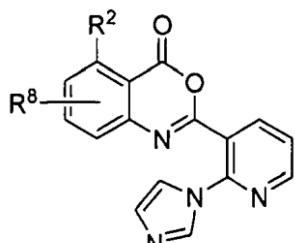
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables son como se definen en otra parte en este documento.

En ciertas realizaciones, el compuesto es:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables son como se definen en otra parte en este documento.

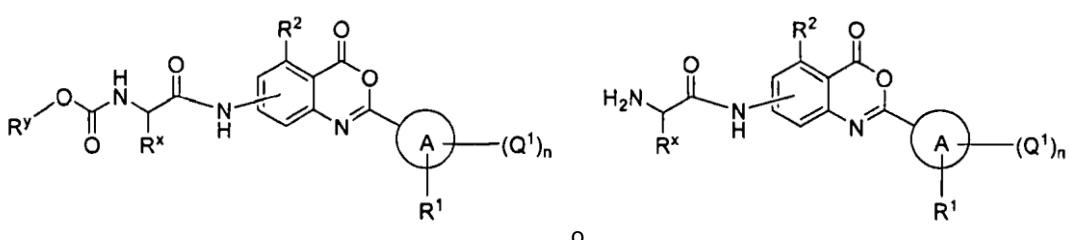
En ciertas realizaciones, el compuesto es:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables son como se definen en otra parte en este documento. En una realización, R² es alquilo, haloalquilo, alcoxi, amino, halo, alquilcarbonilo o alquilsulfenilo. En una realización, R² es metilo, isopropilo, trifluorometilo, metoxi, hidroxi, amino, cloro, acilo o metilsulfenilo. En una realización, R⁸ es alcoxi, pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo.

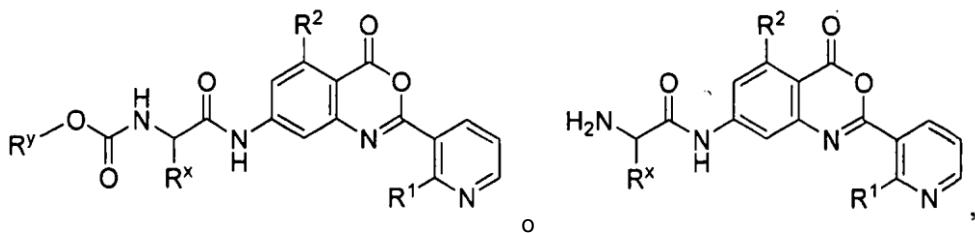
En una realización, el compuesto tiene la fórmula:

20



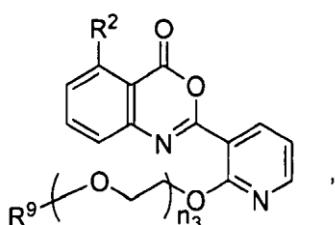
25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^X y R^Y selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclico y heteroarilo; y las otras variables son como se definen en otra parte en este documento. En ciertas realizaciones, cada uno de R^X y R^Y se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo inferior.

En una realización, el compuesto tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables son como se definen en otra parte en este documento.

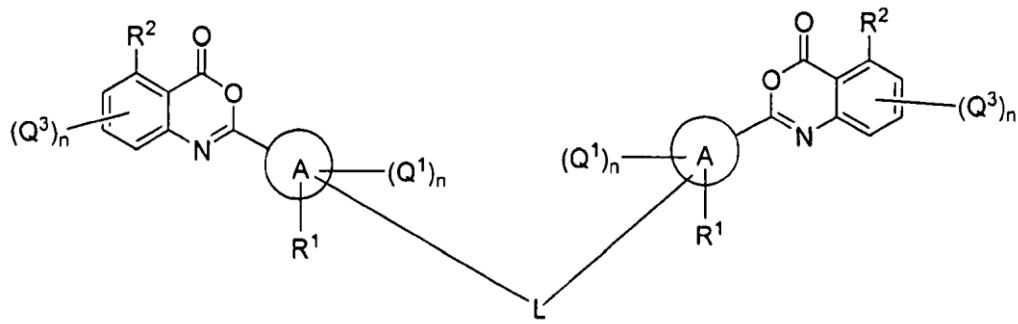
- 5 En una realización, el compuesto tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁹ es hidrógeno o alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclico o heteroarilo no sustituido o sustituido y n₃ es 1-20. En una realización, n₃ es 3 ó 4. En una realización, R⁹ es hidrógeno, metilo, fenilo o 3-carboxipiridin-2-ilo.

10

- En ciertas realizaciones, el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es un enlazador y las otras variables son como se definen en otra parte en este documento.

15

- En ciertas realizaciones, el enlazador se caracteriza por un primer enlace covalente o un grupo químico funcional que conecta un resto de benzoxazinona a un primer extremo del enlazador y un segundo enlace covalente o grupo químico funcional que conecta el segundo extremo del enlazador a un segundo resto de benzoxazinona. La primera y segunda funcionalidad puede o no estar presente independientemente.

20

- El enlazador, L, puede incluir porciones lineales o acíclicas, porciones cíclicas, anillos aromáticos o combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el enlazador puede tener de 1 a 100 átomos la cadena principal diferentes de los átomos de hidrógeno, seleccionados entre C, N, O, S, P y Si. En ciertas realizaciones, el enlazador contiene hasta 50 átomos en la cadena principal que no son hidrógeno, hasta 40, hasta 30, hasta 20, hasta 15, hasta 10, hasta 5, hasta 2 átomos en la cadena principal diferentes de hidrógeno. En ciertas realizaciones, el enlazador es acíclico.

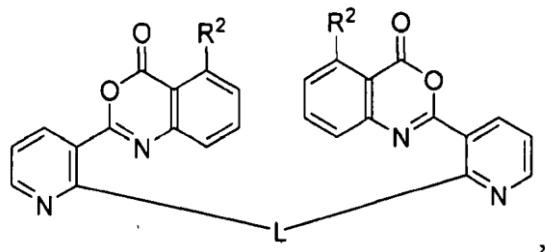
25

- En ciertas realizaciones el enlazador contiene oligómeros de etilenglicol o cadenas alquileno o mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, los dos restos de benzoxazinona están unidos al enlazador a través de una amida, sulfonamida o conexión éter.

30

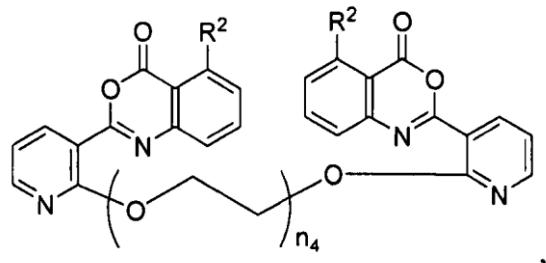
- En otra realización, el enlazador en los conjugados que se proporcionan en este documento contiene una cadena polietilenglicol (PEG). Los PEG para su uso en este documento pueden contener hasta 50 átomos en la cadena principal que no sean hidrógeno. En ciertas realizaciones, el PEG contiene 5, 11, 13, 14, 22 ó 29 átomos en la cadena principal que no son hidrógeno. En ciertas realizaciones, el PEG contiene 5, 11, 13 ó 29 átomos en la cadena principal que no son hidrógeno.

En ciertas realizaciones, el compuesto es:



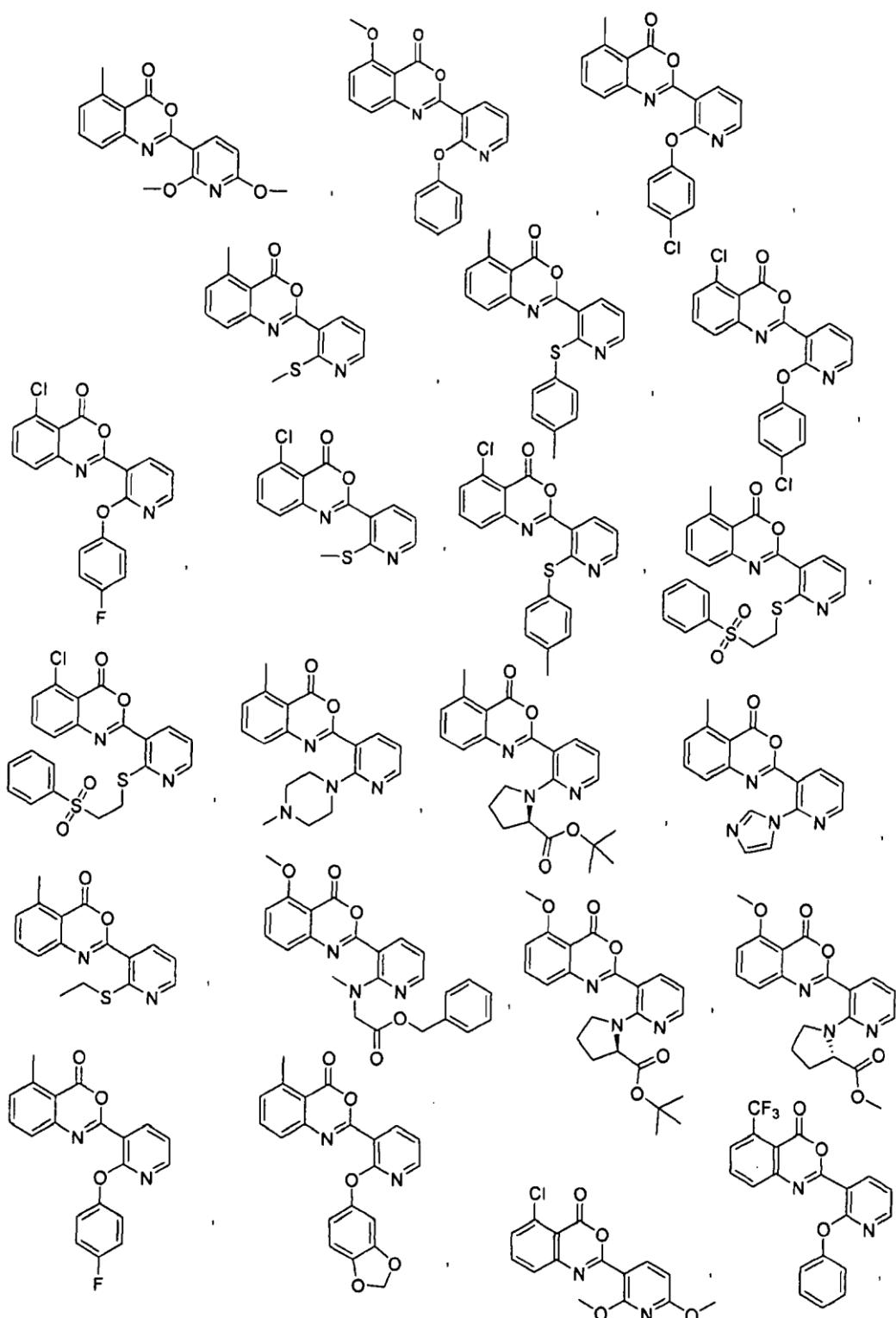
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables son como se definen en otra parte en este documento.

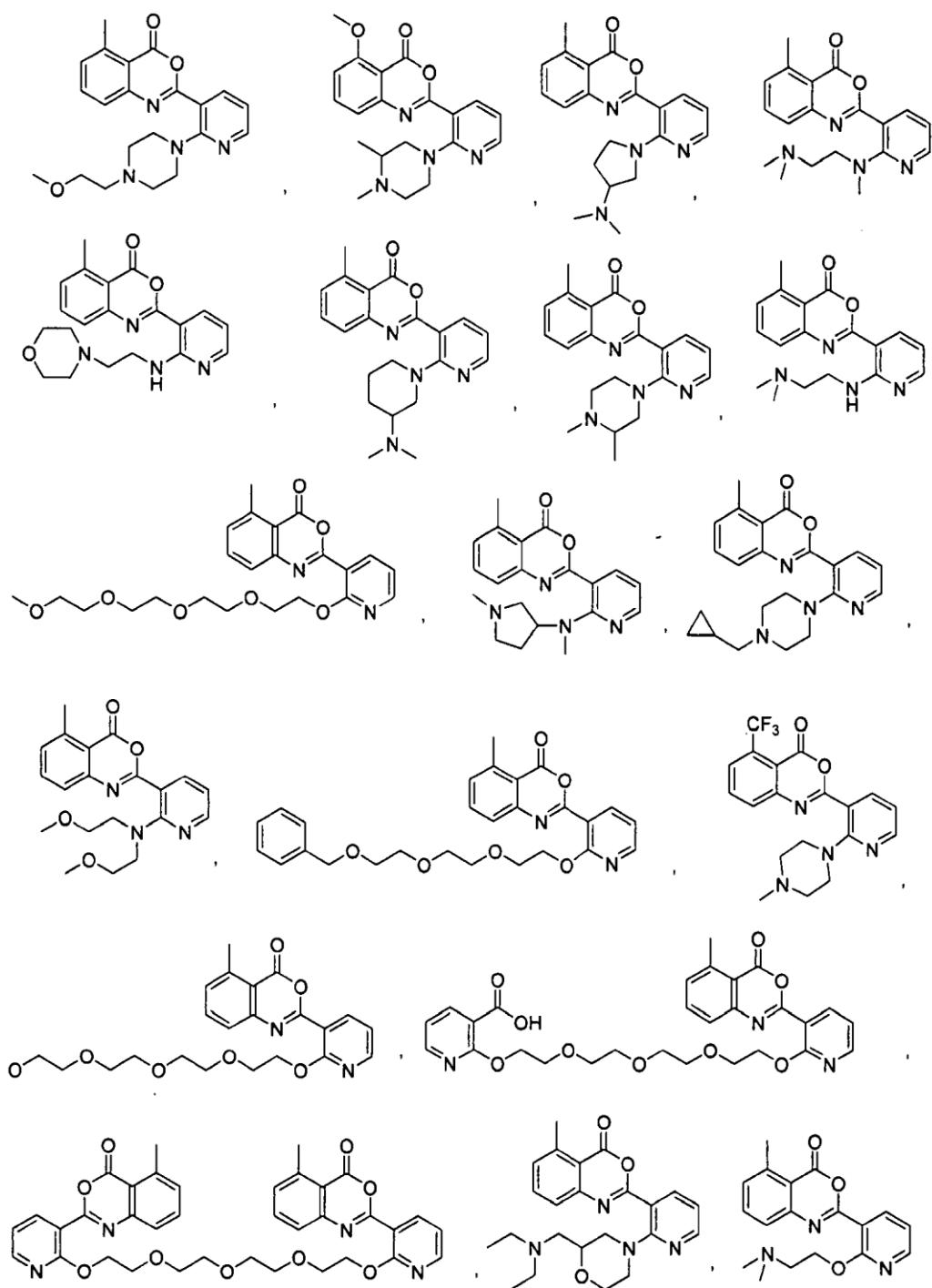
- 5 En ciertas realizaciones, el compuesto es:

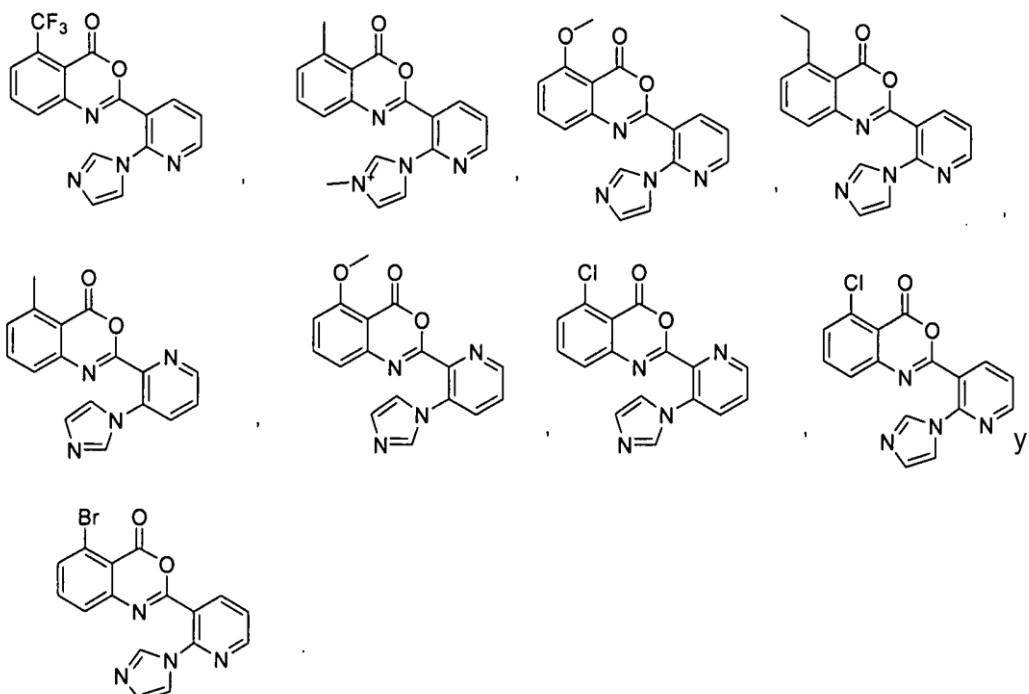


o una sal aceptada para uso farmacéutico de éste, en la que n₄ es 1-20, y las otras variables son como se definen en otra parte en este documento. En una realización, n₄ es 4.

- 10 En ciertas realizaciones, el compuesto se selecciona entre:

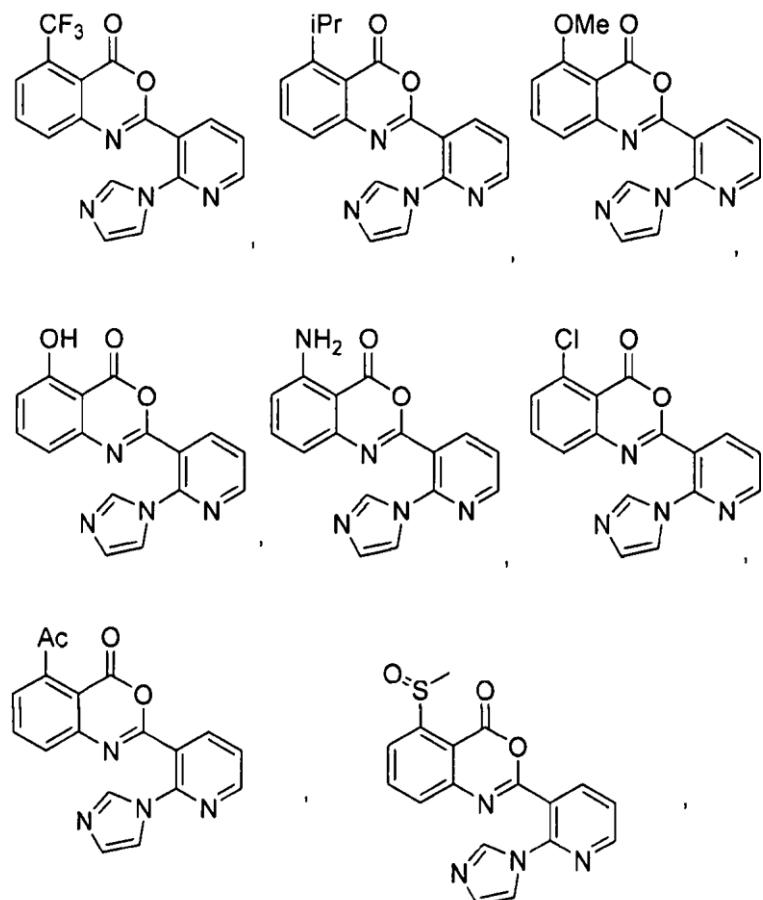


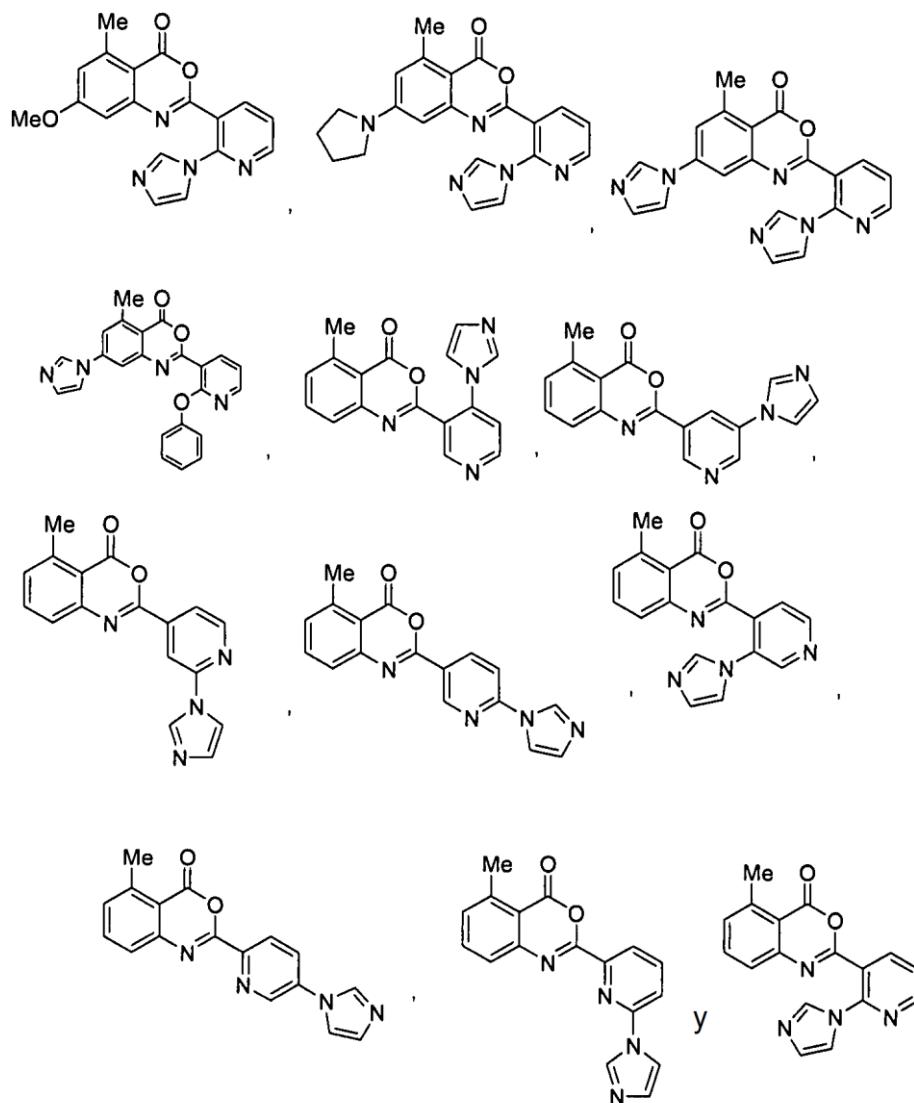




o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas realizaciones, el compuesto se selecciona entre:





o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

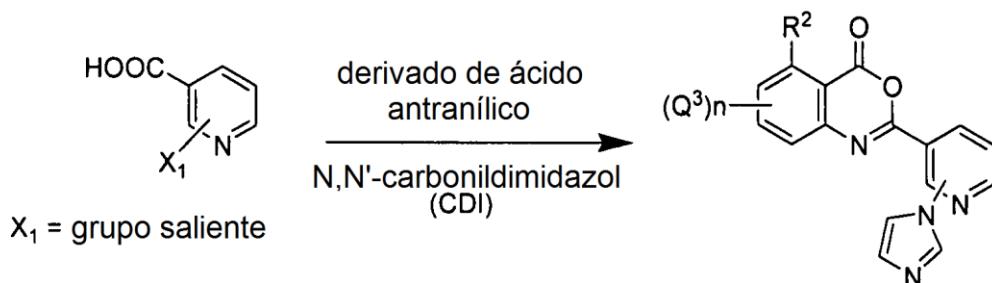
Preparación de los compuestos

5

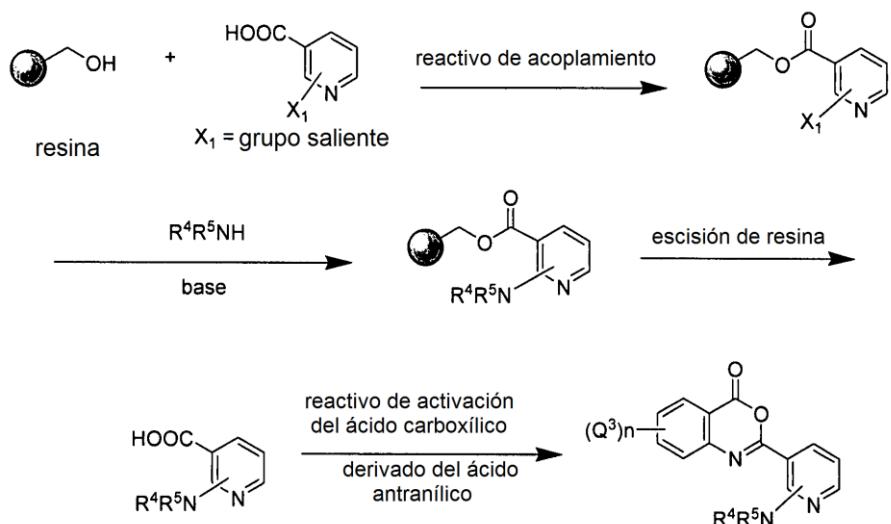
Los compuestos que se proporcionan en este documento pueden prepararse mediante los métodos conocidos por un experto en la técnica y siguiendo procedimientos similares a los descritos en la sección de Ejemplos en este documento y modificaciones rutinarias de los mismos.

10 A continuación se muestran algunos esquemas de reacción ejemplares para la preparación de los compuestos:

Esquema 1:

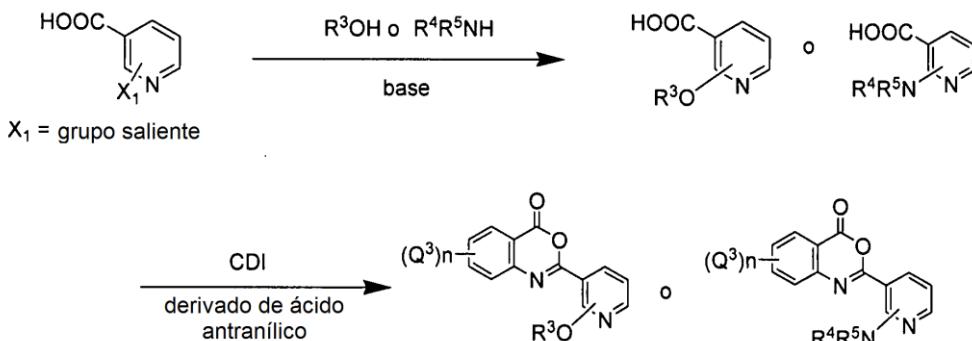


El grupo saliente podría ser cualquier grupo saliente conocido por un experto en la técnica, tal como Br, Cl y F.

Esquema 2

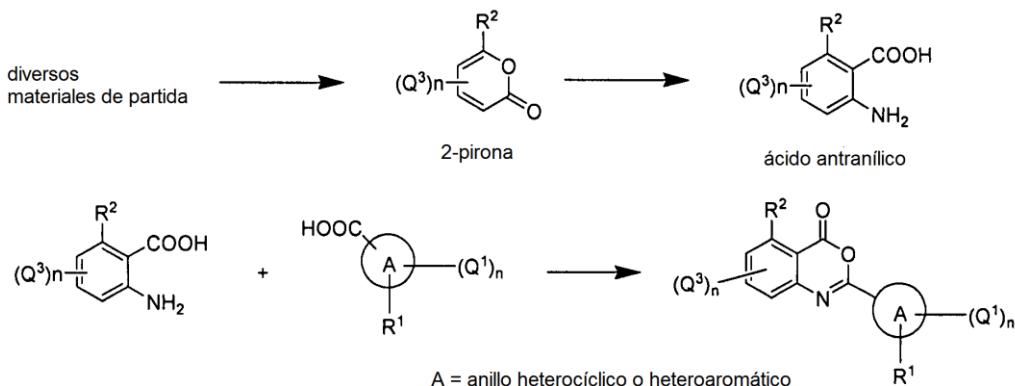
El agente de acoplamiento ejemplar para su uso en la reacción incluye, pero sin limitación, HBTU (hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilamonio), DCC (N,N'-diciclohexilcarbodiimida), BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio) y otros conocidos por los expertos en la técnica. Puede usarse cualquier base conocida por un experto en la técnica, las bases ejemplares son DBU (diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno), DIET (diisopropiletiliamina), TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio), DIET (N-etil-N,N-di-isopropilamina) y piperidina. También pueden usarse catalizadores conocidos por un experto en la técnica, tales como HOBr (N-hidroxibenzotriazol).

10

Esquema 3

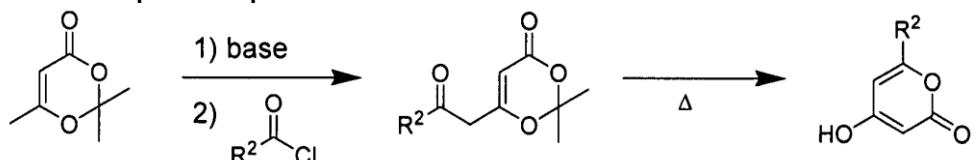
En otra realización, los compuestos benzoxazinona que se proporcionan en este documento pueden prepararse mediante los siguientes métodos.

15

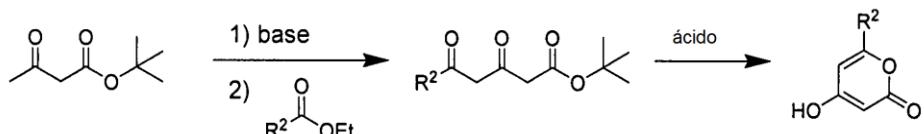
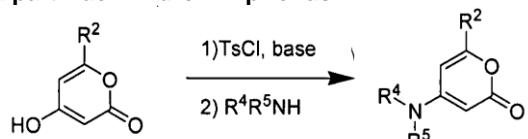
Esquema 4

Las 2-pironas del método del Esquema 4 pueden adquirirse o prepararse por los métodos conocidos por un experto en la técnica. A continuación se muestran ciertas síntesis ejemplares para la preparación de 2-pironas.

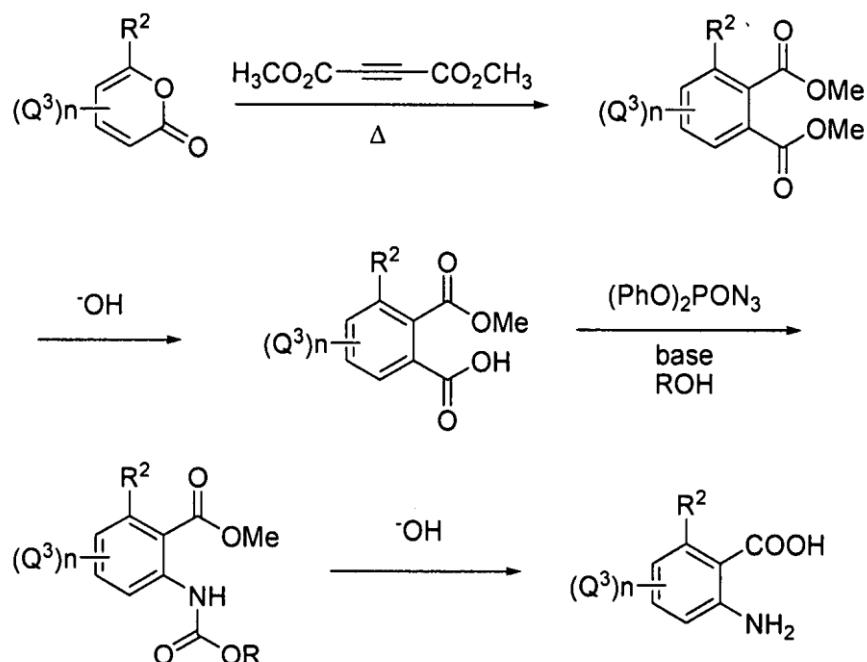
20

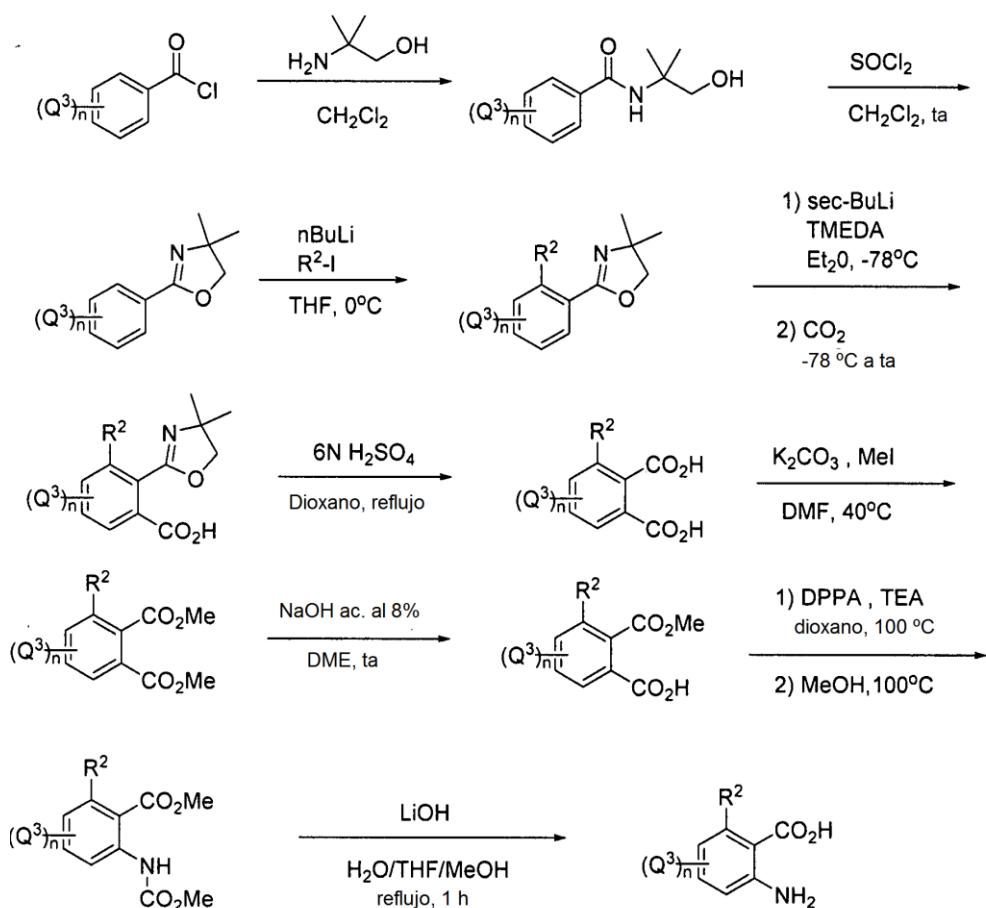
Síntesis de 4-hidroxi-2-pironas a partir de dioxanonas:

Este procedimiento puede encontrarse, por ejemplo, en *J. Org. Chem.*, 70: 4854 (2005).

5 Síntesis de 4-hidroxi-2-pironas a partir de dicetoésteres:**Síntesis de 4-hidroxi-2-pironas a partir de 4-hidroxi-2-pironas:**

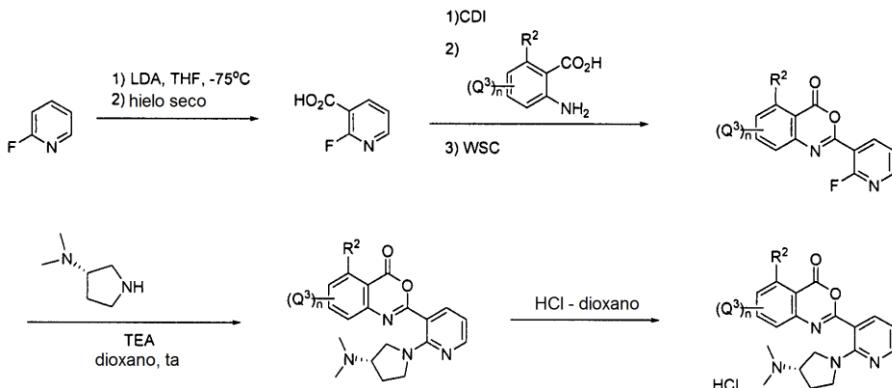
- 10 Ciertas síntesis ejemplares para la preparación de ácidos antranílicos se muestran en los Esquemas 8 y 9 que se indican a continuación.

Esquema 5

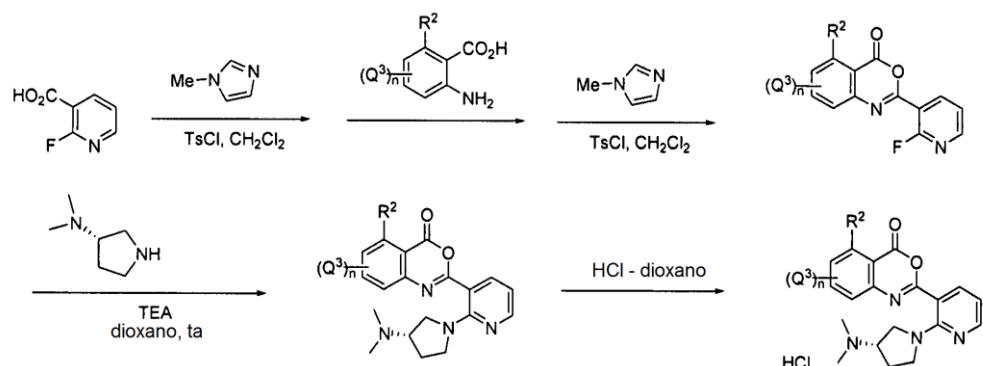
Esquema 6

Ciertos compuestos benzoxazinona que se proporcionan en este documento pueden prepararse a partir de ácidos antranílicos de acuerdo con los siguientes métodos:

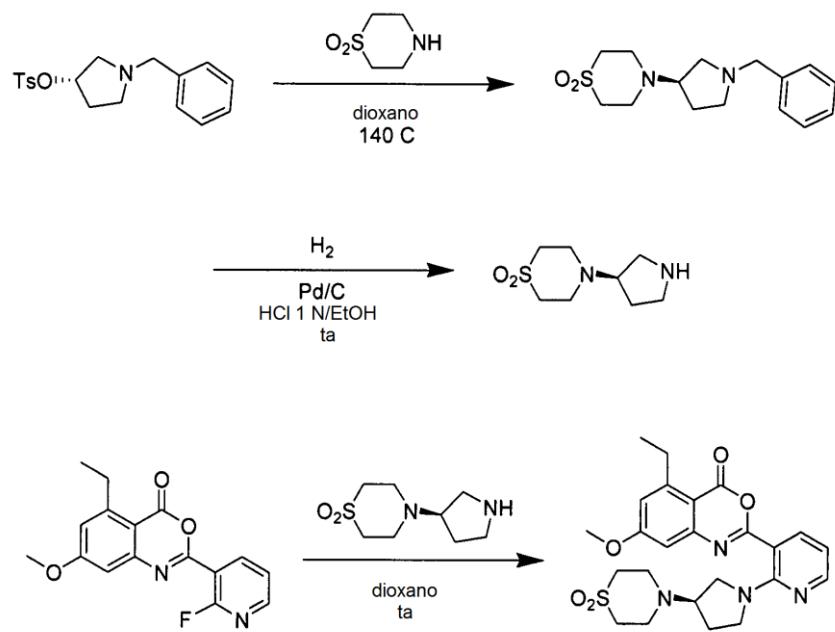
5

Esquema 7

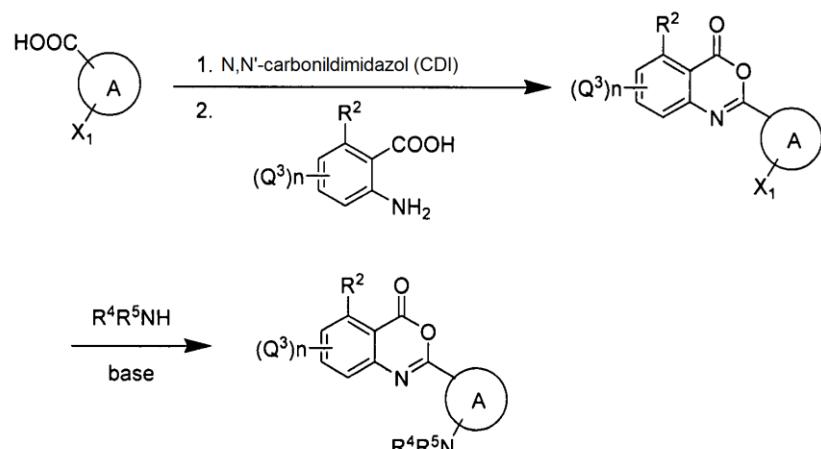
Esquema 8



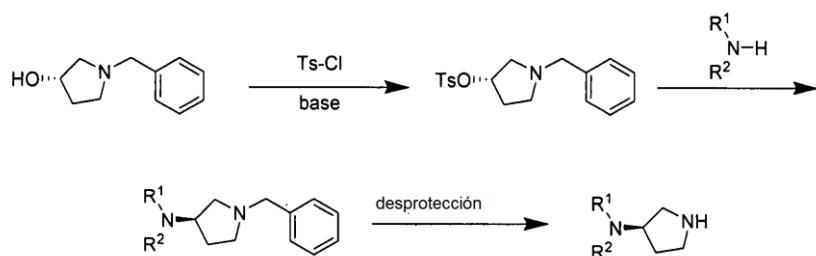
Esquema 9



5 Esquema 10

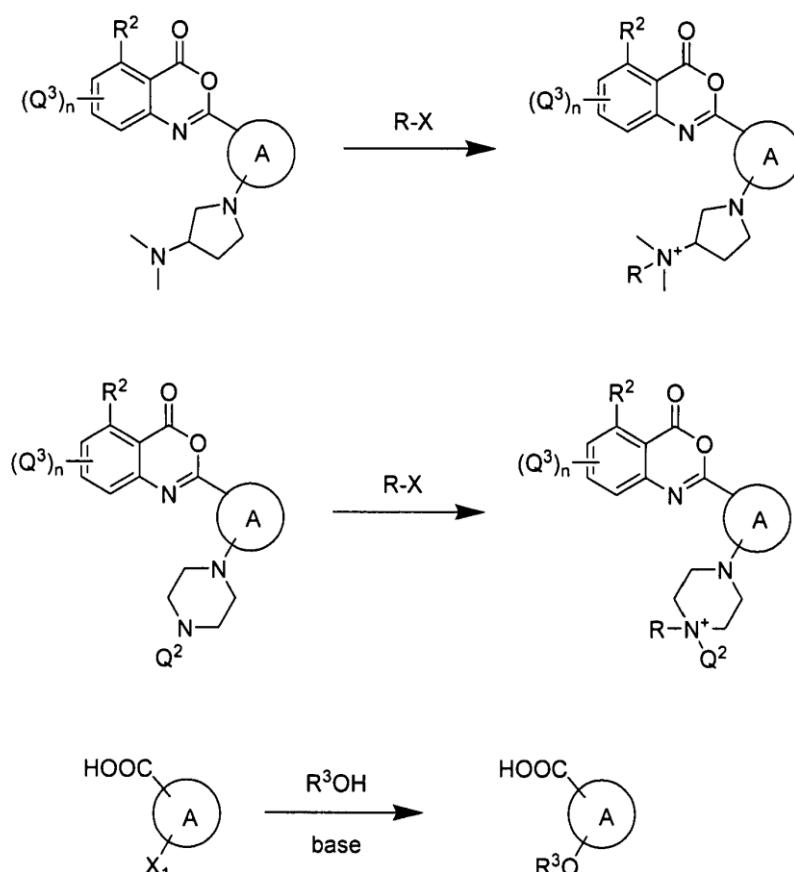


Las aminopirrolidinas quirales que se van a usar en los Esquemas 7, 8 y 9 pueden prepararse mediante el siguiente método, adaptado de *J. Med. Chem.* 35: 4205 (1992):

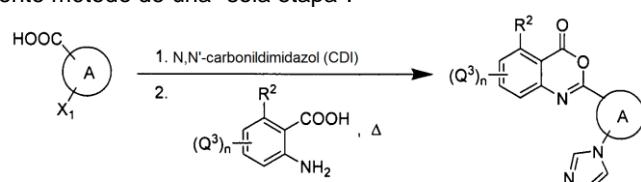


En otra realización, las benzoxazinonas que contienen aminas terciarias pueden modificarse adicionalmente, por ejemplo, para producir aminas cuaternarias mediante la reacción con R-X , donde R se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, cicloalquilo, haloalquilo y heterociclico, y X es un grupo saliente, por ejemplo, halo, sulfonato, amino cuaternario, alquoxicarbonilo o ariloxicarbonilcarbonílo:

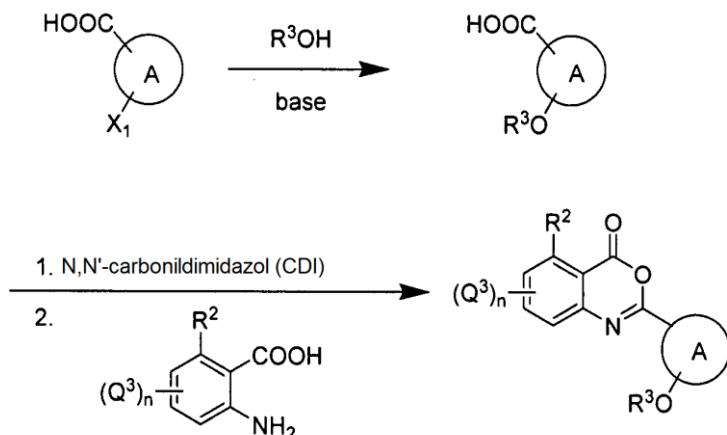
5



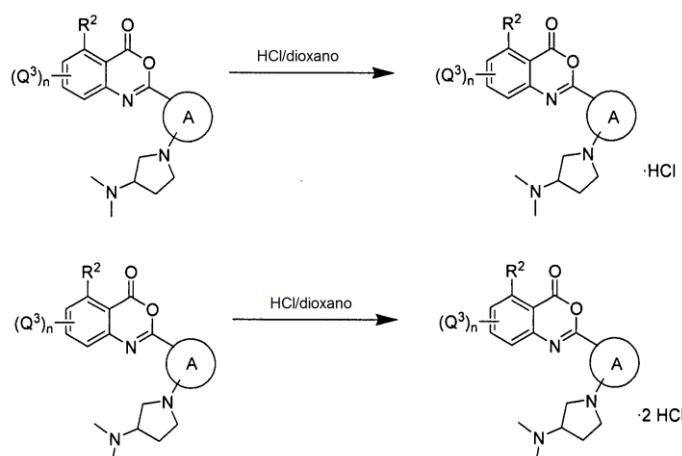
En otra realización, ciertos compuestos benzoxazinona que se proporcionan en este documento pueden prepararse de acuerdo con el siguiente método de una "sola etapa":



10 En otra realización, las benzoxazinonas sustituidas con alcoxi pueden prepararse por el siguiente método:



Las sales de los compuestos benzoxazinona que se proporcionan en este documento pueden prepararse por los siguientes métodos:



- 5 En otra realización pueden prepararse mediante métodos similares metanosulfonato, trifluoroacetato, tartrato y otras sales.

Formulación de composiciones farmacéuticas

- 10 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento contienen cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más compuestos proporcionados en el presente documento que son útiles en la prevención, tratamiento o alivio de uno o más de los síntomas de enfermedades mediadas por serina hidrolasa, incluyendo, pero sin limitación, enfermedades mediadas por elastasa de neutrófilos.
- 15 Las composiciones contienen uno o más compuestos proporcionados en el presente documento. Los compuestos pueden formularse en preparaciones farmacéuticas adecuadas tales como soluciones, suspensiones, comprimidos, comprimidos dispersables, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación prolongada o elixires, para administración oral o en soluciones o suspensiones estériles para administración parenteral, así como preparación de parche transdérmico e inhaladores de polvo seco. Típicamente los compuestos descritos anteriormente se
- 20 formulan en composiciones farmacéuticas usando técnicas y procedimientos bien conocidos en la materia (véase, por ejemplo, Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Séptima Edición 1999).

- En las composiciones, se mezclan concentraciones eficaces de uno o más compuestos o sales farmacéuticamente aceptables con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos pueden derivatizarse como las sales, ésteres, enol éteres o ésteres, ácidos, bases, solvatos, hidratos o profármacos correspondientes antes de la formulación, como se ha descrito anteriormente. Las concentraciones de los compuestos en las composiciones son eficaces para suministro de una cantidad, tras administración, que trata, previene o alivia uno o más de los síntomas de enfermedades mediadas por serina hidrolasa, incluyendo, pero sin limitación, enfermedades mediadas por elastasa de neutrófilos.

- 30 Típicamente, las composiciones se formulan para administración de dosificación sencilla. Para formular una composición, la fracción de peso del compuesto se disuelve, suspende, dispersa o se mezcla de otro modo en un vehículo seleccionado a una concentración eficaz de modo que la afección tratada se alivie o mejore. Los

excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados para administración de los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen cualquier excipiente tal que se sepa por los expertos en la materia que es adecuado para el modo particular de administración.

- 5 Además, los compuestos pueden formularse como el único principio farmacéuticamente activo en la composición o pueden combinarse con otros principios activos. Las suspensiones liposomales, incluyendo liposomas dirigidos a tejidos, tales como liposomas dirigidos a tumor, también pueden ser adecuados como vehículos farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse formulaciones de liposomas como se conoce en la técnica. Brevemente, pueden 10 formarse liposomas tales como vesículas multilamelares (MLV) secando fosfatidil colina de huevo y fosfatidil serina de cerebro (relación molar 7:3) en el interior de un matraz. Se añade una solución de un compuesto proporcionado en el presente documento en solución salina tamponada con fosfato sin cationes divalentes (PBS) y el matraz se agita hasta que la película lipídica se dispersa. Las vesículas resultantes se lavan para retirar compuesto no encapsulado, se sedimentan por centrifugación y después se resuspenden en PBS.
- 15 El compuesto activo se incluye en el vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéuticamente útil en ausencia de efectos secundarios no deseables en el paciente tratado. La concentración terapéuticamente eficaz puede determinarse empíricamente ensayando los compuestos en sistemas *in vitro* e *in vivo* descritos en el presente documento y después extrapolarse a partir de los mismos para 20 dosificaciones para seres humanos.

La concentración del compuesto activo en la composición farmacéutica dependerá de las velocidades de absorción, inactivación y excreción del compuesto activo, las características fisicoquímicas del compuesto, el programa de dosificación y la cantidad a administrar así como otros factores conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, la cantidad que se suministra es suficiente para aliviar uno o más de los síntomas de enfermedades mediadas por serina hidrolasa, incluyendo, pero sin limitación, enfermedades mediadas por elastasa de neutrófilos.

25 En ciertas realizaciones, una dosificación terapéuticamente eficaz debería producir una concentración en suero de principio activo de aproximadamente 0,1 ng/ml a aproximadamente 50-100 µg/ml. En una realización, las 30 composiciones farmacéuticas proporcionan una dosificación de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2000 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día. Se preparan formas unitarias de dosificación farmacéutica para proporcionar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg y, en ciertas realizaciones, de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg del principio activo esencial o una combinación de principios 35 esenciales por forma unitaria de dosificación.

35 El principio activo puede administrarse en una sola vez, o puede dividirse en varias dosis más pequeñas para administrar a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación y duración precisa del tratamiento es una función de la enfermedad que se trate y puede determinarse empíricamente usando protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación a partir de datos de ensayo *in vivo* o *in vitro*. Debe observarse que las concentraciones y valores de 40 dosificación también pueden variar con la gravedad de la afección que va a aliviarse. Debe entenderse adicionalmente que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deberían ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad del individuo y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración expuestos en el presente 45 documento son solamente ejemplares y no pretenden limitar el alcance de la práctica de las composiciones reivindicadas.

50 Por lo tanto, se mezclan concentraciones o cantidades eficaces de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con un vehículo o excipiente farmacéutico adecuado para administración sistémica, tópica o local para formar composiciones farmacéuticas. Se incluyen compuestos en una cantidad eficaz para aliviar uno o más síntomas de, o para tratar o prevenir enfermedades mediadas por serina hidrolasa, incluyendo, pero sin limitación, enfermedades mediadas por elastasa de neutrófilos. La concentración de compuesto activo en la composición dependerá de las velocidades de absorción, inactivación, excreción del compuesto activo, el programa de dosificación, la cantidad administrada, la formulación particular así como otros factores conocidos por los expertos en la materia.

55 Se pretende que las composiciones se administren por una vía adecuada, incluyendo pero sin limitación por vía oral, vía parenteral, vía rectal, vía tópica y vía local. Para administración oral, pueden formularse cápsulas y comprimidos. Las composiciones están en forma líquida, semiliquida o sólida y se formulan de una manera adecuada para cada vía de administración.

60 Las soluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir cualquiera de los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para inyección, solución salina, aceite fijo, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol, dimetil acetamida u otro disolvente sintético; agentes antimicrobianos, tales como alcohol benílico y metil parabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico y bisulfito sódico; agentes quelantes, tales como ácido etilendiamintetraacético (EDTA); tampones, tales como acetatos, citratos y fosfatos; y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. Las preparaciones parenterales pueden 65

incluirse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis sencilla o múltiple compuestos de vidrio, plástico u otro material adecuado.

- 5 En casos en los que los compuestos muestren solubilidad insuficiente, pueden usarse métodos para solubilizar compuestos. Tales métodos se conocen por los expertos en la presente técnica e incluyen, pero sin limitación, usar codisolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), usar tensioactivos, tales como TWEEN®, o disolución en bicarbonato sódico acuoso.
- 10 Tras la mezcla o adición del compuesto o los compuestos, la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similares. La forma de la mezcla resultante depende de varios factores, incluyendo el modo pretendido de administración y la solubilidad del compuesto en el vehículo o excipiente seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para aliviar los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección tratado y pueden determinarse empíricamente.
- 15 Las composiciones farmacéuticas se proporcionan para administración a seres humanos y animales en formas de dosificación unitarias, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles y soluciones o suspensiones orales, y emulsiones de aceite y agua que contienen cantidades adecuadas de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos farmacéuticamente terapéuticamente activos y sales de los mismos se formulan y administran en formas de dosificación unitarias y formas de dosificación múltiples. Las formas de dosis unitaria como se usan en el presente documento se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas para sujetos humanos y animales y envasadas individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el excipiente, vehículo o diluyente farmacéutico requerido. Los ejemplos de formas de dosis unitarias incluyen ampollas y jeringas y comprimidos o cápsulas envasados individualmente. Pueden administrarse formas de dosis unitarias en fracciones o múltiples de las mismas. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitaria idénticas envasadas en un recipiente sencillo para administrar en forma de dosis unitaria segregada. Los ejemplos de formas de dosis múltiple incluyen viales, frascos de comprimidos o cápsulas o frascos de pintas o galones. Por lo tanto, la forma de dosis múltiple es una multiplicidad de dosis unitarias que no se segregan en el envasado.

- 30 También pueden prepararse preparaciones de liberación prolongada. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación prologada incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el compuesto proporcionado en el presente documento, cuyas matrices están en forma de artículos moldeados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación prolongada incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o poli(vinilalcohol)), polilactidas, copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato, etilen-vinil acetato no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como el LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolide) y ácido poli-D(-)-3'-hidroxibutírico. Mientras que los polímeros tales como etilen-vinil acetato y ácido láctico-ácido glicólico permiten la liberación de moléculas durante más de 100 días, ciertos hidrogeles liberan proteínas durante períodos de tiempo más cortos. Cuando el compuesto encapsulado permanece en el cuerpo durante un largo tiempo, este puede desnaturalizarse o agregarse como resultado de exposición a humedad a 37 °C, dando como resultado una pérdida de actividad biológica y posibles cambios en su estructura. Pueden idearse estrategias racionales para estabilización dependiendo del mecanismo de acción implicado. Por ejemplo, si se descubre que el mecanismo de agregación es la formación de enlace S-S intermolecular a través de intercambio de tio-disulfuro, la estabilización puede conseguirse modificando los restos de sulfhidrilo, liolifizando a partir de soluciones ácidas, controlando el contenido de humedad, usando aditivos apropiados y desarrollando composiciones de matriz polimérica específicas.
- 35 40 45 50 55 60
- Pueden prepararse formas de dosificación o composiciones que contienen principio activo en el intervalo de 0,005 % a 100 % con el equilibrio compuesto a partir de vehículo no tóxico. Para administración oral, se forma una composición no tóxica farmacéuticamente aceptable por la incorporación de cualquiera de los excipientes normalmente empleados, tales como, por ejemplo, usos farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, derivados de celulosa, croscarmelosa sódica, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio o sacarina sódica. Tales composiciones incluyen soluciones, suspensiones, comprimidos, cápsulas, polvos y formulaciones de liberación prolongada, tales como, pero sin limitación, implantes y sistemas de suministro microencapsulado, y polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como colágeno, etilen vinil acetato, polianhídridos, ácido poliglicólico, poliortoésteres, ácido poliláctico y otros. Se conocen por los expertos en la materia métodos para la preparación de estas composiciones. Las composiciones contempladas pueden contener aproximadamente de 0,01 % a 100 % de principio activo, en ciertas realizaciones, aproximadamente 0,1-85 % o aproximadamente 75-95 %.

65 Los compuestos activos o sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse con vehículos que protegen al compuesto frente a eliminación rápida del cuerpo, tales como formulaciones o recubrimientos de liberación temporal.

Las composiciones pueden incluir otros compuestos activos para obtener combinaciones deseadas de propiedades.

Los compuestos proporcionados en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se describe en el presente documento, también pueden administrarse provechosamente para fines terapéuticos o profilácticos junto con otro agente farmacológico que se conoce en la técnica general que tiene valor en el tratamiento de una o más de las enfermedades o afecciones médicas indicadas anteriormente en el presente documento, tales como enfermedades mediadas por serina hidrolasa, incluyendo, pero sin limitación, enfermedades mediadas por elastasa de neutrófilos. Debe entenderse que dicha terapia de combinación constituye un aspecto adicional de las composiciones y métodos de tratamiento proporcionados en el presente documento.

- 5 Las composiciones sin lactosa proporcionadas en el presente documento pueden contener excipientes que se conocen bien en la técnica y se enumeran, por ejemplo, en la Farmacopea de Estados Unidos (USP) SP (XXI)/NF (XVI). En general, las composiciones sin lactosa contienen un principio activo, un aglutinante/carga, y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación sin lactosa ejemplares contienen un principio activo, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.
- 10 15 Se marcan adicionalmente composiciones farmacéuticas anhídridas y formas de dosificación que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5 %) está ampliamente aceptada en la técnica farmacéutica como un medio para simular almacenamiento a largo plazo para determinar características tales como periodo de caducidad o la estabilidad de formulaciones a lo largo del tiempo.
- 20 25 Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2^a Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua en una formulación puede ser de gran importancia puesto que se encuentra habitualmente humedad y/o humedad atmosférica durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío y uso de las formulaciones.
- 30 35 Las composiciones farmacéuticas anhídridas y formas de dosificación de la invención pueden prepararse usando ingredientes anhídridos o que contengan baja humedad y condiciones de baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un principio activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferentemente anhídridas si se espera un contacto considerable con humedad y/o humedad atmosférica durante la fabricación, envasado y/o almacenamiento.
- Debería prepararse una composición farmacéutica anhídrida y almacenarse de modo que se mantenga su naturaleza anhídrida. En consecuencia, las composiciones anhídridas se envasan preferentemente usando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua de modo que puedan incluirse en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero sin limitación, papeles de aluminio sellados herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), paquetes de blíster y paquetes de tira.

Formas de dosificación orales

- 40 45 Las formas de dosificación farmacéuticas orales son sólidas, geles o líquidas. Las formas de dosificación sólidas son comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Los tipos de comprimidos orales incluyen grageas masticables comprimidas y comprimidos que pueden recubrirse de forma entérica, recubrirse con azúcar o recubrirse con una película. Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina duras o blandas, mientras que los gránulos y polvos pueden proporcionarse en forma efervescente o no efervescente con la combinación de otros ingredientes conocidos por los expertos en la materia.
- 50 55 En ciertas realizaciones, las formulaciones son formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas o comprimidos. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante; un diluyente; un agente disgregante; un lubricante; una sustancia de deslizamiento; un agente edulcorante; y un agente saporífero.
- 60 65 Los ejemplos de aglutinantes incluyen celulosa microcristalina, goma de tragacanto, solución de glucosa, mucílago de acacia, solución de gelatina, sacarosa y pasta de almidón. Los lubricantes incluyen talco, almidón, estearato de magnesio o cálcico, licopodio y ácido esteárico. Los diluyentes incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, caolín, sal, manitol y fosfato dicálcico. Las sustancias de deslizamiento incluyen, pero sin limitación, dióxido de silicio coloidal. Los agentes disgregantes incluyen croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, ácido algínico, almidón de maíz, almidón de patata, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa. Los agentes colorantes incluyen, por ejemplo, cualquiera de los colorantes FD y C solubles en agua certificados aprobados, mezclas de los mismos; y colorantes FD y C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol y agentes edulcorantes artificiales tales como sacarina y cualquier variedad de saporíferos secados por pulverización. Los agentes saporíferos incluyen saporíferos naturales extraídos de plantas tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación agradable, tales como, pero sin limitación, menta y metilsalicilato. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, sorbitán monooleato, dietilenglicol monolaurato y polioxietilen lauril éter. Los recubrimientos eméticos incluyen ácidos grasos, grasas, ceras, goma laca, goma laca con amoniaco y acetato ftalatos de celulosa. Los recubrimientos de película incluyen hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 4000 y acetato ftalato de celulosa.

Si se desea administración oral, el compuesto podría proporcionarse en una composición que lo protege del ambiente ácido del estómago. Por ejemplo, la composición puede formularse en un recubrimiento entérico que mantiene su integridad en el estómago y libera el compuesto activo en el intestino. La composición también puede formularse en combinación con un antiácido u otro ingrediente tal.

- 5 Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, esta puede contener, además de material del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso. Además, las formas unitarias de dosificación pueden contener diversos otros materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar y otros agentes entéricos. Los compuestos también pueden administrarse como un componente de un elixir, 10 suspensión, jarabe, oblea, rociado, goma de mascar o similares. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como un agente edulcorante y ciertos conservantes, tintes y colorantes y saporíferos.
- 15 Los materiales activos también pueden mezclarse con otros materiales activos que no perjudican la acción deseada o con materiales que complementan la acción deseada, tales como antiácidos, bloqueadores H₂ y diuréticos. El principio activo es un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento. Pueden incluirse concentraciones más altas, hasta aproximadamente 98 % en peso del principio activo.
- 20 Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluidos en los comprimidos son aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes saporíferos y agentes humectantes. Los comprimidos con recubrimiento entérico, debido al recubrimiento entérico, resisten la acción del ácido del estómago y se disuelven o disgregan en los intestinos neutros o alcalinos. Los comprimidos recubiertos de azúcar son comprimidos formados por compresión a los que se aplican diferentes capas de sustancias farmacéuticamente aceptables. Los comprimidos recubiertos de película son comprimidos formados por compresión que se han recubierto con un polímero u otro recubrimiento adecuado. Múltiples comprimidos formados por compresión son comprimidos formados por compresión compuestos por más de un ciclo de compresión utilizando las sustancias farmacéuticamente aceptables previamente mencionadas. También pueden usarse agentes colorantes en las formas de dosificación anteriores. Se usan agentes saporíferos y edulcorantes en comprimidos formados por compresión, comprimidos recubiertos de azúcar, formados por compresión múltiple y masticables. Los agentes saporíferos y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos y grageas masticables.
- 25 30 Las formas de dosificación oral líquida incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes. Las soluciones acuosas incluyen, por ejemplo, elixires y jarabes. Las emulsiones son de aceite en agua o de agua en aceite.
- 35 40 Los elixires son preparaciones transparentes, edulcoradas, hidroalcohólicas. Los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en los elixires incluyen disolventes. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y pueden contener un conservante. Una emulsión es un sistema de dos fases en el que un líquido se dispersa en forma de glóbulos pequeños a través de otro líquido. Son vehículos farmacéuticamente aceptables usados en las emulsiones líquidas no acuosas, agentes emulsionantes y conservantes. Las suspensiones usan agentes de suspensión y conservantes farmacéuticamente aceptables. Las sustancias farmacéuticamente aceptables usadas en gránulos no efervescentes, para reconstituir en una forma de dosificación oral líquida, incluyen diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Las sustancias farmacéuticamente aceptables usadas en gránulos efervescentes, para reconstituir en una forma de dosificación oral líquida, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono. Se usan agentes colorantes y saporíferos en todas las formas de dosificación anteriores.
- 45 50 Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los ejemplos de conservantes incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato sódico y alcohol. Los ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ejemplos de agentes emulsionantes incluyen gelatina, goma arábiga, goma de tragacanto, bentonita, y tensioactivos tales como polioxietilen sorbitán monooleato. Los agentes de suspensión incluyen carboximetilcelulosa sódica, pectina, tragacanto, Veegum y goma arábiga. Los diluyentes incluyen lactosa y sacarosa. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y agentes edulcorantes artificiales tales como sacarina. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, sorbitán monooleato, dietilenglicol monolaurato y polioxietilen lauril éter. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato sódico y carbonato sódico. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD y C solubles en agua aprobados certificados y mezclas de los mismos. Los agentes saporíferos incluyen saporíferos naturales extraídos de plantas tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable.
- 55 60 65 Para una forma de dosificación sólida, la solución o suspensión, en por ejemplo propilen carbonato, ácidos vegetales o triglicéridos, se encapsulan en una cápsula de gelatina. Tales soluciones, y la preparación y encapsulación de las mismas, se describen en las Patentes de Estados Unidos Nº 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Para una forma de dosificación líquida, la solución, por ejemplo, en un polielenglicol, puede diluirse con una cantidad suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para medirse fácilmente para administración.

Como alternativa, pueden prepararse formulaciones líquidas o semisólidas orales disolviendo o dispersando el compuesto activo o sal en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilenglicol (por ejemplo, propilen carbonato) y otros vehículos tales, y encapsulando estas soluciones o suspensiones en cubiertas de cápsula de gelatina dura o blanda. Otras formulaciones útiles incluyen, pero sin limitación, las que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento, un mono o polialquilenglicol dialquilado, incluyendo, pero sin limitación, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350-dimetil éter, polietilenglicol-550-dimetil éter, polietilenglicol-750-dimetil éter en los que 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular medio aproximado del polietilenglicol, y uno o más antioxidantes, tales como hidrotolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), propilgalato, vitamina E, hidroquinona, hidroxicoumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, ácido tiadipropiónico y sus ésteres y ditiocarbamatos.

Otras formulaciones incluyen, pero sin limitación, soluciones alcohólicas acuosas que incluyen un acetal farmacéuticamente aceptable. Los alcoholes usados en estas formulaciones son cualquier disolvente miscible en agua farmacéuticamente aceptable que tenga uno o más grupos hidroxilo, incluyendo, pero sin limitación, propilenglicol y etanol. Los acetales incluyen, pero sin limitación, di(alquilo inferior) acetales de aldehídos de alquilos inferiores tales como acetaldehído dietil acetal.

En todas las realizaciones, las formulaciones de comprimidos y cápsulas pueden recubrirse como se conoce por los expertos en la materia para modificar o prolongar la disolución del principio activo. Por lo tanto, por ejemplo, pueden recubrirse con un recubrimiento convencional entéricamente digerible, tal como fenilsalicilato, ceras y acetato ftálico de celulosa.

Injectables, soluciones y emulsiones

También se contempla en el presente documento administración parenteral, generalmente caracterizada por inyección, por vía subcutánea, vía intramuscular o vía intravenosa. Los injectables pueden prepararse en formas convencionales, como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de inyección, o como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas para administrar también pueden contener cantidades menores de sustancias adyuvantes no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes de pH, estabilizadores, potenciadores de la solubilidad y otros agentes tales, tales como por ejemplo, acetato sódico, sorbitol monolaurato, trietanolamina oleato y ciclodextrinas. También se contempla en el presente documento la implantación de un sistema de liberación lenta o liberación prolongada, de modo que se mantenga un nivel constante de dosificación. Brevemente, se dispersa un compuesto proporcionado en el presente documento en una matriz interna sólida, por ejemplo, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, polivinilclouro plastificado o no plastificado, nylon plastificado, polietilentereftalato plastificado, goma natural, poliisopreno, polisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-vinilacetato, gomas de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos, tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, polivinilalcohol reticulado y polivinilacetato parcialmente hidrolizado reticulado, que se rodea de una membrana polimérica exterior, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/etyl acrilato, copolímeros de etileno/vinilacetato, gomas de silicona, polidimetil siloxanos, goma de neopreno, polietileno clorado, polivinilcloruro, copolímeros de vinilcloruro con vinil acetato, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero de polietilentereftalato, goma de butilo, gomas de epichlorohidrina, copolímero de etileno/alcohol de vinilo, terpolímero de etileno/vinil acetato/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en fluidos corporales. El compuesto se difunde a través de la membrana polimérica exterior en una etapa de control de la velocidad de liberación. El porcentaje de compuesto activo contenido en tales composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza específica del mismo, así como de la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto.

La administración parenteral de las composiciones incluye administraciones intravenosas, subcutáneas e intramusculares. Las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles listas para inyección, productos solubles secos estériles, tales como polvos liofilizados, listos para combinarse con un disolvente justo antes de su uso, incluyendo comprimidos hipodérmicos, suspensiones estériles listas para inyección, productos insolubles secos estériles listos para combinarse con un vehículo justo antes de su uso y emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser acuosas o no acuosas.

Si se administran por vía intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS) y soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes, tales como glucosa, polietilenglicol y polipropilenglicol y mezclas de los mismos.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en preparaciones parenterales incluyen vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampones, antioxidantes, anestesias locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

- Los ejemplos de vehículos acuosos incluyen Inyección de Cloruro Sódico, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa Isotónica, Inyección de Agua Estéril, Inyección de Ringer con Lactato y Dextrosa. Los vehículos parenterales no acuosos incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de cacahuete. Deben añadirse agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas a preparaciones parenterales envasadas en recipientes de dosis múltiple que incluyen fenoles o cresoles, mercúricos, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres de ácido metil y propil p hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. Los agentes isotónicos incluyen cloruro sódico y dextrosa. Los tampones incluyen fosfato y citrato. Los antioxidantes incluyen bisulfato sódico. Las anestesias locales incluyen clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión incluyen carboximetilcelulosa sódica, hidropropilmeltilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes incluyen Polisorbato 80 (TWEEN® 80). Un agente secuestrante o quelante de iones metálicos incluye EDTA. Los vehículos farmacéuticos también incluyen alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles en agua e hidróxido sódico, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para ajuste de pH.
- La concentración del compuesto farmacéuticamente activo se ajusta de modo que una inyección proporciona una cantidad eficaz para producir el efecto farmacológico deseado. La dosis exacta depende de la edad, peso y condición del paciente o animal como se conoce en la técnica.
- Las preparaciones parenterales de dosis unitaria se envasan en una ampolla, un frasco o una jeringa con una aguja. Todas las preparaciones para administración parenteral deben ser estériles como se conoce y se practica en la técnica.
- De forma ilustrativa, una infusión intravenosa o intraarterial de una solución acuosa estéril que contiene un compuesto activo es un modo eficaz de administración. Otra realización es una solución o suspensión acuosa u oleosa estéril que contiene un material activo inyectado según sea necesario para producir el efecto farmacológico deseado.
- Los inyectables se diseñan para administración local y sistémica. Típicamente se formula una dosificación terapéuticamente eficaz para contener una concentración de al menos aproximadamente 0,1 % p/p hasta aproximadamente 90 % p/p o más, tal como más de 1 % p/p del compuesto activo al tejido o los tejidos tratados. El principio activo puede administrarse en una sola vez, o puede dividirse en varias dosis más pequeñas para administrar a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y duración del tratamiento está en función del tejido que se trate y puede determinarse de forma empírica usando protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación a partir de datos de ensayos *in vivo* o *in vitro*. Debe observarse que las concentraciones y valores de dosificación también pueden variar con la edad del individuo tratado. Debe entenderse adicionalmente que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deberían ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con las necesidades del individuo y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones, y que los intervalos de concentración expuestos en el presente documento son solamente ejemplares y no se pretende que limiten el alcance o práctica de las formulaciones reivindicadas.
- El compuesto puede suspenderse en forma micronizada u otra adecuada o puede derivatizarse para producir un producto activo más soluble o para producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de varios factores, incluyendo el modo pretendido de administración y la solubilidad del compuesto en el vehículo o excipiente seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para aliviar los síntomas de la afección y puede determinarse empíricamente.
- Polvos liofilizados
- Resultan de interés en el presente documento polvos liofilizados, que pueden reconstituirse para su administración como soluciones, emulsiones y otras mezclas. También pueden reconstituirse y formularse como sólidos o geles.
- El polvo liofilizado estéril se prepara disolviendo un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un disolvente adecuado. El disolvente puede contener un excipiente que mejore la estabilidad u otro componente farmacológico del polvo o solución reconstituida, preparada a partir del polvo. Los excipientes que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, dextrosa, sorbitol, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente adecuado. El disolvente también puede contener un tampón, tal como citrato, fosfato sódico o potásico u otro tampón tal conocido por los expertos habituales en la materia a, en una realización, pH aproximadamente neutro. La filtración estéril posterior de la solución seguida de liofilización en condiciones convencionales conocidas por los expertos en la materia proporciona la formulación deseada. Generalmente, la solución resultante se dividirá en porciones en viales para su liofilización. Cada vial contendrá una dosificación sencilla (incluyendo pero sin limitación 10-1000 mg o 100-500 mg) o múltiples dosificaciones del compuesto. El polvo liofilizado puede almacenarse en condiciones apropiadas tales como a aproximadamente 4 °C hasta temperatura ambiente.
- La reconstitución de este polvo liofilizado con agua para inyección proporciona una formulación para su uso en administración parenteral. Para reconstitución, se añaden aproximadamente 1-50 mg, aproximadamente 5-35 mg o

aproximadamente 9-30 mg de polvo liofilizado por ml de agua estéril u otro vehículo adecuado. La cantidad precisa depende del compuesto seleccionado. Dicha cantidad puede determinarse empíricamente.

Administración tópica

- 5 Se preparan mezclas tópicas como se describe para la administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similares y se formula como cremas, geles, pomadas, emulsiones, soluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, irrigación, pulverizaciones, supositorios, vendas, parches dérmicos u otras formulaciones adecuadas para administración tópica.
- 10 Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse como aerosoles para aplicación tópica, tal como por inhalación (véase, por ejemplo, Patentes de Estados Unidos Nº 4.044.126, 4.414.209, y 4.364.923, que describen aerosoles para suministro de un esteroide útil para tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente asma). Estas formulaciones para administración al tracto respiratorio pueden estar en forma de un aerosol o solución para un nebulizador, o como un polvo microfino para insuflación, solo o en combinación con un vehículo inerte tal como lactosa. En tal caso, las partículas de la formulación tendrán diámetros de menos de 50 micrómetros o menos de 10 micrómetros.
- 15 Los compuestos pueden formularse para aplicación local o tópica, tal como para aplicación tópica a la piel y membranas mucosas, tal como en el ojo, en forma de geles, cremas y lociones y para aplicación al ojo o para aplicación intracisternal o intraespinal. Se contempla la administración tópica para suministro transdérmico y también para administración a los ojos o mucosa, o para terapias de inhalación. También pueden administrarse soluciones nasales del compuesto activo solo o en combinación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 20 Estas soluciones, particularmente las pretendidas para uso oftálmico, pueden formularse como soluciones isotónicas de 0,01 %-10 %, pH aproximadamente 5-7, con sales apropiadas.
- 25

Composiciones para otras vías de administración

- 30 También se contemplan en el presente documento otras vías de administración, tales como aplicación tópica, parches transdérmicos y administración rectal.
- 35 Por ejemplo, las formas de dosificación farmacéutica para administración rectal son supositorios rectales, cápsulas y comprimidos para efecto sistémico. Los supositorios rectales como se usan en el presente documento significan cuerpos sólidos para inserción en el recto que se funden o se ablandan a temperatura ambiente liberando uno o más principios farmacológicos o terapéuticamente activos. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para elevar el punto de fusión. Los ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de *Theobroma*), gelatina de glicerina, carbowax (polioxietilenglicol) y mezclas apropiadas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos. Pueden usarse combinaciones de las diversas bases. Los agentes para elevar el punto de fusión de los supositorios incluyen espermaceti y cera. Los supositorios rectales pueden prepararse por el método de compresión o por moldeado. Un peso ejemplar de un supositorio rectal es de aproximadamente 2 a 3 gramos.
- 40
- 45 Se fabrican comprimidos y cápsulas para administración rectal usando la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y por los mismos métodos que para formulaciones para administración oral.

Composiciones de liberación prolongada

- 50 Pueden administrarse los principios activos proporcionados en el presente documento por medios de liberación controlada o por dispositivos de suministro que se conocen bien por los expertos en la materia. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, los descritos en las Patentes de Estados Unidos Nº: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556, 5.639.480, 5.733.566, 5.739.108, 5.891.474, 5.922.356, 5.972.891, 5.980.945, 5.993.855, 6.045.830, 6.087.324, 6.113.943, 6.197.350, 6.248.363, 6.264.970, 6.267.981, 6.376.461, 6.419.961, 6.589.548, 6.613.358, 6.699.500 y 6.740.634,
- 55 cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia. Tales formas de dosificación pueden usarse para proporcionar liberación lenta o controlada de uno o más principios activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmelcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapas, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en diversas proporciones. Pueden seleccionarse fácilmente formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos habituales en la materia, incluyendo las descritas en el presente documento, para su uso con los principios activos proporcionados en el presente documento.
- 60

- 65 Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar la terapia farmacológica por encima de la conseguida por sus homólogos no controlados. En una realización, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de forma óptima en tratamiento médico se caracteriza por un mínimo

de sustancia farmacológica que se emplea para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. En ciertas realizaciones, las ventajas de formulaciones de liberación controlada incluyen actividad prolongada del fármaco, frecuencia de dosificación reducida y aumento de la conformidad del paciente. Además, pueden usarse formulaciones de liberación controlada para afectar al tiempo de aparición de acción u otras características, tales como niveles en sangre del fármaco, y pueden por lo tanto afectar a la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (principio activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado y liberación gradual y continua de otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo prolongado. Para mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada de un principio activo puede estimularse por diversas condiciones incluyendo, pero sin limitación, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

En ciertas realizaciones, el agente puede administrarse usando infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas u otros modos de administración. En una realización, puede usarse una bomba (véase, Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed Eng.* 14: 201 (1987); Buchwald *et al.*, *Surgery* 88: 507 (1980); Saudeketal., *N. Engl. J. Med.* 321: 574 (1989)). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos. En otra realización más, puede situarse un sistema de liberación controlada próximo a la diana terapéutica, es decir, requiriendo de este modo solamente una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2, pp. 115-138 (1984)).

En algunas realizaciones, se introduce un dispositivo de liberación controlada en un sujeto próximo al sitio de activación inmune inapropiada o un tumor. Otros sistemas de liberación controlada se analizan en la revisión de Langer (*Science* 249: 1527-1533 (1990)). El principio activo puede dispersarse en una matriz interior sólida, por ejemplo, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, polivinilclouro plastificado o no plastificado, nylon plastificado, polietilentereftalato plastificado, goma natural, polisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-vinilacetato, gomas de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos, tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, polivinilalcohol reticulado y polivinilacetato parcialmente hidrolizado reticulado, que se rodea de una membrana polimérica exterior, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/etil acrilato, copolímeros de etileno/vinilacetato, gomas de silicona, polidimetil siloxanos, goma de neopreno, polietileno clorado, polivinilcloruro, copolímeros de vinilcloruro con vinilacetato, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero de polietilentereftalato, goma de butilo, gomas de epichlorohidrina, copolímero de etileno/alcohol de vinilo, terpolímero de etileno/vinil acetato/alcohol de vinilo y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en fluidos corporales. El principio activo se difunde después a través de la membrana polimérica exterior en una etapa de control de la velocidad de liberación. El porcentaje del principio activo contenido en tales composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza específica del mismo, así como de las necesidades del sujeto.

Formulaciones diana

Los compuestos proporcionados en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden formularse para dirigirse a un tejido particular, receptor u otra área del cuerpo del sujeto que se trate. Muchos métodos de dirección tales se conocen bien por los expertos en la materia. Todos los métodos de dirección tales se contemplan en el presente documento para su uso en las presentes composiciones. Para ejemplos no limitantes de métodos de dirección, véase, por ejemplo, Patentes de Estados Unidos Nº 6.316.652, 6.274.552, 6.271.359, 6.253.872, 6.139.865, 6.131.570, 6.120.751, 6.071.495, 6.060.082, 6.048.736, 6.039.975, 6.004.534, 5.985.307, 5.972.366, 5.900.252, 5.840.674, 5.759.542 y 5.709.874.

En una realización, también pueden ser adecuadas suspensiones liposomales, incluyendo liposomas dirigidos a tejido, tales como liposomas dirigidos a tumor, como vehículos farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, las formulaciones de liposomas pueden prepararse como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 4.522.811. Brevemente, pueden formarse liposomas tales como vesículas multilamelares (MLV) secando fosfatidil colina de huevo y fosfatidil serina de cerebro (relación molar 7:3) en el interior de un matraz. Se añade una solución de un compuesto proporcionado en el presente documento en solución salina tamponada con fosfato sin cationes divalentes (PBS) y el matraz se agita hasta que la película lípida se dispersa. Las vesículas resultantes se lavan para retirar el compuesto no encapsulado, se sedimentan por centrifugación y después se resuspenden en PBS.

Artículos de fabricación

Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables pueden envasarse como artículos de fabricación que contienen material de envasado, un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionado en el presente documento, que se usa para tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas asociados con serina hidrolasa, incluyendo, pero sin limitación, actividad elastasa de neutrófilos, y una etiqueta que indica que el

compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas de enfermedades mediadas por serina hidrolasa, incluyendo, pero sin limitación, enfermedades mediadas por elastasa de neutrófilos.

- 5 Los artículos de fabricación proporcionados en el presente documento contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para su uso en el envasado de productos farmacéuticos se conocen bien por los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, Patentes de Estados Unidos Nº 5.323.907, 5.052.558 y 5.033.252. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéuticos incluyen, pero sin limitación, envases de blíster, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, frascos y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y modo pretendido de administración y tratamiento. Se contempla una amplia serie de formulaciones de los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento.
- 10

Evaluación de la actividad de los compuestos

- 15 Están disponibles procedimientos fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos convencionales para ensayar los compuestos para identificar los que poseen una actividad biológica deseada. Puede detectarse fácilmente serina hidrolasa, incluyendo, pero sin limitación, actividad elastasa de neutrófilos de los compuestos proporcionados en el presente documento usando los ensayos descritos en el presente documento, así como ensayos conocidos generalmente por los expertos habituales en la materia. Los siguientes se observan como ejemplos para afecciones mediadas por elastasa de neutrófilos humanos:
- 20

Para síndrome de dificultad respiratoria aguda o síndrome de dificultad respiratoria del adulto, puede usarse el método de acuerdo con el modelo de elastasa de neutrófilos humanos (HNE) (AARD, 141 -227-677 (1990)); el modelo de lesión pulmonar aguda inducida por endotoxina en cerdos enanos (AARD, 142: 782-788 (1990)); o el método de acuerdo con modelo de hemorragia de pulmón inducida por elastasa polimorfonuclear humana en hámster (Publicación de Patente Europea Nº 0769498); en isquemia/reperfusión, puede usarse el método de acuerdo con el modelo canino de lesión por reperfusión (J. Clin. Invest, 8): 624-629 (1988)).

Usos de los compuestos y composiciones

- 30 También se proporcionan usos de los compuestos y composiciones. Los usos implican usos tanto *in vitro* como *in vivo* de los compuestos y composiciones.
- 35 En ciertas realizaciones, se proporcionan en el presente documento compuestos para su uso en métodos para inhibir una acción de una serina hidrolasa, incluyendo pero sin limitación elastasa de neutrófilos, administrando compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento. En una realización, los compuestos para su uso en métodos implican poner en contacto la serina hidrolasa, incluyendo pero sin limitación elastasa de neutrófilos con un compuesto proporcionado en el presente documento.

- 40 En otras realizaciones, se proporcionan en el presente documento compuestos para su uso en métodos para tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas de enfermedades o afecciones incluyendo, pero sin limitación, afecciones asociadas con síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), fibrosis quística, enfisema pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y lesión de reperfusión isquémica. Los compuestos también pueden ser útiles en la modulación de irritantes biológicos endógenos/exógenos que provocan y/o propagan aterosclerosis, diabetes, infarto de miocardio; trastornos hepáticos incluyendo pero sin limitación cirrosis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria de origen linfoide, incluyendo pero sin limitación linfocitos T, linfocitos B, timocitos; enfermedades autoinmunes, médula ósea; inflamación de las articulaciones (especialmente artritis reumatoide, osteoartritis ygota); inflamación del tracto gastrointestinal (especialmente enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, pancreatitis y gastritis); inflamación de la piel (especialmente psoriasis, eczema, dermatitis); en metástasis o invasión tumoral; en enfermedad asociada con degradación incontrolada de la matriz extracelular tal como osteoartritis; en enfermedad de reabsorción del hueso (tal como osteoporosis y enfermedad de Paget); enfermedades asociadas con angiogénesis aberrante; la remodelación de colágeno potenciada asociada con diabetes, enfermedad periodontal (tal como gingivitis), úlcera corneal, úlcera de la piel, afecciones postoperatorias (tales como anastomosis colónica) y cicatrización dérmica; enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso periférico y central (tal como esclerosis múltiple); enfermedades relacionadas con la edad tales como demencia, enfermedades inflamatorias de órganos cardiovasculares; enfermedades granulomatosas; enfermedades renales incluyendo pero sin limitación nefritis y poliartritis; cáncer; hipertensión pulmonar, ingesta de sustancias tóxicas, contactos cutáneos, picaduras, mordeduras; asma; rinitis; progresión de la enfermedad de VIH; para minimizar los efectos de rechazo de órganos en trasplante de órganos incluyendo pero sin limitación órganos humanos; y terapia de reemplazo de inhibidores de proteinasa administrando compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento.
- 55

- 60 En otras realizaciones, se proporcionan en el presente documento compuestos para su uso en métodos para tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas de enfermedades o afecciones seleccionadas de enfisema pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, neumonía intersticial idiopática, fibrosis pulmonar quística, neumonía intersticial crónica, bronquitis crónica, infección
- 65

sinopulmonar crónica, panbronquiolitis difusa, bronquiectasis, asma, pancreatitis, nefritis, insuficiencia hepática, artritis reumatoide crónica, escleroma de las articulaciones, osteoartritis, psoriasis, periodontitis, aterosclerosis, rechazo contra trasplante de órganos, amniorrexis prematura, dermatosis ampollosa, choque, sepsis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, coagulación intracapilar diseminada, lesión tisular tras reperfusión isquémica, formación de tejido cicatricial en la córnea y mielitis administrando compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento.

Terapia de combinación

- 10 Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse como el único principio activo o en combinación con otros principios activos. Otros principios activos que pueden usarse en combinación con los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen, pero sin limitación, compuestos que se sabe que tratan enfermedades mediadas por serina hidrolasa. En una realización, el segundo agente activo se usa en combinación con un compuesto proporcionado en el presente documento usado para tratamiento, prevención o 15 alivio de enfermedades mediadas por neutrófilos, tales como por elastasa de neutrófilos humanos. En ciertas realizaciones, el segundo agente activo tiene una actividad como inhibidor de serina hidrolasa. Se conocen en la técnica varios inhibidores de serina hidrolasas en general y elastasa de neutrófilos en particular. Se desvelan inhibidores ejemplares de serina hidrolasas en la Patente de Estados Unidos Nº 6.001.814; Patente de Estados Unidos Nº 6.001.813; Patente de Estados Unidos Nº 6.150.334; Patente de Estados Unidos Nº 6.001.811 y 20 Publicación de Solicitud de Estados Unidos Nº 20030203851.

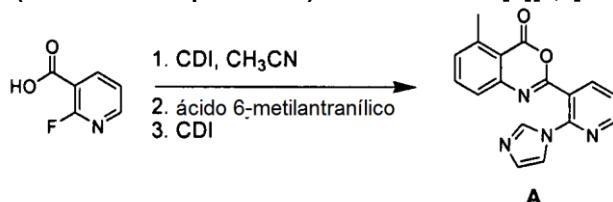
Se apreciará que se contempla en el presente documento cada combinación adecuada de los compuestos proporcionados en el presente documento con uno o más de los compuestos anteriormente mencionados y opcionalmente una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales.

Ejemplos

Los compuestos proporcionados en este documento se preparan mediante los procedimientos sintéticos conocidos en la técnica y descritos en este documento. Los procedimientos sintéticos para los compuestos ejemplares se describen en los Ejemplos 1-3. La Tabla 1 proporciona ejemplos adicionales preparados usando procedimientos similares y modificaciones rutinarias de los mismos. Los datos de la caracterización por espectrometría de masas por electropulverización para varios compuestos se proporcionan en la Tabla 1.

Todos los reactivos y disolventes se obtuvieron a partir de fuentes comerciales, por ejemplo, Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), a menos que se indique otra cosa. La resina Wang y HOBt se obtuvieron de Novabiochem. CDI y el ácido 6-metil-antranílico se obtuvieron de Alfa Aesar. El ácido 2-fluoronicotínico se obtuvo de Matrix Scientific. Los compuestos se caracterizaron usando espectroscopia de ^1H RMN y/o espectrometría de masas de ionización por electropulverización: los espectros de la resonancia magnética nuclear de protones (^1H RMN) se registraron en un espectrómetro Bruker 400 MHz RMN en cloroformo deuterado (CDCl_3) o agua (D_2O) 35 usando el pico del disolvente ^1H residual como el patrón interno. El análisis de LC/(ES)MS se realizó en un Agilent 1100 Serie LC/MSD usando el software ChemStation. El análisis por LC/MS analítica se realizó en una columna de fase inversa C18 (Onyx, columna monolítica, de 50 x 4,6 mm; Phenomenex; Torrance, CA) usando un sistema binario de agua y acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1% como modificador. El análisis por HPLC preparativa 40 se realizó usando una columna de fase inversa C18 (Polaris, columna de 5 μ , de 150 x 21,2 mm; Varian; Torrance, CA). El análisis por HPLC preparativa se realizó en un Hitachi D-7000 Series usando un sistema binario de agua y acetonitrilo con ácido acético al 0,1% como modificador. La cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice 45 se realizó en columnas llenadas manualmente o un sistema de purificación automatizado SP-4 usando cartuchos de gel de sílice llenados previamente (Biotage; Charlottesville, VA). La sangre se recogió de los sujetos en tubos recubiertos con heparina que contenían 5000 unidades de inhibidor de kalireína de aprotónina. El plasma se separó inmediatamente por centrifugación a 4 °C y después se almacenó a -70 °C hasta que se analizó.

Ejemplo 1: Preparación de 2-(2-imidazol-1-il-piridin-3-il)-5-metil-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona (A)

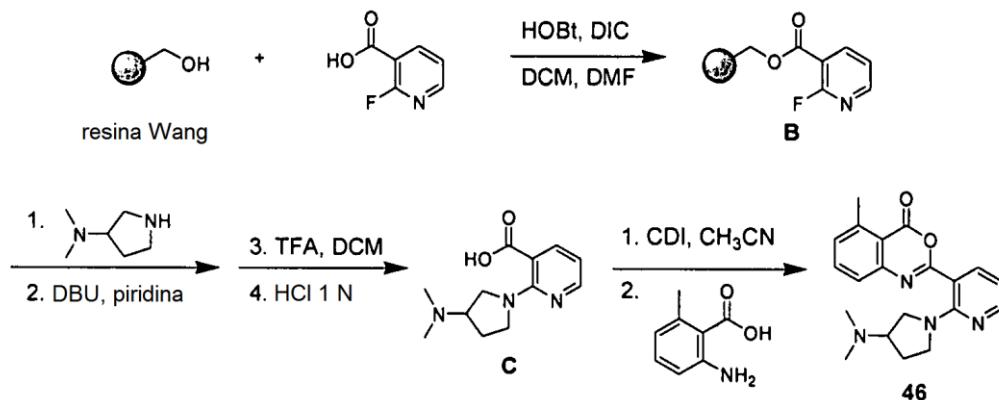


Una solución de ácido 2-fluoro-nicotínico (2,4 g, 17 mmol) y N,N'-carbonildiimidazol (CDI, 2,76 g, 17,0 mmol) en acetona nitrilo anhídrico (12 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se calentó a 65 °C 55 durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadió ácido 2-amino-6-metil-benzoico (2.57 g, 17 mmol) y después se agitó a 65 °C durante una hora. A la mezcla de reacción agitada se le añadió más cantidad de CDI (2,76 g, 17 mmol) y el calor se elevó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró usando un evaporador rotatorio. El material en bruto se cargó sobre una columna de gel de sílice. Las impurezas se retiraron usando un

gradiente de EtOAc al 0-60%/hexanos y el compuesto **2** se eluyó de la columna con EtOAc al 100% con trietilamina al 5% como modificador. La evaporación rotatoria proporcionó el compuesto **A** en forma de un polvo de color amarillo (2,28 g, rendimiento del 44%). ^1H -RMN δ (CDCl_3): 8,70 (dd, 1H, $J = 4,8$ Hz, $J = 2,0$ Hz), 8,40 (dd, 1H, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,6$ Hz), 7,94 (s, 1H), 7,67 (t, 1H, $J = 15,6$ Hz, $J = 8$ Hz), 7,51 (dd, 1H, $J = 7,6$ Hz, $J = 4,8$ Hz), 7,33-7,38 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 2,83 (s, 3H). ESMS: 305,1 [$\text{M}+\text{H}]^+$, 327,1 [$\text{M}+\text{Na}]^+$.

5

Ejemplo 2. Preparación de 2-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-metil-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona (46)

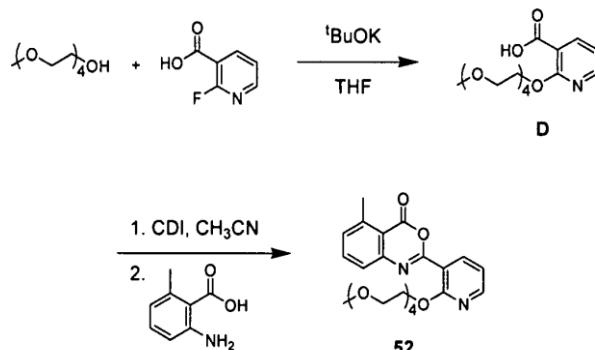


10 **Preparación de resina Wang esterificada con ácido 2-fluoronicotínico (B):** A una suspensión de resina Wang (1,2 mmol/g, 15 g, 18 mmol) en diclorometano (DCM, 150 ml) se le añadió una solución de ácido 2-fluoro-nicotínico (3,3 g, 23,4 mmol) y 1-hidroxi-4H-benztriazol (HOBr, 3,58 g, 23,4 mmol), en DCM (30 ml) y N,N-dimetilformamida (DMF, 15 ml) seguido de 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 286 mg, 2,34 mmol) y N,N-diisopropilcarbodiimida (DIC, 3,65 g, 23,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La resina se lavó con DCM y después con MeOH, y se secó al vacío para producir la resina **B** (17,54 g, 100%).

15
20 **Preparación de ácido 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-nicotínico (C):** A una suspensión de la resina **B** (1,2 mmol/g, 5,0 g, 8,0 mmol) en piridina (12 ml) se le añadieron dimetil-pirrolidin-3-il-amina (1,37 ml, 12 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 2,2 ml, 14,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas en una atmósfera de nitrógeno. La resina se lavó con DCM y después con MeOH (3 x), y se secó al vacío. El compuesto **C** se retiró pos rescisión de la resina con la adición de ácido trifluoroacético al 50% en DCM. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La resina se lavó con DCM (3 x), y el filtrado se concentró usando un evaporador rotatorio. Se añadió una solución acuosa 1 N de HCl (2 ml) y después se liofilizó para producir el compuesto **C** en forma de una goma de color rosa claro (2,2 g). El compuesto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN δ (CDCl_3): 10,85 (s, 1H), 8,26 (dd, 1H, $J = 4,8$ Hz, $J = 1,6$ Hz), 7,96 (dd, 1H, $J = 7,2$ Hz, $J = 2,0$ Hz), 6,81 (dd, 1H, $J = 7,6$ Hz, $J = 4,8$ Hz), 3,92-3,94 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,52-3,54 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,80 (m, 6H), 2,20 (m, 1H), 2,17 (m, 1H). ESMS: 236,0 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

25
30 **Preparación de 2-[2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-metil-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona (46).** Una solución del compuesto **C** (133 mg, 0,56 mmol) y CDI (91 mg, 0,56 mmol) en acetonitrilo anhídrico (1,0 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió ácido 2-amino-6-metil-benzoico (41 mg, 0,27 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La solución de reacción se diluyó con agua (2 ml) y DMF (2 ml), se filtró y después se purificó por cromatografía de fase inversa en C_{18} para proporcionar el compuesto **46** en forma de un polvo de color blanquecino (11 mg, rendimiento del 35%). ^1H RMN δ (CDCl_3): 8,32 (dd, 1H, $J = 4,8$ Hz, $J = 2,0$ Hz), 8,09 (dd, 1H, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,6$ Hz), 7,68 (t, 1H, $J = 15,6$ Hz, $J = 0,8$ Hz), 7,52 (t, 1H, $J = 4,0$ Hz, $J = 7,6$ Hz), 7,33 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 6,82 (dd, 1H, $J = 8$ Hz, $J = 4,8$ Hz), 3,95 (s a, 1H), 3,81 (s a, 1H), 3,57-3,64 (m, 2H), 3,48-3,53 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,64 (s a, 6H), 2,30 (s a, 1H). ESMS: 351,1 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

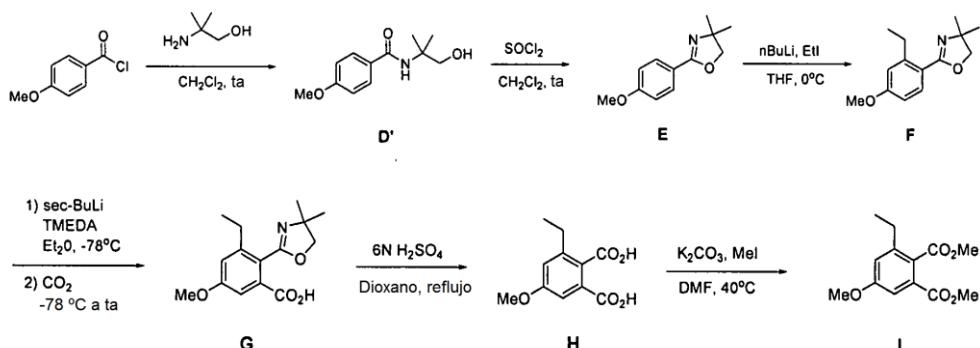
35
40 **Ejemplo 3. Preparación de 2-[2-(2-[2-(2-Metoxi-etoxy)-etoxy]-etoxy)-piridin-3-il]-5-metil-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona (52)**



Preparación de ácido 2-(2-{2-(2-Metoxi-etoxy)-etoxy}-etoxy)-nicotínico (D). Se añadió una solución de $t\text{-BuOK}$ en THF (20% en peso, 561,0 μl , 1,0 mmol) a una mezcla de ácido 2-fluoronicotínico (70,6 mg, 0,50 mmol) y tetraetilenglicol monometil éter (105,5 μl , 0,50 mmol) en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 . La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se acidificó con una solución 1 N de HCl, se lavó con una solución saturada de NaCl y después se secó sobre Na_2SO_4 . La filtración y la concentración al vacío proporcionaron el compuesto **D** en forma de un líquido de color amarillo claro (148,1 mg, 90%) para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESMS: 330,0 [$\text{M}+\text{H}]^+$, 352,0 [$\text{M}+\text{Na}]^+$, 368,0 [$\text{M}+\text{K}]^+$.

10 **Preparación de 2-[2-(2-{2-(2-Metoxi-etoxy)-etoxy}-etoxy)-piridin-3-il]-5-metil-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona (52).** Una solución del compuesto **D** (164,7 mg, 0,50 mmol) en CH_3CN (2,0 ml) se trató con N,N'-carbonildiimidazol (CDI, 81,1 mg, 0,50 mmol) a 65 °C en una atmósfera de N_2 durante 1 h. Se añadió ácido 6-metilantranílico (75,6 mg, 0,50 mmol) a 25 °C y la mezcla se calentó a 65 °C durante una noche. Se añadió más cantidad de CDI (81,1 mg, 0,50 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C durante 8 h. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa C_{18} para proporcionar el compuesto **52** en forma de una goma incolora (120,0 mg, 54%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,29 (dd, 1H, $J = 5,2$ Hz, $J = 2,0$ Hz), 8,25 (dd, 1H, $J = 7,6$ Hz, $J = 2,0$ Hz), 7,66 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,01 (dd, 1H, $J = 7,4$ Hz, $J = 5,0$ Hz), 4,62 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,62 (m, 8H), 3,51 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,82 (s, 3H). ESMS: 445,0 [$\text{M}+\text{H}]^+$, 467,0 [$\text{M}+\text{Na}]^+$.

Ejemplo 4. Preparación de 3-etil-5-metoxifthalato de dimetilo (I)



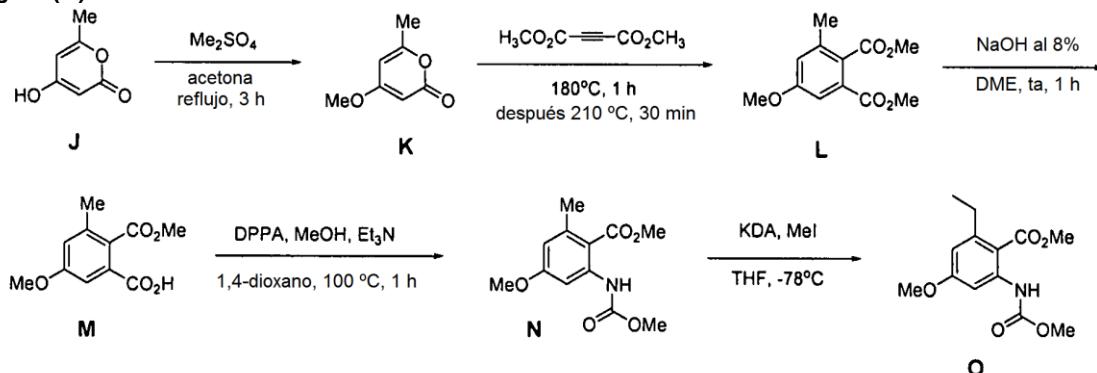
25 Los compuestos **D'**, **E** y **F** están disponibles en el mercado, o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, en Meyers, A. I. y col., Journal of Organic Chemistry, 1372 (1978).

Preparación de ácido 2-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)-3-etil-5-metoxi-benzoico (G). Se añadió gota a gota sec-BuLi (400 ml, 1,04 mol/l en Hexano/ciclohexano) (durante 30 min) a una solución del compuesto **F** (80,0 g, 343 mmol) y TMEDA (480 ml, 3,18 mmol) en Et_2O seco (1,70 l) a -78 °C (temperatura interna de -70~68 °C) en una atmósfera de Ar. Después de agitar durante 1 h a esta temperatura, la reacción se trató con gas CO_2 (burbujeando durante 20 min, temperatura interna de -70~55 °C). Después de calentarse gradualmente a temperatura ambiente durante 1,5 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo agua (1,0 l). La capa acuosa se lavó una vez con acetato de etilo y se acidificó (pH 2~3) con HCl concentrado (ac.) a 0 °C. El precipitado se filtró y se aclaró con una pequeña cantidad de agua para dar el compuesto deseado **G** (55,7 g, 201 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino. El filtrado se extrajo 15 veces con acetato de etilo/metanol (10/1), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto en bruto deseado **G** (18,0 g) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 1,13 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,26 (6H, s), 2,65 (2H, c, $J = 7,6$ Hz), 3,80 (3H, s), 3,96 (2H, s), 7,04 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 2,4$ Hz). CMS (+): 278 [$\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación de ácido 3-etil-5-metoxifáltico (H). Se añadió una solución de 6,00 mol/l de H₂SO₄(ac.) (700 ml) a una solución del compuesto **G** (65,7 g, 237 mmol) en 1,4-dioxano (700 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 130 °C (temperatura del baño de aceite) y se agitó. Después de 64 h, la mezcla se concentró al vacío y se enfrió a 0 °C. El precipitado se filtró y se aclaró con una pequeña cantidad de agua para dar el compuesto deseado **H** (23,8 g, 106 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino. El filtrado se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto deseado **H** (10,8 g, 48,2 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino. La fase acuosa (después de salar con NaCl) se extrajo con CHCl₃/MeOH (4/1), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para recuperar el material de partida **G** (26%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,14 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,60 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,80 (3H, s), 7,04 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,4 Hz). EIMS (+): 224 [M]⁺

Preparación de 3-etil-5-metoxifaltalato de dimetilo (I). Se añadieron K₂CO₃ (63,9 g, 462 mmol) y MeI (28,8 ml, 462 mmol) a una solución del compuesto **H** (34,6 g, 154 mmol) en DMF (500 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, y a 40 °C durante 1 h. Se añadió MeI (28,8 ml, 462 mmol) y la mezcla se agitó durante 14 h. Después, a la mezcla de reacción se le añadió más cantidad de MeI (28,8 ml, 462 mmol). Después de agitar durante 8 h, la mezcla se concentró al vacío y al residuo se le añadió agua. La fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, después con salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄. Después, la fase orgánica se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:6), produciendo el compuesto deseado **I** (36,0 g, 143 mmol) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Ejemplo 5. Síntesis del ácido antranílico, 2-etil-4-metoxi-6-(metoxicarbonilamino)benzoato de metilo protegido (O)



Preparación de 4-Metoxi-6-metil-2H-piran-2-ona (K). Se añadieron carbonato potásico (71,2 g, 515 mmol) y sulfato de dimetilo (48,7 ml, 515 mmol) a una solución del compuesto **J** (50,0 g, 396 mmol) en acetona seca (1,45 l). La mezcla se calentó a reflugio durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró. El residuo oleoso se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para dar un sólido oleoso. El sólido oleoso se lavó con diisopropiléter para proporcionar el compuesto **K** (42,3 g, 76%) en forma de un polvo de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,21 (3H, s), 3,79 (3H, s), 5,41 (1H, d, J = 1,8 Hz), 5,77-5,78 (1H, m). EIMS (+): 140 [M]⁺

Preparación de 5-metoxi-3-metilfaltalato de dimetilo (L). Una mezcla del compuesto **K** (41,4 g, 295 mmol) y but-2-inedoato de dimetilo (47,2 ml, 384 mmol) se agitó a 180 °C durante 1 hora, y después a 210 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 20:1-4:1) para dar el compuesto **L** (53,4 g, 76%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,34 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,91 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,4 Hz). EIMS (+): 238 [M]⁺

Preparación de ácido 5-metoxi-2-(metoxicarbonil)-3-metil-benzoico (M). A una solución del compuesto **L** (50,0 g, 210 mmol) en 1,2-dimetoxietano (260 ml) se le añadió NaOH acuoso al 8% (262 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se lavó con acetato de etilo y se acidificó a pH 2 usando 3 mol/l de HCl. El precipitado se filtró y se lavó con agua para dar el compuesto **M** (40,0 g). El filtrado se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La filtración y la evaporación del disolvente dieron el compuesto **M** (5,47, rendimiento total del 96%) en forma de un polvo de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,35 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,97 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,4 Hz). EIMS (+): 224 [M]⁺

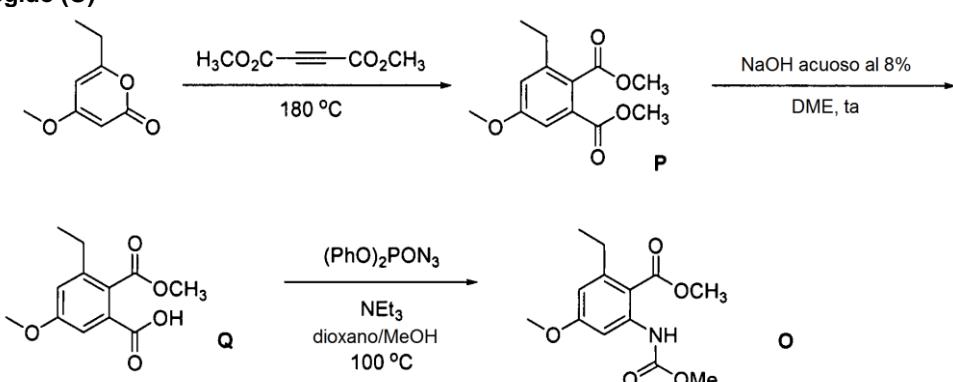
Preparación de 4-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)-6-metilbenzoato de metilo (N). A una suspensión del compuesto **M** (45,4 g, 202 mmol) en 1,4-dioxano (420 ml) se le añadieron MeOH (40,9 ml, 1010 mmol) y trietilamina (56,3 ml, 404 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y a la mezcla se le añadió por goteo difenilfosfónico azida (65,3 ml, 303 mmol) durante 15 minutos. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora y se concentró. El residuo se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron

con salmuera saturada y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Despues, las capas orgánicas combinadas se filtraron y se evaporaron. El residuo resultante se cristalizó en iPrOH para dar un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en acetato de etilo y la solución resultante se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La filtración y la evaporación del disolvente dieron el compuesto **N** (33,0 g). Además, las aguas madre se diluyeron

5 con acetato de etilo, se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo resultante se recristalizó en iPrOH para dar el compuesto **N** (4,29 g, rendimiento total del 73%) en forma de un polvo de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,45 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,45 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,97 (1H, s). EIMS (+): 253 [M]⁺

10 **Preparación de 2-etil-4-metoxi-6-(metoxicarbonilamino)benzoato de metilo (O).** Una solución de terc-butóxido potásico (50,7 g, 452 mmol) y diisopropilamina (63,3 ml, 452 mmol) en THF (600 ml) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de argón. A la solución se le añadió n-butil litio en hexano (1,6 mol/l, 226 ml, 361 mmol) durante 25 minutos. Despues de 15 minutos de agitación a -78 °C, a la mezcla se le añadió una solución del compuesto **N** (30,5 g, 120 mmol) en THF (120 ml) durante 15 minutos a -78 °C. La mezcla se agitó durante 20 minutos más a -78 °C. Se añadió en una porción yoduro de metilo (22,5 ml, 361 ml) a -78 °C. Despues de 10 minutos de agitación a -78 °C, la mezcla se vertió en NH_4Cl acuoso saturado, el THF se retiró de la mezcla al vacío y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La filtración y la evaporación del disolvente dieron el compuesto **O** (32,9 g, cuant.) en forma de un aceite de color amarillo.

15 20 **Ejemplo 6. Síntesis alternativa de ácido antranílico, 2-etil-4-metoxi-6-(metoxicarbonilamino)benzoato de metilo protegido (O)**



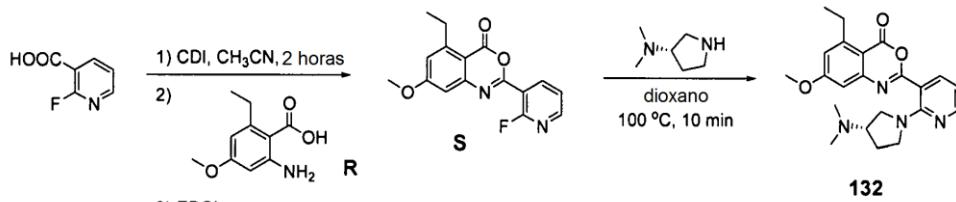
25 **Preparación de éster dimetílico del ácido 3-etil-5-metoxifítálico (P).** Lo siguiente se basa en el procedimiento descrito en Tarn, T. F. y Coles P., Synthesis, 383 (1988). Se puso 6-etil-4-metoxi-2H-piran-2-ona (40,5 g, 263 mmol) en un matraz de fondo redondo de 500 ml y se añadió dicarboxilato de dimetilacetyleno (42 ml, 342 mmol). Esta mezcla se agitó hasta que el sólido se disolvió completamente. El matraz se equipó con un condensador de agua y se puso en un baño de aceite precalentado a 180 °C durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (75 ml) y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo al 5-20% en hexanos. Las fracciones apropiadas se recogieron y se concentraron por evaporación rotatoria para producir el compuesto **P** (44,16 g, 67%) en forma de un aceite transparente. ^1H RMN CDCl_3 δ : 7,30 (d, 1H, J = 3 Hz), 6,95 (s, 1H, J = 3 Hz), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,64 (c, 2H, J = 8,0 Hz), 1,21 (t, 3H, J = 8,0 Hz). ESMS m/z: 221 [M-OCH₃]⁺, 275 [M+Na]⁺.

30 35 **Preparación de ácido 3-etil-5-metoxi-2-metoxicarbonilbenzoico (O).** Se añadió gota a gota una solución acuosa de NaOH (17,46 g en 218,0 ml de H_2O , 436,6 mmol) a una solución del compuesto **P** (44,06 g, 174,7 mmol) en 1,2-dimetoxietano (218,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Despues, la fase acuosa se lavó con diclorometano (100 ml) y se acidificó a pH 2 con HCl 3 N. La capa acuosa acidificada se extrajo con acetato de etilo (3 x 400 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y despues se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La filtración y la concentración por evaporación rotatoria proporcionaron el compuesto **Q** (40,15 g, 96%) en forma de un polvo de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,41 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,65 (c, 2H, J = 7,5 Hz), 1,23 (t, 3H, J = 7,5 Hz). ESMS m/z 261,0 [M+Na]⁺, 207,0 [M-OMe]⁺.

40 45 50 **Preparación de éster metílico del ácido 2-etil-4-metoxi-6-metoxicarbonilamino-benzoico (O).** A una suspensión del compuesto **Q** (40,15 g, 168,5 mmol) en 1,4-dioxano (360 ml) se le añadieron MeOH (34 ml, 840 mmol) y trietilamina (47 ml, 340 mmol) en una atmósfera de N_2 . La solución transparente se calentó a 100 °C y a la reacción se le añadió gota a gota azida difenilfosfónica (54,48 ml, 252,8 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a 100 °C durante 1 hora. Despues, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 x 600 ml y 3 x 300 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (75 ml) y despues se concentraron por evaporación rotatoria. La cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 10-15% en hexanos

proporcionó el compuesto **O** (34,9 g, 78%) en forma de un aceite de color amarillo. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9,54 (s a, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,48 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 3,90 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,78 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 1,18 (t, 3H, J = 7,5 Hz). ESMS m/z: 290,0 [M+Na $^+$], 236,0 [M-OMe] $^+$.

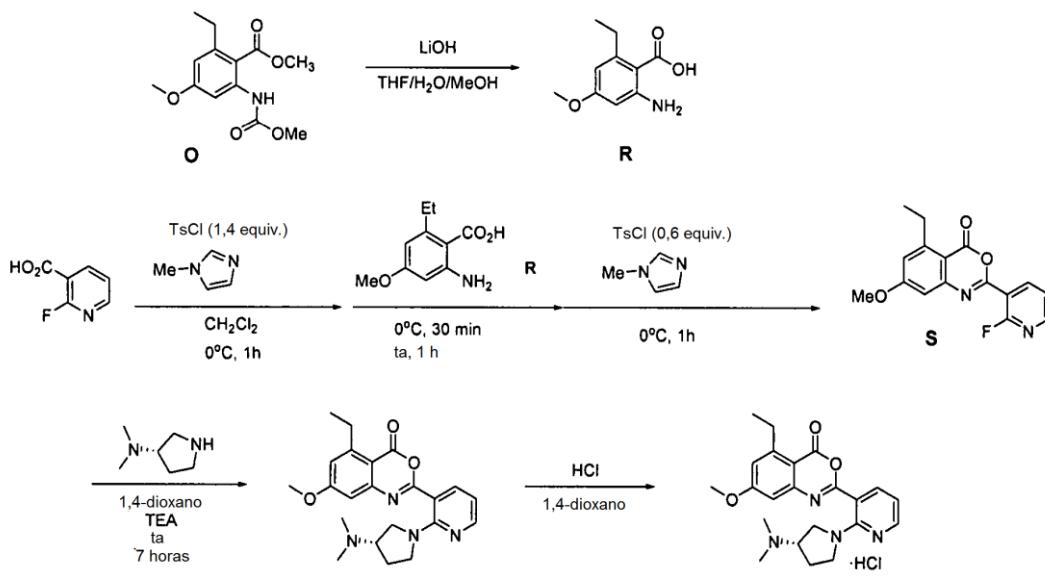
5 Ejemplo 7. Síntesis de 2-[2-((S)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-etil-7-metoxi-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona (132)



Preparación de 5-Etil-2-(2-fluoro-piridin-3-il)-7-metoxi-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona (S). A una suspensión de ácido 2-fluoro-nicotínico (13,6 g, 96,6 mmol) en acetonitrilo anhídrico (400 ml) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (15,7 g, 96,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 durante 2 horas. Se añadió el compuesto **R** (15,7 g, 80,5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió en dos porciones clorhidrato de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-ethylcarbodiimida (30,86 g, 161,0 mmol) en 30 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Un precipitado formado durante la agitación se retiró por filtración, se lavó con acetonitrilo frío y después se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto **S** (13,94 g) en forma de un polvo de color blanco. Además, el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo al 10-15%/hexanos para proporcionar más cantidad del compuesto **S** (6,78 g, rendimiento total del 86%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8,57 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 8,40 (c, 1H, J = 1,5 Hz), 7,37 (m, 1H), 7,02 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,22 (c, 2H, J = 7,5 Hz), 1,30 (t, 3H, J = 7,5 Hz). ESMS m/z: 301,0 [M+H $^+$], 323,0 [M+Na $^+$].

Preparación de 2-[2-((S)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-etil-7-metoxi-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona (132). Una solución del compuesto **S** (13,9 g, 46,4 mmol) en 1,4-dioxano anhídrico (232 ml) se trató con (S)-(-)-3-(dimetilamino)-pirrolidina (7,50 ml, 60,3 mmol) a 100 °C en una atmósfera de N_2 durante 10 minutos. La solución se concentró, y el residuo se purificó usando una columna de amina Biotage 40M usando un gradiente de acetato de etilo al 20-50%/hexanos. Las fracciones que contenían el compuesto 132 se combinaron y se concentraron por evaporación rotatoria, se disolvieron en acetonitrilo:agua (1:1, 50 ml), y después se liofilizaron para proporcionar el compuesto 132 en forma de un polvo amarillo pálido (12,81 g, rendimiento del 70%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,30 (dd, 1H, J = 1,5 Hz), 8,00 (dd, 1H, J = 1,5 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,72 (c, 1H, J = 4,5 Hz), 3,92 (s, 3H), 3,66 (c, 1H, J = 4,0 Hz), 3,48 (m, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,78 (s, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,12 (c, 1H, J = 6,0 Hz), 1,84 (m, 1H), 1,29 (t, 3H, J = 7,0 Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 165,5, 158,8, 158,1, 155,7, 151,1, 151,0, 150,6, 140,3, 117,9, 112,2, 110,6, 107,3, 107,1, 65,4, 55,9, 54,4, 49,1, 44,5, 30,3, 28,6, 15,2; ESMS m/z: 395,1 [M+H $^+$]; Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$: C, 66,99; H, 6,64; N, 14,20; observado: C, 66,81; H, 6,66; N, 14,14.

35 Ejemplo 8. Síntesis de 2-[2-((S)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-etil-7-metoxi-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona-HCl (132a)



- Preparación de ácido 2-amino-6-etil-4-metoxi-benzoico (R).** El compuesto **O** (21,9 g, 82,0 mmol) en H₂O, THF y MeOH (3:1:1, 255 ml) se trató con hidróxido de litio (9,80 g, 410 mmol) a 100 °C durante 2 horas en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró parcialmente y la fase acuosa restante se lavó con diclorometano (50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 4-5 con HCl 3 N y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 400 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La filtración y la concentración por evaporación rotatoria proporcionaron el compuesto **R** (15,71 g, 98%) en forma de un polvo blanquecino. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6,18 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,01 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 3,79 (s, 3H), 2,93 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 1,23 (t, 3H, J = 7,5 Hz). ESMS m/z: 196,0 [M+H]⁺, 178,0 [M-OH]⁺.
- Preparación de 5-etil-2-(2-fluoro-piridin-3-il)-7-metoxi-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona (S).** Se añadieron TsCl (275 mg, 1,44 mmol) y N-metilimidazol (285 μl, 3,60 mmol) a 0 °C a una suspensión de ácido 2-fluoro-nicotínico (169 mg, 1,20 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) en una atmósfera de Ar. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió el compuesto **R** (195 mg, 1,00 mmol) a 0 °C durante 5 minutos y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se le añadieron N-metilimidazol (47,5 μl, 0,60 mmol) y TsCl (114 mg, 0,60 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en hielo agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃(ac.) saturado, agua (5 veces) y salmuera. Después, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **S** (300 mg, 1,00 mmol) en forma de un polvo de color blanco.
- Preparación de 2-[2-((S)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-etil-7-metoxi-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona (132).** A una solución del compuesto **S** (37,60 g, 125 mmol) y trietilamina (42 ml, 301 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (800 ml) se le añadió gota a gota (S)-(-)-3-(dimetilamino)-pirrolidina (17,1 g, 150 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de Ar. La mezcla resultante se agitó durante 8 horas. La solución se concentró y se diluyó con agua (200 ml) y EtOAc (50 ml). La solución resultante se basificó a pH 9 con bicarbonato sódico saturado y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro seguido de la retirada de EtOAc al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (Chromatrex NH-DM2035, Fuji Sislyia Chemical Co. Ltd.) usando un gradiente de acetato de etilo al 20-25%/hexanos para producir el compuesto **132** (37,03 g, 73%) en forma de un sólido amorfo de color amarillo.
- Preparación de 2-[2-((S)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-etil-7-metoxi-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona-HCl (132a).** A una solución del compuesto **132** (120 mg, 0,304 mmol) en éter dietílico (2,0 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 0,0722 ml, 0,289 mmol) a temperatura ambiente. Despues de agitar durante 30 minutos, se formó un sólido que se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto **132a** (114 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido, p.f.: 173-180 °C. [α]_D²⁴: -308 (c 0,53, MeOH). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ: 1,21 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,14-2,21 (1H, m), 2,28-2,36 (1H, m), 2,72 (3H, d, J = 4,9 Hz), 2,78 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,08-3,17 (2H, m), 3,36-3,49 (3H, m), 3,68-3,96 (2H, m), 3,92 (3H, s), 6,89 (1H, dd, J = 7,4, 4,3 Hz), 7,01 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,06 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 7,4, 1,8 Hz), 8,32 (1H, dd, J = 4,3, 1,8 Hz), 10,72 (1H, s). Anál. C, 58,45%; H, 6,56%; N, 12,35%. Calc. para C₂₂H₂₆N₄O₃·HCl·H₂O, C, 58,86%; H, 6,51%; N, 12,48%.
- Ejemplo 9. Síntesis de sales de 2-[2-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-etil-7-metoxi-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona**
- Se prepararon más sales de 2-[2-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-etil-7-metoxi-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona (compuesto **132**) de acuerdo con los siguientes métodos.
- Preparación de 2-[2-((S)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-etil-7-metoxi-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona-HCl·H₂O.** A una solución del compuesto **132** (120 mg, 0,304 mmol) en éter dietílico (2,0 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 0,0722 ml, 0,289 mmol) a temperatura ambiente. Despues de agitar durante 30 min, el sólido resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío a temperatura ambiente para dar 2-[2-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-etil-7-metoxi-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona-HCl·H₂O (114 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.f. 173-180 °C. [α]_D²⁴ -308 (c 0,53, MeOH). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,14-2,21 (1H, m), 2,28-2,36 (1H, m), 2,72 (3H, d, J = 4,9 Hz), 2,78 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,08-3,17 (2H, m), 3,36-3,49 (3H, m), 3,68-3,96 (2H, m), 3,92 (3H, s), 6,89 (1H, dd, J = 7,4, 4,3 Hz), 7,01 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,06 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 7,4, 1,8 Hz), 8,32 (1H, dd, J = 4,3, 1,8 Hz), 10,72 (1H, s). Anál. C, 58,45%; H, 6,56%; N, 12,35%. Calc. para C₂₂H₂₆N₄O₃·HCl·H₂O, C, 58,86%; H, 6,51%; N, 12,48%.
- Preparación de 2-[2-((S)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-etil-7-metoxi-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona-2HCl·2H₂O.** A una solución del compuesto **132** (120 mg, 0,304 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 0,228 ml, 0,913 mmol) a temperatura ambiente. Despues de agitar durante 30 min, el sólido resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío a temperatura ambiente para dar 2-[2-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-etil-7-metoxi-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona-2HCl·2H₂O (120 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.f. 150-159 °C. [α]_D²⁶ -272 (c 0,52, MeOH). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,21-2,36 (2H, m), 2,68 (3H, d, J = 4,3 Hz), 2,75 (3H, d, J = 4,3 Hz), 3,06-3,16 (2H,

m), 3,50-3,55 (2H, m), 3,67-3,72 (1H, m), 3,84-3,96 (2H, m), 3,93 (3H, s), 6,92 (1H, dd, J = 7,4, 4,3 Hz), 7,00 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,10 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 7,4,1,8 Hz), 8,32 (1H, dd, J = 4,3,1,8 Hz), 11,34 (1H, s). Anál. C, 52,33%; H, 6,53%; N, 11,11%. Calc. para $C_{22}H_{26}N_4O_3 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$, C, 52,49%; H, 6,41%; N, 11,13%.

5 **Preparación de metanosulfonato de 2-[2-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-etil-7-metoxi-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona monohidrato.** A una solución del compuesto **132** (120 mg, 0,304 mmol) en éter dietílico (3,0 ml) se le añadió ácido metanosulfónico (0,0394 ml, 0,608 mmol) en éter dietílico (1,0 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, el sólido resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío a temperatura ambiente, para dar metanosulfonato de 2-[2-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-etil-7-metoxi-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona monohidrato (141 mg) en forma de un sólido de color blanco. P.f. 43-49 °C. $[\alpha]_D^{25}$ -205 (c 0,34, MeOH). 1H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,07-2,12 (1H, m), 2,31-2,35 (1H, m), 2,33 (6H, s), 2,79 (3H, d, J = 4,9 Hz), 2,82 (3H, d, J = 4,3 Hz), 3,07-3,15 (2H, m), 3,48 (2H, dd, J = 8,6,5,5 Hz), 3,68-3,80 (2H, m), 3,89-3,96 (1H, m), 3,91 (3H, s), 6,27 (1H, s a), 6,91 (1H, dd, J = 7,9,4,9 Hz), 7,01 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 7,9,1,8 Hz), 8,32 (1H, dd, J = 4,9,1,8 Hz), 9,77 (1H, s a). Anál. C, 47,64%; H, 6,01%; N, 9,21%. Calc. para $C_{22}H_{26}N_4O_3 \cdot 2CH_3SO_3H \cdot H_2O$, C, 47,67%; H, 6,00%; N, 9,27%.

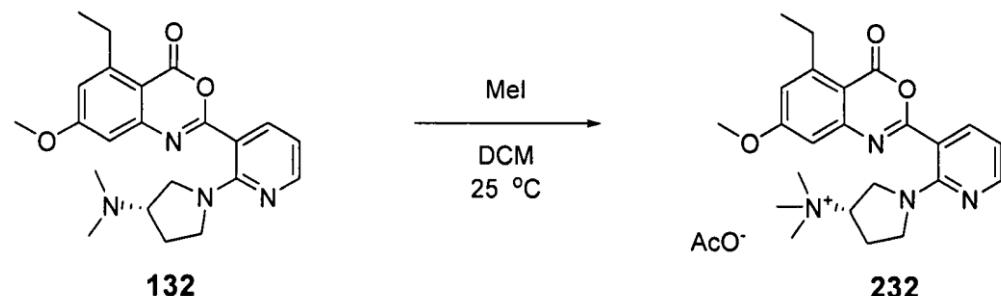
20 **Preparación de trifluoroacetato de 2-[2-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-etil-7-metoxi-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona.** A una solución del compuesto **132** (120 mg, 0,304 mmol) en éter dietílico (2,0 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,0215 ml, 0,289 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, el sólido resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío a temperatura ambiente para dar trifluoroacetato de 2-[2-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-etil-7-metoxi-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona (112 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.f. 117-119 °C. $[\alpha]_D^{25}$ -258 (c 0,56, MeOH). 1H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,02-2,12 (1H, m), 2,28-2,36 (1H, m), 2,79 (6H, s), 3,08-3,17 (2H, m), 3,47 (1H, dd, J = 8,0, 5,5 Hz), 3,67-3,79 (2H, m), 3,86-3,91 (1H, m), 3,91 (3H, s), 6,90 (1H, dd, J = 7,9,4,3 Hz), 7,00 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 7,4,1,8 Hz), 8,33 (1H, dd, J = 4,3, 1,8 Hz), 9,85 (1H, s). Anál. C, 56,05%; H, 5,21%; N, 10,91%. Calc. para $C_{22}H_{26}N_4O_3 \cdot CF_3CO_2H$, C, 56,69%; H, 5,35%; N, 11,02%.

30 **Preparación de 2-[2-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-etil-7-metoxi-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona-1,5-trifluoroacetato.** A una solución del compuesto **132** (120 mg, 0,304 mmol) en éter dietílico (2,0 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,0678 ml, 0,913 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, el sólido resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío a temperatura ambiente para dar 2-[2-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-etil-7-metoxi-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona-1,5-trifluoroacetato (131 mg) en forma de un sólido incoloro. P.f. 124-125 °C. $[\alpha]_D^{25}$ -235 (c 0,58, MeOH). 1H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,21 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,03-2,12 (1H, m), 2,30-2,36 (1H, m), 2,78 (3H, d, J = 4,3 Hz), 2,81 (3H, d, J = 4,3 Hz), 3,08-3,18 (2H, m), 3,47 (1H, dd, J = 8,6,5,5 Hz), 3,69 (1H, dd, J = 12,2, 7,3 Hz), 3,77 (1H, dd, J = 1,6, 6,7 Hz), 3,91 (3H, s), 3,91-3,95 (1H, m), 6,89 (1H, dd, J = 7,4,4,3 Hz), 7,00 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 7,4,1,8 Hz), 8,32 (1H, dd, J = 4,3,1,8 Hz), 9,86 (1H, s), 9,94 (0,5H, s). Anál. C, 53,04%; H, 4,89%; N, 9,98%. Calc. para $C_{22}H_{26}N_4O_3 \cdot 1,5CF_3CO_2H$, C, 53,10%; H, 4,90%; N, 9,91%.

40 **Preparación de 2-[2-((S)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-etil-7-metoxi-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona-0,5 D-tartrato.H₂O.** A una solución del compuesto **132** (100 mg, 0,254 mmol) en metanol (2,0 ml) se le añadió ácido D-tartárico (19,0 mg, 0,127 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, el sólido resultante se filtró, se lavó con metanol y se secó al vacío a temperatura ambiente, para dar hemi-D-tartrato de 2-[2-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-etil-7-metoxi-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona monohidrato (49,3 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.f. 144-145 °C. $[\alpha]_D^{25}$ -386 (c 0,22, MeOH). 1H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,20 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,69-1,79 (1H, m), 2,06-2,12 (1H, m), 2,20 (6H, s), 2,82-2,90 (1H, m), 3,09-3,16 (2H, m), 3,21-3,31 (2H, m), 3,44-3,51 (2H, m), 3,90 (3H, s), 4,13 (1H, s), 6,80 (1H, dd, J = 8,0, 4,9 Hz), 7,01 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,03 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 8,0, 1,8 Hz), 8,28 (1H, dd, J = 4,9, 1,8 Hz). Anál. C, 59,22%; H, 6,56%; N, 11,42%. Calc. para $C_{22}H_{26}N_4O_3 \cdot 0,5C_4H_6O_2H_2O$, C, 59,13%; H, 6,41%; N, 11,49%.

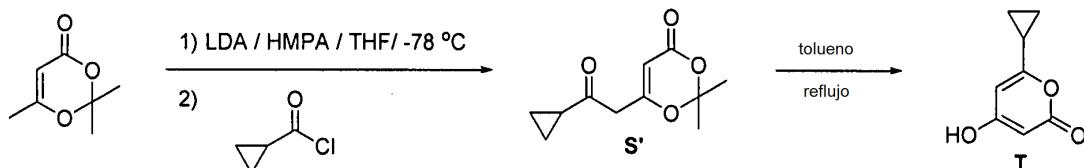
50 **Preparación de 2-[2-((S)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-etil-7-metoxi-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona-0,75 L-tartrato-H₂O.** A una solución del compuesto **132** (100 mg, 0,254 mmol) en metanol (2,0 ml) se le añadió ácido L-tartárico (19,0 mg, 0,127 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, el sólido resultante se filtró, se lavó con metanol y se secó al vacío a temperatura ambiente, para dar 2-[2-((S)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-etil-7-metoxi-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona-0,75 L-tartrato-H₂O (86,3 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.f. 148-155 °C. $[\alpha]_D^{25}$ -345 (c 0,052, MeOH). 1H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,20 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,71-1,81 (1H, m), 2,06-2,14 (1H, m), 2,23 (6H, s), 2,88-2,94 (1H, m), 3,07-3,14 (2H, m), 3,33-3,40 (2H, m), 3,44-3,50 (2H, m), 3,90 (3H, s), 4,16 (1,5H, s), 6,80 (1H, dd, J = 8,0,4,9 Hz), 7,00 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,02 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 8,0, 1,8 Hz), 8,28 (1H, dd, J = 4,9, 1,8 Hz). Anál. C, 57,59%; H, 6,29%; N, 10,53%. Calc. para $C_{22}H_{26}N_4O_3 \cdot 0,75C_4H_6O_2H_2O$, C, 57,19%; H, 6,24%; N, 10,67%.

Ejemplo 10. Síntesis de un inhibidor de HNE portador de amina cuaternaria



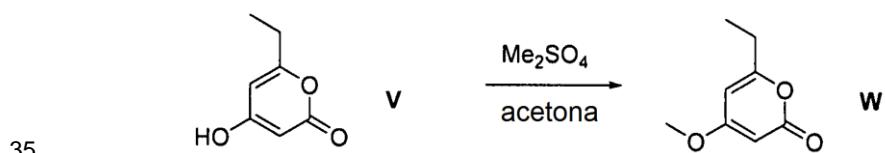
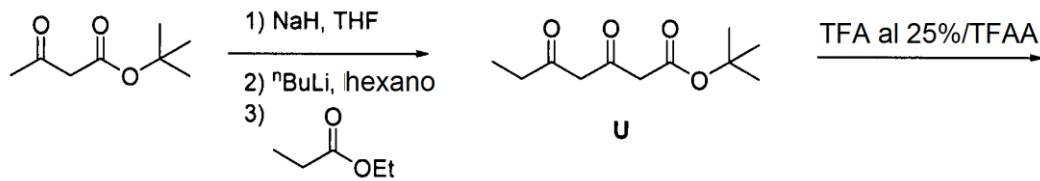
Preparación de {1-[3-(5-ethyl-7-metoxi-4-oxo-4H-benz[d][1,3]oxazin-2-il]-piridin-2-il}-pirrolidin-3-il}-trimetilacetato amónico (232). A una solución del compuesto 132 (30 mg, 0,076 mmol) en diclorometano (380 µl) se le añadió yoduro de metilo (14,2 µl, 0,228 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró, y el residuo se purificó usando HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se liofilaron para producir el compuesto 232 (27,8 mg, 89%) en forma de un polvo de color amarillo. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,30 (dd, 1H, J = 4,5 Hz), 8,11 (dd, 1H, J = 1,6 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,89 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,43 (s, 9H), 3,19 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, J = 7,5 Hz). ESMS m/z: 409,1 [M $^+$]

Ejemplo 11. Síntesis de Pironas

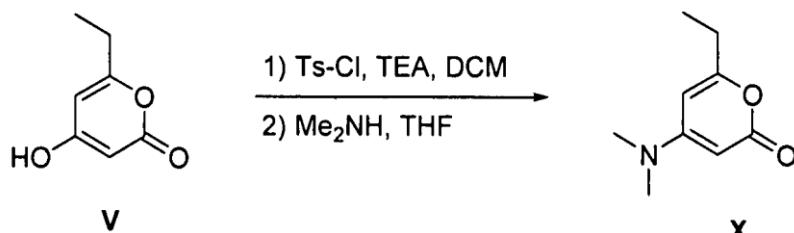


Preparación de 6-(2-Ciclopropil-2-oxo-etil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona (S'). A una solución agitada de THF (500 ml) y diisopropilamina (32,45 ml, 227 mmol) a -78 °C se le añadió n-butil litio 2 M (126 ml, 250 mmol). Despues, la reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C. A la mezcla se le añadió HMPA (66,58 ml, 383 mmol) a -78 °C y la reacción se agitó durante 30 minutos más. A esta mezcla fría se le añadió gota a gota 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona (25,3 ml, 191 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 30 minutos más a -78 °C. A la reacción se le añadió gota a gota cloruro de ciclopropanocarbonilo (8,76 ml, 95,7 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante una noche. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió HCl 1 N hasta que se obtuvo un pH de 6. La reacción se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron usando evaporación rotatoria para dar un aceite de color pardo oscuro. La purificación del compuesto S' se consiguió usando cromatografía sobre gel de sílice y un gradiente de EtOAc al 2,5%-hexanos seguido de EtOAc al 2,5%/diclorometano. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron usando evaporación rotatoria para obtener el compuesto S' en forma de un aceite transparente (6,21 g, 28%). $^1\text{H-RMN}$ CDCl_3 δ: 5,40 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,74 (s, 6H), 1,15 (m, 2H), 1,02 (m, 2H). ESMS m/z: 211 [M+H]⁺, 233 [M+Na]⁺, 153 [M-acetalon]⁺.

30 Preparación de 6-Ciclopropil-4-hidroxi-2-pirona (T). El compuesto **S'** (6,21 g, 29,5 mmol) se disolvió en tolueno (35 ml) y se calentó a refluo durante 45 minutos. Según la mezcla de reacción se enfriaba a temperatura ambiente, el compuesto del título se retiró por precipitación, se retiró por filtración y se secó a alto vacío para producir el compuesto **T** (3,21 g, 71%) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN CDCl_3 δ: 6,07 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 1,88 (m, 1H), 0,90 (m, 4H). ESMS m/z: 153 [M+H]⁺, 175 [M+Na]⁺.



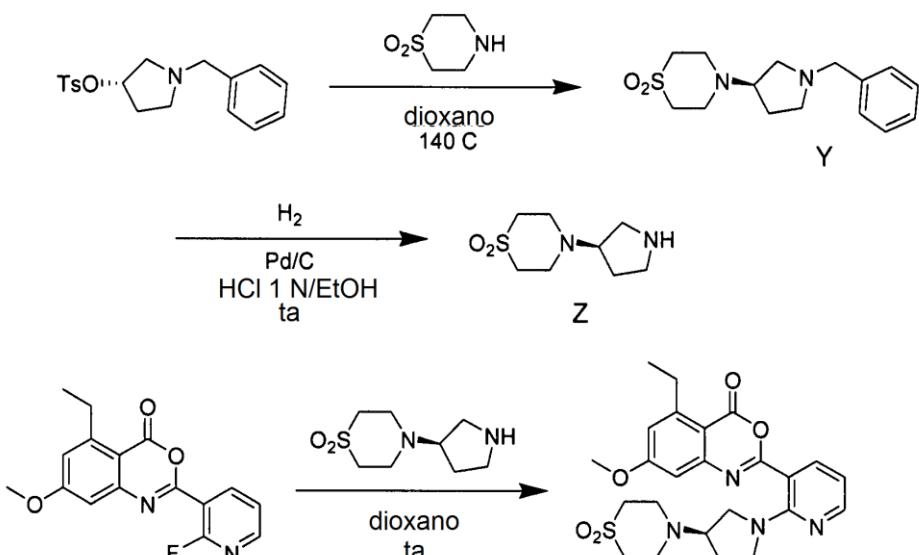
- Preparación de éster t-butílico del ácido 3,5-dioxoheptanoico (U).** Lo siguiente se basa en el procedimiento descrito en B. Lygo, Tetrahedron, 51, págs. 12859-12868 (1995). A un matraz de 5 litros secado al horno se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,21 mmoles, 48,55 g) en una atmósfera de gas nitrógeno. El hidruro se lavó con hexanos (4 x 250 ml). Después, el hidruro se suspendió en tetrahidrofurano seco (THF) (2000 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. A esta solución se le añadió mediante un embudo de adición gota a gota acetacetato de t-butilo (160 g, 1,01 mmol) durante 2 horas a 0 °C con un flujo constante de gas nitrógeno. Después de que se completara la adición, la reacción se dejó en agitación a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos más. A esta mezcla se le añadió mediante un embudo de adición gota a gota n-butil litio (2 M en ciclohexano, 556 ml, 1,11 mmol) durante 3 horas. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 30 minutos más. Se cargó propionato de etilo (85,94 ml, 1,01 mmol) en un embudo de adición y se añadió lentamente a la reacción durante 1,5 horas. En este punto, la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente mientras se agitó durante una noche. La reacción se enfrió una vez más a 0 °C en un baño de hielo y se añadió gota a gota mediante un embudo de adición HCl 2 N (1,15 litros, enfriado a 0 °C antes de la adición) durante 2 horas. El pH de la reacción se comprobó para garantizar la neutralización. Cuando fue necesario, se añadió mediante una pipeta más cantidad de HCl 2 N para ajustar la solución a pH 7. En este punto, la porción principal de THF/ciclohexano se decantó lejos de la capa acuosa y el disolvente orgánico se redujo a ~75% usando evaporación rotatoria. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). El residuo obtenido de la reducción del volumen se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se combinó con la combinación orgánica de la extracción acuosa. Esta combinación orgánica se lavó con cloruro sódico saturado (3 x 250 ml), se secó sobre sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. Después, el residuo se sometió a destilación a alto vacío (140 micrómetros, cabezal de destilación de trayectoria corta) para producir 131 g del compuesto en bruto U en forma de un aceite transparente. ^1H RMN CDCl_3 δ: 15,16 (s a, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,22 (c, 2H, J = 8,0 Hz), 1,46 (s, 9H), 1,14 (t, 3H, J = 8,0 Hz). ESMS m/z: 237 [M+Na $^+$], 159 [M-t-butilo] $^+$.
- Preparación de 6-etil-4-hidroxipiran-2-ona (V).** Se puso una solución de ácido trifluoroacético al 25% (v/v) (TFA) en anhídrido trifluoroacético (TFAA, 1117 ml) en un matraz de fondo redondo de 2 litros y se enfrió en un baño de hielo durante 40 minutos. El compuesto en bruto U se cargó en un embudo de adición y se añadió lentamente a la mezcla agitada durante 2 horas. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante una noche. La solución de TFA/TFAA se retiró por evaporación rotatoria. El TFA residual pudo retirarse por destilación azeotrópica con tolueno. Después, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 10-50% en diclorometano. Las fracciones apropiadas se recogieron y se concentraron por evaporación rotatoria para producir el compuesto V (63,15 g, 45%) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN CDCl_3 δ: 11,08 (s a, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 2,52 (c, 2H, J = 8,0 Hz), 1,22 (t, 3H, J = 8,0 Hz). ESMS m/z: 141,0 [M+H $^+$].
- Preparación de 6-Etil-4-metoxipiran-2-ona (W).** Los siguientes se basan en el procedimiento descrito en Deshpande, V. H. y col. Indian Journal of Chemistry, 35, págs. 790-793 (1996). El compuesto V (57,65 g, 411 mmol) se puso en un matraz de tres bocas de 2000 ml secado al horno y se disolvió en acetona seca (1500 ml). A esta solución se le añadieron carbonato potásico (74 g, 540 mmoles) y sulfato de dimetilo (51 ml, 540 mmoles). El matraz se equipó con un condensador de agua y un agitador mecánico. La mezcla se calentó a refluo durante 3,5 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. Por lo tanto, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se retiraron por filtración. El disolvente del filtrado se retiró por evaporación rotatoria. El residuo oleoso de color amarillo dejado atrás se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 10% al 50% en hexanos. Las fracciones apropiadas se recogieron y se concentraron por evaporación rotatoria para producir el compuesto W (40,55 g, 61%) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN CDCl_3 δ: 5,78 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,51 (c, 2H, J = 8,0 Hz), 1,22 (t, 3H, J = 8,0 Hz). ESMS m/z: 155 [M+H $^+$].



- Preparación de 4-dimetilamino-6-etil-2-pirona (X).** El compuesto V (4,9 g, 35 mmol) se disolvió en diclorometano (50 ml) y se añadió trietilamina (12,2 ml, 87,5 mmol). A la solución resultante se le añadió cloruro de tosilo (6,7 g, 35 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió dimetilamina (2,0 M en tetrahidrofurano, 19,25 ml, 38,5 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas más a 0 °C. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y después se concentró usando evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol al 0-10% en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se concentraron por evaporación rotatoria para producir el compuesto X (3,6 g, rendimiento del 62%) en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN CDCl_3 δ: 5,74 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 2,95 (s, 6H), 2,43 (c, 2H, J = 20 Hz), 1,18

(t, 3H, J = 12 Hz). ESMS m/z: 168,1 [M+H⁺].

Ejemplo 12. Síntesis de Compuestos de Pirrolidina Quiral



- 5 **Preparación de 1,1-dióxido de (R)-4-(1-bencil-pirrolidin-3-il)-tiomorfolina (Y).** Se preparó 1-bencil-pirrolidin-3-il éster del ácido (S)-tolueno-4-sulfónico como se describe en J. Med. Chem. **1992**, 35, 4205. Se recogieron 1-bencil-pirrolidin-3-il éster (S)-tolueno-4-sulfónico (400 mg, 1,208 mmol, 1 equiv.) y 1,1-dioxo-tiomorfolina (817 mg, 6,042 mmol, 5 equiv.) en dioxano y se calentaron a 140 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el dioxano se retiró usando evaporación rotatoria. El residuo resultante se purificó en una columna de amina Biotage 40M usando un gradiente de acetato de etilo al 0-50%/hexanos para obtener el compuesto del título (88 mg, 25%) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz) CDCl₃ δ 7,30-7,20 (m, 5H), 3,55-3,54 (s, 2H), 3,19-3,17 (m, 1H), 3,01-2,91 (m, 6H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,51-2,43 (m, 2H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H). ESMS m/z: 295,2 [M+H]⁺.
- 10 **Preparación de 1,1-dióxido de (R)-4-Pirrolidin-3-il-tiomorfolina (Z).** El compuesto Y (88 mg, 0,2989 mmol, 1 equiv.) se disolvió en EtOH (2,0 ml) y se añadió HCl 1 N (300 µl). La solución se desgasificó 3 veces con N₂ y se añadió el catalizador de paladio (10 mg, 5% en mmol). Se desgasificó 3 veces con H₂ (g) y se hidrogenó durante 90 minutos. El catalizador se retiró por filtración y se añadió HCl 1 N (300 µl). El disolvente se retiró al vacío, se recogió en agua y se liofilizó para obtener el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo (59 mg, 82%). ¹H RMN (400 MHz) D₂O δ 3,88-3,68 (dm, 2H), 3,57-3,45 (m, 10H), 3,37-3,29 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 205,1 [M+H]⁺.

- 15 **Preparación de 5-etil-2-[2-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)pirrolidin-1-il]piridin-3-il]-7-metoxi-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona.** A 5-etil-2-(2-fluoropiridin-3-il)-7-metoxi-4H-benz[d][1,3]oxazin-4-ona (50,0 mg, 0,17 mmol) en 1,4-dioxano anhídrico (850 µl) se le añadieron el compuesto Z (52,9 mg, 0,22 mmol) y diisopropiletil amina (120 µl, 0,85 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante una noche. La solución se concentró y el residuo resultante se purificó en una columna de amina Biotage 40M usando un gradiente de acetato de etilo al 20-75%/hexanos para obtener el compuesto del título. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se concentraron por speedvac para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (19,2 mg, rendimiento del 23%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,33 (dd, 1H, J = 1,0 Hz), 8,1 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 6,92 (dd, 2H, J = 2,5 Hz), 6,83 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,22 (m, 4H), 3,17 (m, 6H), 2,16 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,29 (t, 3H, J = 7,5 Hz); ESMS m/z 485,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 13. Determinación de valores de Cl₅₀ frente a elastasa de neutrófilos humanos.

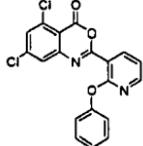
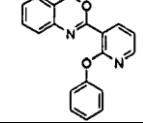
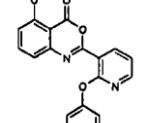
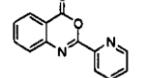
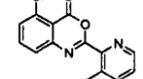
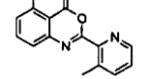
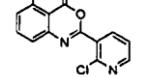
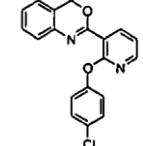
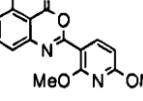
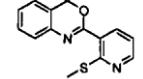
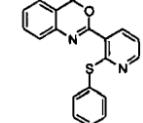
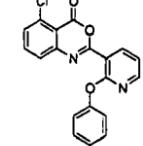
- 35 Se diluyó elastasa de neutrófilo de esputo humano (Elastin Products Co.) en Tampón de Ensayo A (Tris 200 mM pH 7,4, BSA 1 mg/ml) a una concentración de trabajo de 0,55 U/ml. Se añadieron inhibidores disueltos y diluidos en DMSO a 50x a la elastasa en el Tampón de Ensayo A a concentraciones finales que variaban de 1 x 10⁻⁴ M a 6,95 x 10⁻¹² y se preincubaron durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se usó DMSO solo como el control negativo.
- 40 Se disolvió sustrato MeOSuc-AAPV-AMC (Bachem) en DMSO a 20 mM y se diluyó adicionalmente a 1 mM en Tampón de Ensayo A inmediatamente antes de su uso. Se añadió sustrato al ensayo de elastasa a una concentración final de 1 x 10⁻⁴ M. Se permitió que la reacción continuara durante 20 minutos a temperatura ambiente y después se interrumpió con ácido acético a una concentración final de 3 % (v/v). Se preparó un control de fluorescencia de fondo añadiendo sustrato a elastasa que se había interrumpido previamente. La fluorescencia de AMC se midió usando un lector de placas Wallac (Perkin Elmer) Victor 2 equipado con filtros de excitación/emisión

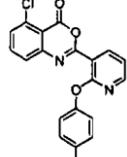
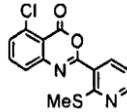
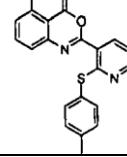
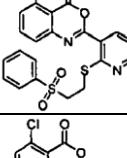
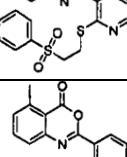
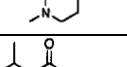
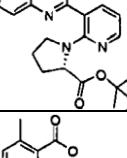
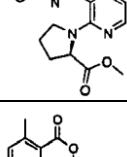
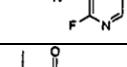
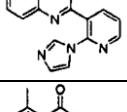
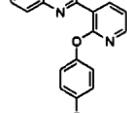
de 355/460 nm. Se representó la intensidad de fluorescencia frente a concentración de inhibidor y se ajustó a la ecuación de Hill para cuantificar los valores de IC_{50} . Los valores de IC_{50} para compuestos ejemplares se representan en la Tabla 1.

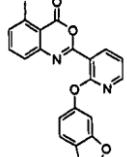
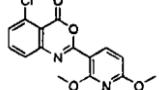
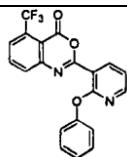
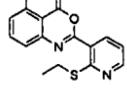
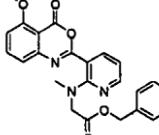
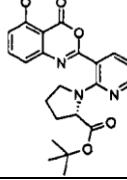
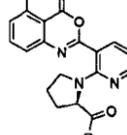
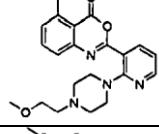
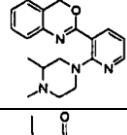
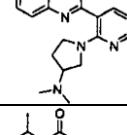
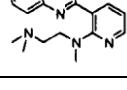
5

Tabla 1. Compuesto ejemplares y su actividad

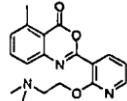
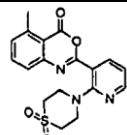
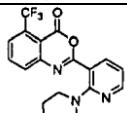
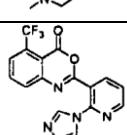
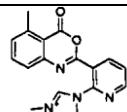
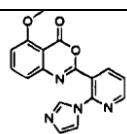
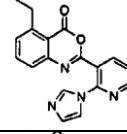
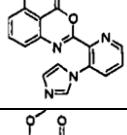
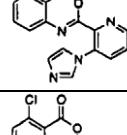
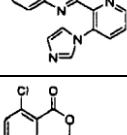
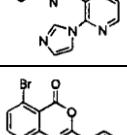
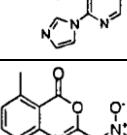
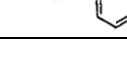
Compuesto	Estructura	Datos de caracterización por espectrometría de masas por electropulverización	IC_{50} DE HNE (NM)
1		269,1 [M + H] ⁺	C
2		331,1 [M + H] ⁺ 353,1 [M + Na] ⁺ 369,0 [M + K] ⁺	B
3		239,1 [M + H] ⁺	D
4		239,1 [M + H] ⁺ 261,1 [M + Na] ⁺ 279,1 [M + K] ⁺	D
5		240,1 [M + H] ⁺ 262,1 [M + Na] ⁺	C
6		253,1 [M] ⁺	D
7		253,1 [M + H] ⁺	C
8		230,1 [M + H] ⁺	D
9		239,1 [M + H] ⁺	D
10		253,1 [M + H] ⁺	D
11		293,0 [M + H] ⁺ 295,0 [M + H] ⁺ , 315,0 [M + Na] ⁺	D
12		259,1 [M + H] ⁺ 261,0 [M + H] ⁺ 281,0 [M + Na] ⁺	C
13		351,1 [M + H] ⁺ 353,1 [M + H] ⁺ 373,1 [M + Na] ⁺ 389,0 [M + K] ⁺	C

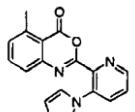
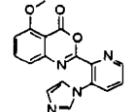
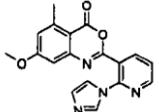
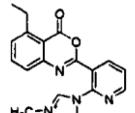
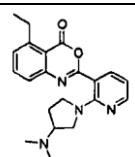
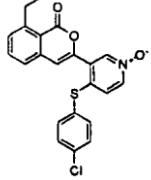
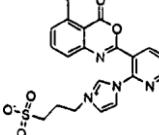
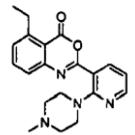
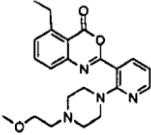
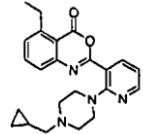
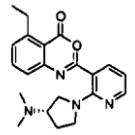
Compuesto	Estructura	Datos de caracterización por espectrometría de masas por electropulverización	Cl ₅₀ DE HNE (NM)
14		385,0 [M + H] ⁺ 387,0 [M + H] ⁺ 409,0 [M + Na] ⁺	D
15		317,1 [M + H] ⁺ 339,1 [M + Na] ⁺	D
16		347,1 [M + H] ⁺ 369,1 [M + Na] ⁺ 385,1 [M + K] ⁺	D
17		225,1 [M + H] ⁺	D
18		273,0 [M + H] ⁺ 274,1 [M + H] ⁺ 295,0 [M + Na] ⁺	B
19		253,1 [M + H] ⁺ 275,1 [M + Na] ⁺	D
20		273,1 [M + H] ⁺ 274,0 [M + H] ⁺ 297,1 [M + Na] ⁺	B
21		365,1 [M + H] ⁺ 367,1 [M + H] ⁺ 387,1 [M + Na] ⁺	B
22		299,1 [M + H] ⁺ 321,1 [M + Na] ⁺	A
23		285,1 [M + H], 307,1 [M + Na] ⁺	C
24		361,1 [M + H] ⁺ 383,1 [M + Na] ⁺	D
25		385,0 [M + H] ⁺ 387,0 [M + H] ⁺ 407,0 [M + Na] ⁺ 422,9 [M + K] ⁺	B

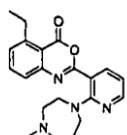
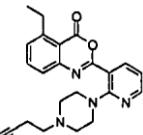
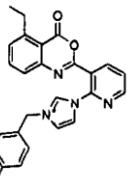
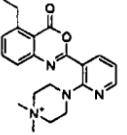
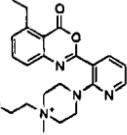
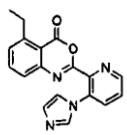
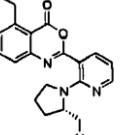
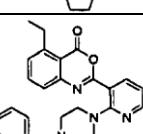
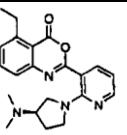
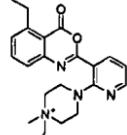
Compuesto	Estructura	Datos de caracterización por espectrometría de masas por electropulverización	Cl_{50} DE HNE (NM)
26		369,1 [M + H] ⁺ 371,1 [M + H] ⁺ 391,0 [M + Na] ⁺ 407,0 [M + K] ⁺	C
27		305,0 [M + H] ⁺ 307,0 [M + H] ⁺ 329,0 [M + Na] ⁺	C
28		381,1 [M + H] ⁺ 383,1 [M + H] ⁺ 403,0 [M + Na] ⁺ 405,0 [M + Na] ⁺	C
29		439,1 [M + H] ⁺ 461,1 [M + Na] ⁺ 477,0 [M + K] ⁺	B
30		459,0 [M + H] ⁺ 481,0 [M + Na] ⁺ 497,0 [M + K] ⁺	B
31		337,2 [M + H] ⁺	C
32		408,2 [M + H] ⁺ 430,2 [M + Na] ⁺ 837,4 [2M + H - Na] ⁺	B
33		366,2 [M + H] ⁺ 388,1 [M + Na] ⁺ 404,1 [M + K] ⁺	B
34		257,1 [M + H] ⁺	C
35		305,0 [M + H] ⁺ 327,0 [M + Na] ⁺	B
36		349,1 [M + H] ⁺ 371,1 [M + Na] ⁺ 387,0 [M + K] ⁺	B

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización por espectrometría de masas por electropulverización	Cl ₅₀ DE HNE (NM)
37		375,1 [M + H] ⁺ 397,1 [M + Na] ⁺ 413,1 [M + K] ⁺	B
38		319,1 [M + H] ⁺ 321,1 [M + H] ⁺ 341,0 [M + Na] ⁺	A
39		385,1 [M + H] ⁺ 407,1 [M + Na] ⁺ 423,0 [M + K] ⁺	A
40		299,1 [M + H] ⁺	D
41		432,0 [M + H] ⁺ 453,9 [M + Na] ⁺ 469,9 [M + K] ⁺	D
42		424,0 [M + H] ⁺ 446,0 [M + Na] ⁺ 461,9 [M + K] ⁺	D
43		382,0 [M + H] ⁺ 403,9 [M + Na] ⁺ 419,9 [M + K] ⁺	D
44		381,0 [M + H] ⁺ 402,9 [M + Na] ⁺	B
45		367,0 [M + H] ⁺ 388,9 [M + Na] ⁺	D
46		351,1 [M + H] ⁺	C
47		339,1 [M + H] ⁺	C

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización por espectrometría de masas por electropulverización	Cl_{50} DE HNE (NM)
48		367,0 [M + H] ⁺	D
49		365,1 [M + H] ⁺	C
50		351,0 [M + H] ⁺	D
51		325,0 [M + H] ⁺	D
52		445,0 [M + H] ⁺ 467,0 [M + Na] ⁺ 482,9 [M + K] ⁺	B
53		351,0 [M + H] ⁺	C
54		377,0 [M + H] ⁺	D
55		370,1 [M + H] ⁺ 392,0 [M + Na] ⁺	D
56		477,0 [M + H] ⁺ 499,0 [M + Na] ⁺	D
57		431,0 [M + H] ⁺ 453,0 [M + Na] ⁺ 470,0 [M + K] ⁺	C
58		552,0 [M + H] ⁺ 574,0 [M + Na] ⁺	C
59		667,0 [M + H] ⁺ 689,0 [M + Na] ⁺ 705,0 [M + K] ⁺	C
60		409,1 [M + H] ⁺	D

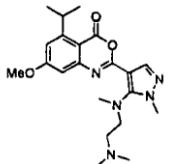
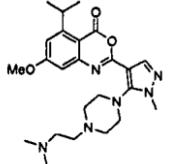
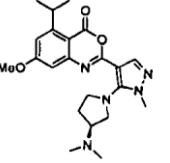
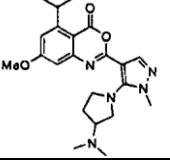
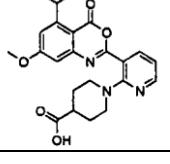
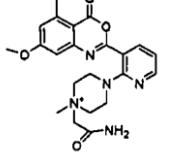
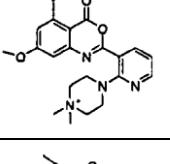
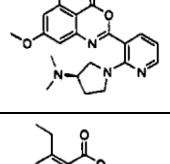
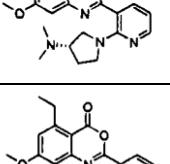
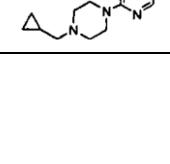
Compuesto	Estructura	Datos de caracterización por espectrometría de masas por electropulverización	Cl_{50} DE HNE (NM)
61		326,0 [M + H] ⁺	D
62		372,0 [M + H] ⁺ 393,9 [M + Na] ⁺ 409,9 [M + K] ⁺	D
63		391,0 [M + H] ⁺	B
64		359,0 [M + H] ⁺ 380,9 [M + Na] ⁺	A
65		319,0 [M] ⁺	D
66		321,0 [M + H] ⁺ 342,9 [M + Na] ⁺	D
67		319,0 [M + H] ⁺ 341,0 [M + Na] ⁺	A
68		305,0 [M + H] ⁺	D
69		321,0 [M + H] ⁺	D
70		324,9 [M + H] ⁺ 326,9 [M + H] ⁺	D
71		324,9 [M + H] ⁺ 326,9 [M + H] ⁺ 346,9 [M + Na] ⁺	D
72		390,9 [M + Na] ⁺	C
73		254,0 [M] ⁺	D

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización por espectrometría de masas por electropulverización	Cl ₅₀ DE HNE (NM)
75		305,0 [M + H] ⁺	D
76		321,0 [M + H] ⁺	D
83		335,0 [M + H] ⁺	D
84		333,1 [M] ⁺	B
85		365,1 [M + H] ⁺	A
86		410,9 [M] ⁺	C
87		441,0 [M] ⁺	A
88		351,1 [M + H] ⁺	A
89		395,1 [M + H] ⁺	A
90		391,1 [M + H] ⁺	A
91		365,1 [M + H] ⁺	A

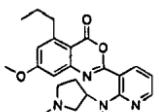
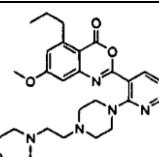
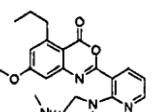
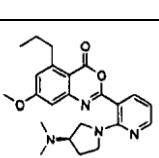
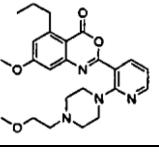
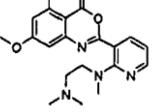
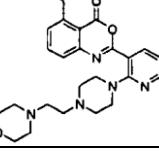
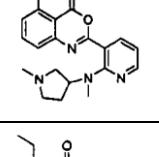
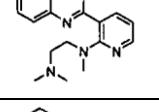
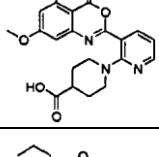
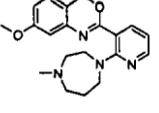
Compuesto	Estructura	Datos de caracterización por espectrometría de masas por electropulverización	Cl ₅₀ DE HNE (NM)
92		365,1 [M + H] ⁺	A
93		390,1 [M + H] ⁺	A
94		442,9 [M] ⁺	B
95		365,1 [M] ⁺	A
96		409,1 [M] ⁺	A
97		319,3 [M + H] ⁺ 341,0 [M + Na] ⁺	A
98		405,1 [M + H] ⁺	A
99		445,1 [M + H] ⁺	A
100		365,1 [M + H] ⁺	A
101		351,1 [M-CH ₂ CONH ₂] ⁺ 409,1 [M] ⁺	A

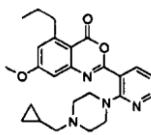
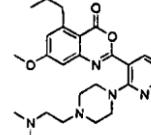
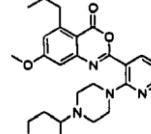
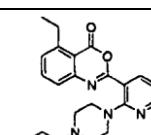
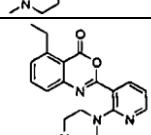
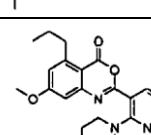
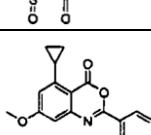
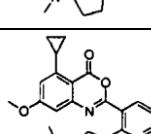
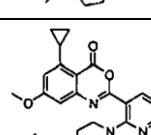
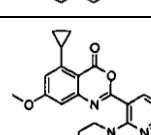
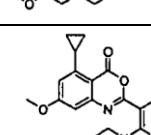
Compuesto	Estructura	Datos de caracterización por espectrometría de masas por electropulverización	Cl ₅₀ DE HNE (NM)
102		471,1 [M]+	A
103		405,1 [M]+	A
104		377,1 [M + H]+	A
105		381,1 [M + H]+	B
106		349,0 [M + H]+	A
107		395,1 [M + H]+	D
108		635,1 [M + H]+	D
109		363,1 [M + H]+	B
110		409,1,1 [M + H]+	C
111		409,1,1 [M + H]+	C
112		435,1 [M + H]+	C

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización por espectrometría de masas por electropulverización	Cl_{50} DE HNE (NM)
113		439,1 [M + H] ⁺	C
114		494,1 [M + H] ⁺	C
115		452,1 [M + H] ⁺	C
116		478,1 [M + H] ⁺	C
117		409,1 [M + H] ⁺	C
118		397,1 [M + H] ⁺	C
119		442,1 [M + H] ⁺	D
120		345,0 [M + H] ⁺	B
121		409,0 [M + H] ⁺	D
122		409,1 [M + H] ⁺	C
123		398,1 [M + H] ⁺	D

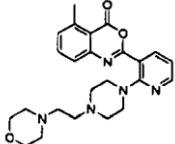
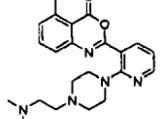
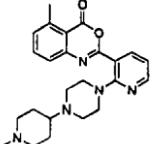
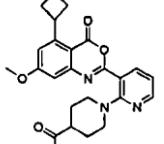
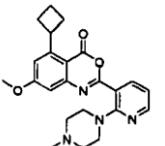
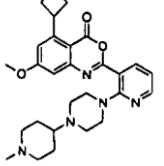
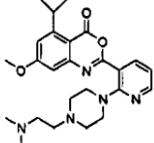
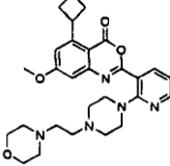
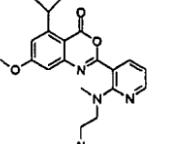
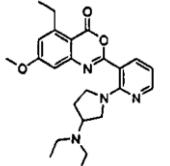
Compuesto	Estructura	Datos de caracterización por espectrometría de masas por electropulverización	Cl ₅₀ DE HNE (NM)
124		400,1 [M + H] ⁺	D
125		455,1 [M + H] ⁺	D
126		412,1 [M + H] ⁺	D
127		412,1 [M + H] ⁺	D
128		424,0 [M + H] ⁺	D
129		452,0 [M] ⁺	C
130		409,0 [M + H] ⁺	C
131		395,1 [M + H] ⁺	A
132		395,1 [M + H] ⁺	A
133		421,1 [M + H] ⁺	B

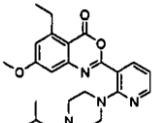
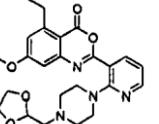
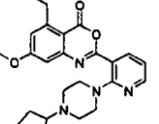
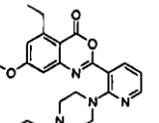
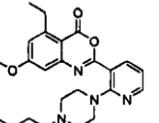
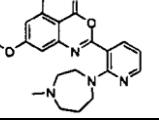
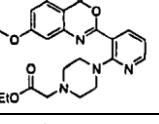
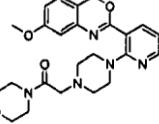
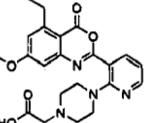
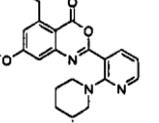
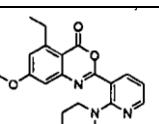
Compuesto	Estructura	Datos de caracterización por espectrometría de masas por electropulverización	Cl_{50} DE HNE (NM)
134		425,1 [M + H]+	A
135		480,1 [M + H]+	B
136		438,1 [M + H]+	B
138		395,1 [M + H]+	B
139		410,1 [M + H]+	B
140		407,1 [M + H]+	C
141		393,1 [M + H]+	D
142		394,1 [M + H]+	D
143		477,1 [M + H]+	D
144		408,1 [M + H]+	D
145		395,1 [M + H]+	D

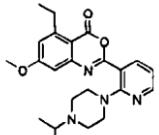
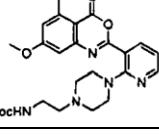
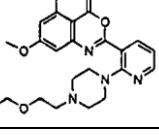
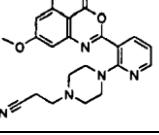
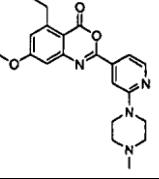
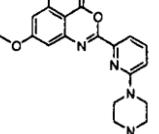
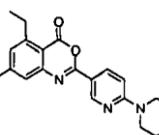
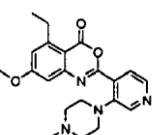
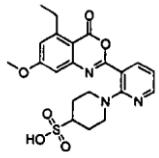
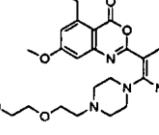
Compuesto	Estructura	Datos de caracterización por espectrometría de masas por electropulverización	Cl_{50} DE HNE (NM)
146		409,1 [M + H]+	D
147		494,1 [M + H]+	C
148		409,1 [M + H]+	B
149		409,1 [M + H]+	C
150		439,1 [M + H]+	C
151		397,1 [M + H]+	B
152		450,0 [M + H]+	A
153		365,1 [M + H]+	B
154		353,1 [M + H]+	A
155		424,1 [M + H]+	C
156		409,1 [M + H]+	C

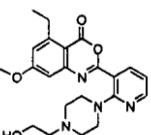
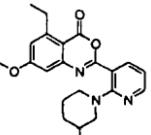
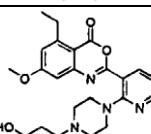
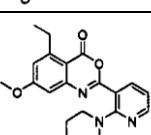
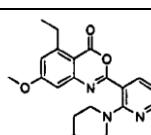
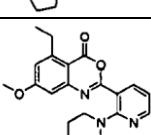
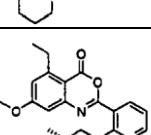
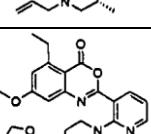
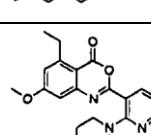
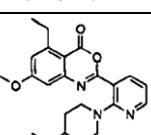
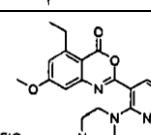
Compuesto	Estructura	Datos de caracterización por espectrometría de masas por electropulverización	Cl ₅₀ DE HNE (NM)
157		435,1 [M + H]+	C
158		452,1 [M + H]+	B
159		478,1 [M + H]+	B
161		434,1 [M + H]+	A
162		408,1 [M + H]+	A
163		484,1 [M + H]+	C
164		407,1 [M + H]+	C
165		407,1 [M + H]+	C
166		433,1 [M + H]+	C
167		437,1 [M + H]+	C
168		492,1 [M + H]+	C

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización por espectrometría de masas por electropulverización	Cl ₅₀ DE HNE (NM)
169		389,1 [M + H] ⁺ 411,0 [M + Na] ⁺	A
170		450,1 [M + H] ⁺	C
171		476,1 [M + H] ⁺	C
172		395,1 [M + H] ⁺	C
173		422,1 [M + H] ⁺	D
174		436,1 [M + H] ⁺	D
175		421,1 [M + H] ⁺	D
176		421,1 [M + H] ⁺	C
177		351,0 [M + H] ⁺ 373,0 [M + Na] ⁺	B
178		351,1 [M + H] ⁺ 373,0 [M + Na] ⁺	B

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización por espectrometría de masas por electropulverización	Cl ₅₀ DE HNE (NM)
179		436,1 [M + H] ⁺ 458,0 [M + Na] ⁺	B
180		394,1 [M + H] ⁺	B
181		420,0 [M + H] ⁺	B
183		436,1 [M + H] ⁺	D
184		407,1 [M + H] ⁺	B
185		490,1 [M + H] ⁺	D
186		464,1 [M + H]	C
187		506,1 [M + H] ⁺	D
188		409,1 [M + H] ⁺	B
189		423,1 [M + H] ⁺	A

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización por espectrometría de masas por electropulverización	Cl ₅₀ DE HNE (NM)
190		423,1 [M + H] ⁺	A
191		453,1 [M + H] ⁺	A
192		435,1 [M + H] ⁺	A
193		407,1 [M + H] ⁺	A
194		423,1 [M + H] ⁺	A
195		395,1 [M + H] ⁺	A
196		453,1 [M + H] ⁺	A
197		494,1 [M + H] ⁺	A
198		425,1 [M + H] ⁺	B
199		410,1 [M + H] ⁺	B
200		410,1 [M + H] ⁺	B

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización por espectrometría de masas por electropulverización	Cl ₅₀ DE HNE (NM)
201		409,1 [M + H] ⁺	B
202		510,1 [M + H] ⁺	B
203		439,1 [M + H] ⁺	A
204		420,1 [M + H] ⁺	B
205		381,1 [M + H] ⁺	D
206		381,1 [M + H] ⁺	B
207		381,1 [M + H] ⁺	B
208		381,1 [M + H] ⁺	A
209		446,1 [M + H] ⁺	B
210		455,1 [M + H] ⁺	B

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización por espectrometría de masas por electropulverización	Cl_{50} DE HNE (NM)
211		411,1 [M + H]+	A
212		409,1 [M + H]+	B
213		439,1 [M + H]+	A
214		382,1 [M + H]+	A
215		435,1 [M + H]+	A
216		449,1 [M + H]+	A
217		435,1 [M + H]+	A
218		451,1 [M + H]+	A
219		434,1 [M + H]+	B
220		409,1 [M + H]+	B
221		467,1 [M + H]+	B

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización por espectrometría de masas por electropulverización	Cl ₅₀ DE HNE (NM)
222		409,1 [M + H] ⁺	B
223		443,1 [M + H] ⁺	C
224		456,1 [M + H] ⁺	C
225		452,1 [M + H] ⁺	B
226		366,1 [M + H] ⁺	B
227		492,1 [M + H] ⁺	B
228		419,1 [M + H] ⁺	A
229		395,0 [M] ⁺	A
230		439,0 [M] ⁺	A
231		467,1 [M] ⁺	A
232		409,1 [M] ⁺	A

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización por espectrometría de masas por electropulverización	Cl ₅₀ DE HNE (NM)
233		405,0 [M + H] ⁺ 427,0 [M + Na] ⁺	B
234		375,1 [M + H] ⁺	A
235		415,1 [M + H] ⁺	A
236		395,1 [M + H] ⁺	A
237		409,2 [M + H] ⁺	A
238		453,2 [M + H] ⁺	A
239		383,2 [M + H] ⁺	A
240		444,2 [M + H] ⁺ 466,1 [M + Na] ⁺	A
241		397,2 [M + H] ⁺	A
242		423,2 [M + H] ⁺	A
243		465,2 [M + H] ⁺	B

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización por espectrometría de masas por electropulverización	Cl_{50} DE HNE (NM)
244		409,2 [M + H] ⁺	A
245		465,2 [M + H] ⁺ 487,2 [M + Na] ⁺	A
246		423,2 [M + H] ⁺ 445,2 [M + Na] ⁺	B
247		479,2 [M + H] ⁺	A
248		437,2 [M + H] ⁺ 459,2 [M + Na] ⁺	A
250		450,1 [M + H] ⁺ 472,1 [M + Na] ⁺	A
251		451,2 [M + H] ⁺ 473,2 [M + Na] ⁺	A
252		444,2 [M + H] ⁺	A
253		444,2 [M + H] ⁺ 466,2 [M + Na] ⁺	A
254		407,2 [M + H] ⁺	B

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización por espectrometría de masas por electropulverización	Cl ₅₀ DE HNE (NM)
255		465,2 [M + H] ⁺	A
257		463,2 [M + H] ⁺	A
258		439,2 [M + H] ⁺ 461,2 [M + Na] ⁺	B
259		435,2 [M + H] ⁺ 457,2 [M + Na] ⁺	B
260		435,2 [M + H] ⁺	B
261		450,2 [M + H] ⁺	A
262		437,2 [M + H] ⁺ 459,2 [M + Na] ⁺	A
263		455,2 [M + H] ⁺ 477,2 [M + Na] ⁺	A
264		485,2 [M + H] ⁺	A
265		439,2 [M + H] ⁺ 461,2 [M + Na] ⁺	A
266		450,2 [M + H] ⁺	A

Compuesto	Estructura	Datos de caracterización por espectrometría de masas por electropulverización	Cl_{50} DE HNE (nM)
267		437,2 [M + H] ⁺ 459,2 [M + Na] ⁺	A
268		455,2 [M + H] ⁺ 477,2 [M + Na] ⁺	A
269		485,2 [M + H] ⁺ 507,1 [M + Na] ⁺	A
270		425,2 [M + H] ⁺ 447,2 [M + Na] ⁺	A
271		435,2 [M + H] ⁺	A
272		449,2 [M + H] ⁺	A
273		506,2 [M + H] ⁺	B
274		522,3 [M + H] ⁺	A
275		432,2 [M + H] ⁺ 454,2 [M + H] ⁺	A

En la Tabla 1, la Cl_{50} (nM) para elastasa de neutrófilos humanos se representa como sigue: A \leq 15; B = 16-60; C = 61-150; D > 150 y ND = sin datos.

5 Ejemplo 14. Ensayo de hemorragia de pulmón inducida por elastasa de neutrófilos

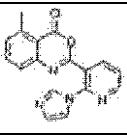
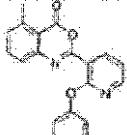
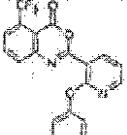
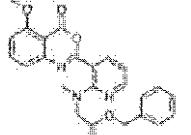
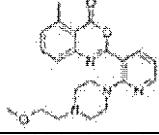
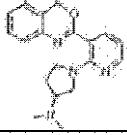
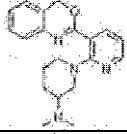
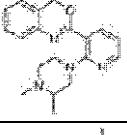
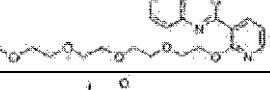
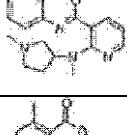
Este ensayo *in vivo* se basa en la estimación de la cantidad de hemorragia en el pulmón después de administración intratraqueal de elastasa de neutrófilos humanos (HNE). La hemorragia se cuantifica midiendo la concentración de hemoglobina en el fluido de lavado bronquioalveolar (BALF).

solución salina actuaron como controles de vehículo. Los ratones se anestesiaron con halotano y la tráquea se expuso por una incisión pequeña en el cuello. Diez minutos después de la administración del compuesto, los ratones recibieron 7,5 unidades/animal de HNE (Elastin Products Co.) disuelto en 25 ml de solución salina. Tres horas después de la instilación de HNE, se sacrificó a los animales con una sobredosis de uretano. El tórax se abrió y los pulmones se lavaron mediante cánula traqueal con 1 ml de solución que consistía en citrato trisódico 0,4 % y cloruro sódico 0,85 %. Se añadió Tritón X-100 al BALF recogido a una concentración final de 0,2 % (v/v) para asegurar la rotura celular. La concentración de hemoglobina en el BALF se determinó midiendo la absorbancia a 405 nm. Los resultados se indican en la Tabla 2 como % de inhibición de hemorragia inducida por HNE con respecto a controles tratados con vehículo.

10

Tabla 2: Actividad *in vivo* de los compuestos

Compuesto	Estructura	% de Inhibición en Modelo de Hemorragia de Pulmón Murino a 10 mg/kg
2		C
4		C
12		NI
13		NI
16		C
18		A
21		A
25		NI
26		B

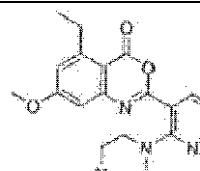
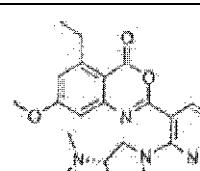
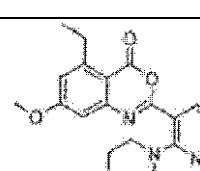
Compuesto	Estructura	% de Inhibición en Modelo de Hemorragia de Pulmón Murino a 10 mg/kg
31		C
35		B
36		C
39		C
41		NI
44		B
46		C
49		A
50		B
52		B
53		B
54		C

En la Tabla 2 los valores de % de inhibición se representan como sigue: A ≤ 10; B = 11-30 y C > 30 y NI = sin inhibición.

5 Ejemplo 15: Modelo de Lesión Pulmonar Aguda (Ensayo de Permeabilidad Pulmonar)

Se anestesiaron ratas Wistar macho adultas (200-250 g) con una inyección intraperitoneal de pentobarbital (30 mg/kg). Bajo el efecto de la anestesia, se injectó por vía intratraqueal lipopolisacárido (LPS) (100 µg/100 µl/animal) o solución salina fisiológica (100 µl/animal). El aumento de la permeabilidad pulmonar tras instilación de LPS se midió por filtración de colorante azul de Evan (EBD) desde la sangre. Se administró EBD (40 mg/5 ml/kg) a través de la vena de la cola 5 horas después de la presentación de LPS. A las 6 horas, se desangró a los animales por perforación cardiaca en anestesia profunda y los vasos pulmonares se perfundieron con 20 ml de solución salina para asegurar la retirada de EBD de los espacios vasculares. Los pulmones se retiraron y se extrajo EBD en 6 ml de formamida a 65 °C durante una noche. El contenido de EBD se determinó midiendo la absorbancia a 620 nm usando un espectrofotómetro. El compuesto de ensayo se disolvió en solución salina con una cantidad pequeña de HCl 1 N y se infundió continuamente por vía intravenosa a una relación de 10 mg/kg/hora durante 6 horas comenzando justo después de la presentación de LPS. Los resultados se presentan en la Tabla 3.

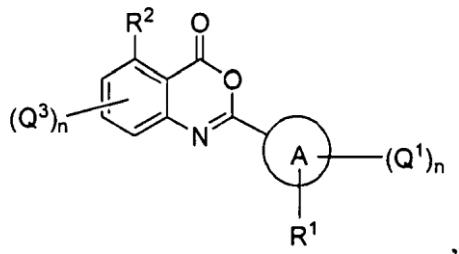
Tabla 3: Actividad *in vivo* de los compuestos (modelo de ALI)

Compuesto	Estructura	% de Inhibición en el modelo de ALI
208		C
132		C
134		B

En la Tabla 3, los valores de % de inhibición se representan como sigue: B = 11-30 y C > 30.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



- 5 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A es un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5-10 miembros conectado al núcleo de benzoxazina por un átomo de carbono del anillo heterocíclico o heteroarilo; R² es halo, pseudohalo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, NR^aR^b, -OR^c, -C(O)R^c o -S(O)_mR^c; cada uno de R^a, R^b y R^c se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterocíclico y heteroarilo;
- 10 10 R¹ es -OR³, -SR³, -NO₂ o NR⁴R⁵; cada R³ se selecciona independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heterocíclico y heteroarilo; R⁴ y R⁵ se seleccionan como se indica a continuación:
- 15 15 i) cada uno de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterocíclico y heteroarilo, con la condición de que al menos uno de R⁴ o R⁵ no sea hidrógeno; o ii) R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno en el que están sustituidos forman un anillo heterocíclico o heteroarilo sustituido o no sustituido de 5-10 miembros, en el que los sustituyentes cuando están presentes se seleccionan entre uno o más Q¹;
- 20 20 m es 0-2; cada n es independientemente de 0 a 6; con la condición de que cuando A es 3-piridinilo y R es halo o metilo, entonces R no sea 2-fenoxi; R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre Q¹, donde Q¹ es halo, pseudohalo, hidroxi, oxo, tia, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, hidroxcarbonilo, hidroxcarbonilalquilo, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alquenilo que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquinilo que contiene de 1 a 2 triples enlaces, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocíclico, heterocicliclalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, alkildiarilsililo, triarilsililo, alkildeno, arilalkildeno, alkilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterociclicarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, arloxcarbonilo, arloxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, alkylaminocarbonilo, dialquilmaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilquilmaminocarbonilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociclico, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralcoxi, alkilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, aralcoxicarboniloxi, aminocarboniloxi, alkilmaminocarboniloxi, dialquilmaminocarboniloxi, alkilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino, isotioureido, ureido, N-alquilureido, N-arilureido, N'-alquilureido, N,N'-dialquilureido, N'-alquil-N'-arilureido, N,N'-diarilureido, N'-arilureido, N,N'-dialquilureido, N-alquil-N'-arilureido, N-aryl-N'-alquilureido, N,N'-diarilureido, N,N'-trialquilureido, N,N'-dialquil-N'-arilureido, N-alquil-N',N'-diarilureido, N-aryl-N',N'-dialquilureido, N,N'-diaril-N'-alquilureido, N,N',N'-triarilureido, amidino, alkylamidino, arylamidino, aminotiocarbonilo, alkylaminotiocarbonilo, arylaminotiocarbonilo, amino, aminoalquilo, alkylaminoalquilo, dialquilmamoalquilo, arilaminoalquilo, diarilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo, alquilarilamino, dialquilmamo, haloalquilmamo, arilamino, diarilamino, alquilarilamino, alquilmamo, alcoxicarbonilamino, aralcoxicarbonilamino, arilcarbonilamino, arilcarbonilaminoalquilo, arloxcarbonilaminoalquilo, ariloxicarbonilamino, ariloxicarbonilamino, alkilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterociclicsulfonilamino, heteroariltilio, azido, -N⁺R⁵¹R⁵²R⁵³, P(R⁵⁰)₂, P(=O)(R⁵⁰)₂, OP(=O)(R⁵⁰)₂, -NR⁶⁰C(=O)R⁶³, dialquifosfonilo, alkilarilfosfonilo, diarilfosfonilo, hidroxifosfonilo, 45 alquiltio, ariltio, perfluoroalquiltio, hidroxicarbonilalquiltio, tiociano, isotiociano, alkilsulfoniloxi, alkilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, hidroxisulfoniloxi, alcoxisulfoniloxi, aminosulfoniloxi, alkylaminosulfoniloxi, dialquilmaminosulfoniloxi, arilaminosulfoniloxi, diarilaminosulfoniloxi, alquilarilaminosulfoniloxi, alquilsulfonilo, alkilsulfonilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alkylaminosulfonilo, dialquilmaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo o alquilarilaminosulfonilo; o dos grupos Q¹, que sustituyen átomos en una disposición 1,2 ó 1,3, forman juntos alquilenodioxi (es decir, -O-(CH₂)_y-O-) tioalquilenoxi (es decir, -S-(CH₂)_y-O-) o alquilenoditioxi (es decir, -S-(CH₂)_y-S-), donde y es 1 ó 2; o dos grupos Q¹, que sustituyen el mismo átomo, forman juntos alquileenol; y cada Q¹ está independientemente no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre Q;
- 50 50 cada Q² es independientemente halo, pseudohalo, hidroxi, oxo, tia, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, hidroxcarbonilo, hidroxcarbonilalquilo, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alquenilo que contiene de 1 a

2 dobles enlaces, alquinilo que contiene de 1 a 2 triples enlaces, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, alquildiarilsililo, triarilsililo, alquilideno, arilalquilideno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterociclicarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, arloxcarbonilo, arloxcarbonilalquilo, 5 aralcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alcoxi, arloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociclico, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, arloxcarboniloxi, arlxcarboniloxi, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, dialquaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, 10 alquinilalcoxicarbonilo, guanidino, isotioureido, ureido, N-alquilureido, N-arilureido, N'-alquilureido, N,N'-dialquilureido, N'-alquil-N'-arilureido, N',N'-diarilureido, N'-arilureido, N,N'-dialquilureido, N-alquil-N'-arilureido, N-aril-N'-alquilureido, N,N'-diarilureido, N,N',N'-trialquilineido, N,N'-dialquil-N'-arilureido, N-alquil-N',N'-diarilureido, N-aril-N',N'-dialquilureido, N,N'-diaril-N'-alquilureido, N,N',N'-triarilureido, amidino, alquilamidino, arilamidino, aminotiocarbonilo, alquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, 15 dialquaminaloalquilo, arilaminoalquilo, diarilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo, alquilamino, dialqulamino, haloalquilamino, arilamino, diarilamino, alquilarilamino, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, aralcoxicarbonilamino, arilcarbonilamino, arilcarbonilaminoalquilo, ariloxiarilcarbonilamino, ariloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterociclsulfonilamino, heteroaraltilio, azido, $-N^+R^{51}R^{52}R^{53}$, $P(R^{50})_2$, $P(=O)(R^{50})_2$, $OP(=O)(R^{50})_2$, $-NR^{60}C(=O)R^{63}$, 20 dialqulfosfonilo, alquilarlfosfonilo, diarilfosfonilo, hidroxifosfonilo, alquiltio, ariltio, perfluoroalquiltio, hidroxicarbonilalquiltio, tiociano, isotiociano, alquilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, hidroxisulfoniloxi, alcoxisulfoniloxi, aminosulfoniloxi, alquilaminosulfoniloxi, dialquaminosulfoniloxi, arilaminosulfoniloxi, diarilaminosulfoniloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquaminosulfonilo, 25 arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo o alquilarilaminosulfonilo; o dos grupos Q^2 , que sustituyen átomos en una disposición 1,2 ó 1,3, forman juntos alquilenodioxi (es decir, $-O-(CH_2)_y-O-$), tioalquilenoxi (es decir, $-S-(CH_2)_y-O-$) o alquilenoditioxi (es decir, $-S-(CH_2)_y-S-$) donde y es 1 ó 2; o dos grupos Q^2 , que sustituyen el mismo átomo, forman juntos alquieno; cada Q^3 se selecciona independientemente entre halo, pseudohalo, hidroxi, oxo, tia, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, 30 hidroxicarbonilo, hidroxicarbonilalquilo, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alquenilo que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquinilo que contiene de 1 a 2 triples enlaces, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, alquildiarilsililo, triarilsililo, alquilideno, arilalquilideno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterociclicarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, arloxcarbonilo, arloxcarbonilalquilo, 35 aralcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alcoxi, arloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociclico, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, arloxcarboniloxi, arlxcarboniloxi, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, dialquaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino, 40 isotioureido, ureido, N-alquilureido, N-arilureido, N'-alquilureido, N,N'-dialquilureido, N'-alquil-N'-arilureido, N,N'-diarilureido, N'-arilureido, N,N'-dialquilureido, N-alquil-N'-arilureido, N,N'-diarilureido, N,N'-trialquilineido, N,N'-dialquil-N'-arilureido, N-alquil-N',N'-diarilureido, N-aril-N',N'-dialquilureido, N,N'-diaril-N'-alquilureido, N,N',N'-triarilureido, amidino, alquilamidino, arilamidino, aminotiocarbonilo, alquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquaminaloalquilo, arilaminoalquilo, diarilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo, alquilamino, dialqulamino, haloalquilamino, arilamino, diarilamino, alquilarilamino, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, aralcoxicarbonilamino, arilcarbonilaminoalquilo, ariloxcarbonilaminoalquilo, ariloxiarilcarbonilamino, ariloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterociclsulfonilamino, heteroaraltilio, azido, $-N^+R^{51}R^{52}R^{53}$, $P(R^{50})_2$, $P(=O)(R^{50})_2$, $OP(=O)(R^{50})_2$, $-NR^{60}C(=O)R^{63}$, 45 dialqulfosfonilo, alquilarlfosfonilo, diarilfosfonilo, hidroxifosfonilo, alquiltio, ariltio, perfluoroalquiltio, hidroxicarbonilalquiltio, tiociano, isotiociano, alquilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, hidroxisulfoniloxi, alcoxisulfoniloxi, aminosulfoniloxi, alquilarilaminosulfoniloxi, dialquaminosulfoniloxi, arilaminosulfoniloxi, diarilaminosulfoniloxi, alquilarilaminosulfoniloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alquilarilaminosulfonilo, dialquaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo o alquilarilaminosulfonilo; o dos grupos Q^1 , que sustituyen átomos en una disposición 1,2 ó 1,3, forman juntos alquilenodioxi (es decir, $-O-(CH_2)_y-O-$), tioalquilenoxi (es decir, $-S-(CH_2)_y-O-$) o alquilenoditioxi (es decir, $-S-(CH_2)_y-S-$) donde y es 1 ó 2; o dos grupos Q^3 , que sustituyen el mismo átomo, forman juntos alquieno; y cada Q^3 está independientemente no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre Q^2 ; 50 R^{50} es hidroxi, alcoxi, aralcoxi, alquilo, heteroarilo, heterociclico, arilo o $-NR^{70}R^{71}$, donde cada uno de R^{70} y R^{71} es independientemente hidrógeno, alquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo o heterociclico, o R^{70} y R^{71} forman juntos alquieno, azaalquieno, oxaalquieno o tiaalquieno; cada uno de R^{51} , R^{52} y R^{53} es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclico o heterocicliclalquilo; 55 R^{60} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclico o heterocicliclalquilo; y R^{63} es alcoxi, aralcoxi, alquilo, heteroarilo, heterociclico, arilo o $-NR^{70}R^{71}$.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es -OR³, -SR³ o NR⁴R⁵; o
en el que R¹ es -OR³ o NR⁴R⁵; o
en el que R¹ es NR⁴R⁵.

3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que A es un anillo heterociclico o heteroarilo 5-7 miembros; o
en el que A es 3-piridinilo, 2-piridinilo, 4-piridinilo o 2-tienilo.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R² es halo, alquilo, haloalquilo o alcoxi; o
en el que R² es cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo o metoxi.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que R³ es alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, haloarilo, alcoxialquilo, alquilarilo o arilsulfonilalquilo; o
en el que R³ es metilo, etilo, fenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-tolilo, fenilsulfoniletilo, 3,4-metilenodioxibencilo o dimetoxiaminoetilo.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R⁴ es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxialquilo.
en el que R⁴ es hidrógeno, metilo o metoxietilo.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R⁵ es aralquoxicarbonilalquilo, dialquilaminoalquilo, heterocicliclalquilo, alquiheterociclico o alcoxialquilo; o
en el que R⁵ es benciloxicarbonilmethyl, dimetilaminoetilo, 4-morfolinoetilo, N-metilpirrolidin-3-il o metoxietilo.

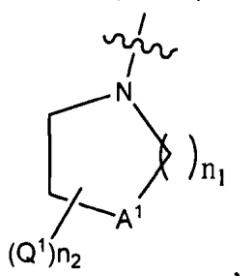
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno en el que están sustituidos forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R¹ es

en el que A¹ es CR⁶R⁷ o NR⁶;
R⁶ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, alcoxialquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, cianoalquilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterocicliclalquilo, aminocarbonilalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxycarbonilalquilo, hidroxycarbonilalquilo, heterocicliccarbonilalquilo, hidroxialcoxialquilo, alcoxycarbonilaminoalquilo, alquinoxycarbonilaminoalquilo, o imidamidilo;

R⁷ es hidrógeno o alquilo;
Q¹ es alquilo, alcoxycarbonilo, fenilo, dialquilamino, alcoxycarbonilo, dialquilaminoalquilo, aralquilo, hidroxycarbonilo, hidroxialcoxialquilo, hidroxycarbonilalquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, -N⁺R⁵¹R⁵²R⁵³, alquilsulfonilalquilmcarbonilo, cicloalquilaminoalquilo, halo, di(hidroxialquilo)amino, dialquilaminoalquilmcarbonilo, heterocicliccarbonilo, -SO₃H o alquilsulfonato;

n₁ es 1 ó 2; y
n₂ es 0-5;
opcionalmente en la que R⁶ es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, 2-propenilo, 2-propinilo, 3-butinilo, fenilo, ciclopropilmetilo, 2-hidroxietilo, hidroxycarboniletilo, hidroxycarbonilpropilo, etoxicarboniletilo, metoximetilo, etoximetilo, cianoetilo, 3-cianopropilo, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, 4-morfolinoetilo, 2-pirimidinilo, 3-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 2-tiazolilo, 4-fluorofenilmethyl, 4-metoxifenilmethyl, pirrolidin-1-ilmetilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, 1,3-dioxolan-2-ilmetilo, N-metilpiperidin-4-il, etoxicarbonilmethyl, hidroxycarbonilmethyl, morfolin-4-ilcarbonilmethyl, t-butiloxicarbonilaminoetilo, hidroxietoxietilo, aminocarbonilmethyl, 2-propiniloxicarbonilaminoetilo o -C(NH)NH₂; y
opcionalmente en la que Q¹ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, dimetilamino, dietilamino, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dietilaminometilo, hidroxi, hidroxycarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, fenilmetilo, hidroxycarbonilpropilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxialquilo, 1-imidazolilo, 4-morfolino, morfolin-4-ilmetilo, morfolin-4-



iletilo, $-N(CH_3)_3^+$, metilsulfonilmethylcarbonilo, cicloalquilaminoalquilo, flúor, di(hidroxietil)amino, dialquilaminoalquilcarbonilo, pirrolidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-iletilo, ciclopipilaminometilo, 2-oxo-piperazin-4-ilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, N-metil-N-(metoxietil)amino, N-metil-piperazin-4-ilcarbonilo, N,N-dimetilaminoetilamino(metil)carbonilo, $-SO_3H$ o $-(CH_2)_3SO_3H$; y

5 opcionalmente en la que R^6 es hidrógeno, metilo, metoximetilo o ciclopipilmetilo; R^7 es hidrógeno;

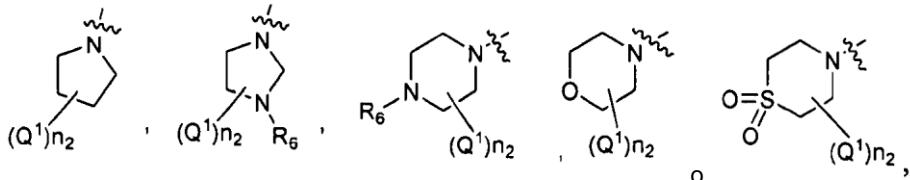
Q^1 es metilo, dimetilamino, terc-butiloxicarbonilo o metoxicarbonilo;

n_1 es 1 ó 2; y

n_2 es 1 ó 2.

10

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R^1 es



en las que R^6 es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo o cicloalquilalquilo;

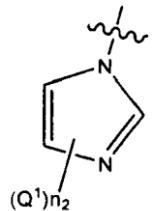
Q^1 es alquilo, dialquilamino o alcoxycarbonilo, y

15

opcionalmente en las que R^6 es hidrógeno, metilo, metoxietilo o ciclopipilmetilo; y

opcionalmente en las que n_2 es 1 y Q^1 es metilo, dimetilamino, terc-butiloxicarbonilo o metoxicarbonilo.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R^1 es

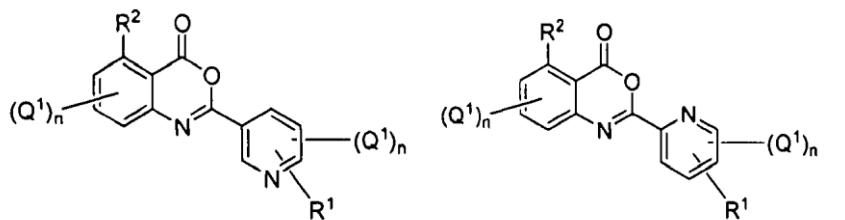


20

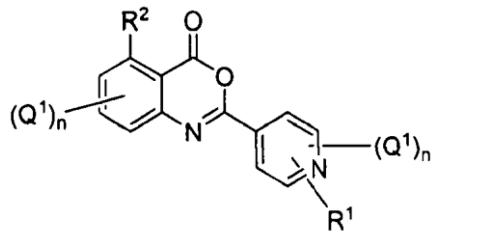
en la que Q^1 es alquilo, dialquilamino o alcoxycarbonilo; y

n_2 es 0-3.

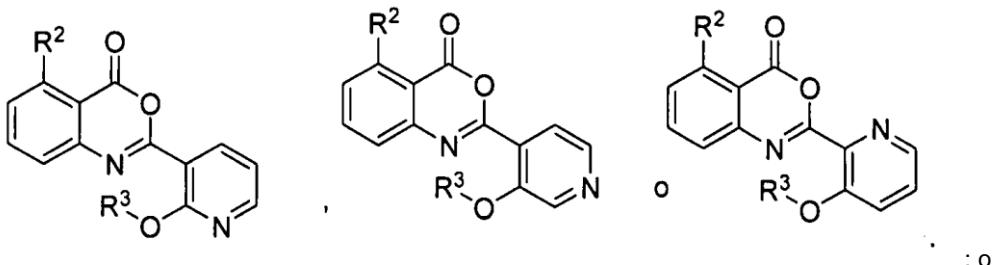
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 que tiene la fórmula:



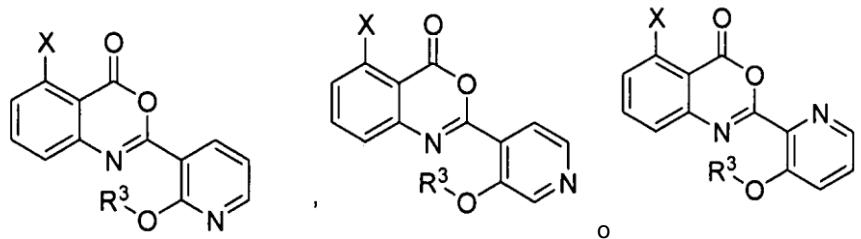
25



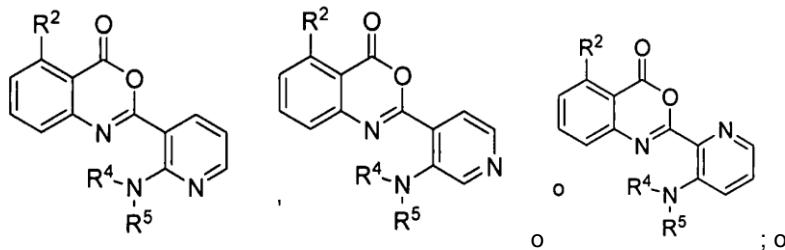
que tiene la fórmula:



que tiene la fórmula:

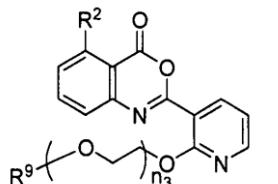


en la que X es flúor o cloro; o
que tiene la fórmula



5

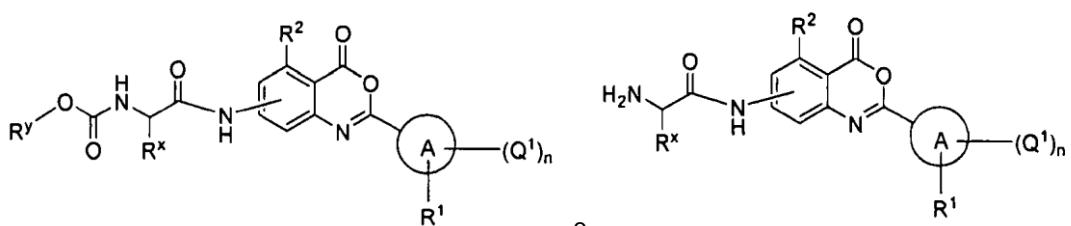
que tiene la fórmula:



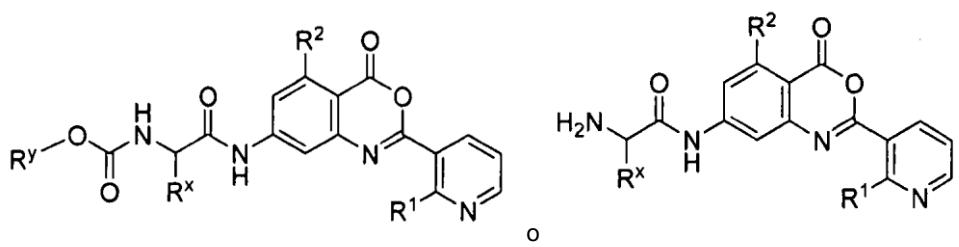
en la que R⁹ es hidrógeno o alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclico o heteroarilo no sustituido o sustituido y n₃ es 1-20;

10 opcionalmente en la que n₃ es 3 ó 4, y

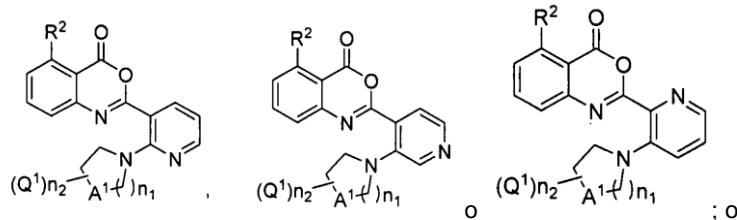
opcionalmente en la que R⁹ es hidrógeno, metilo, fenilo o 3-carboxipiridin-2-ilo; o
que tiene la fórmula:



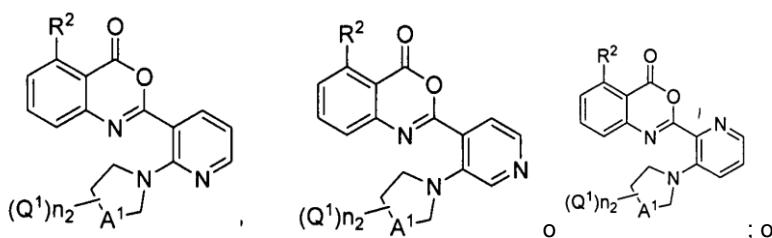
15 en la que cada uno de R^x y R^y se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo;
teniendo opcionalmente la fórmula



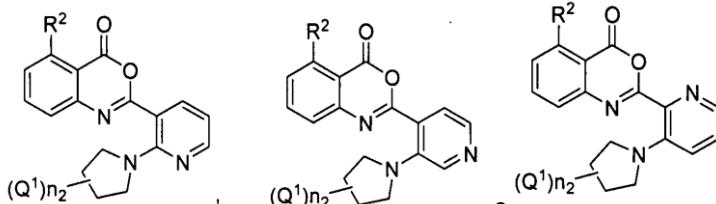
13. El compuesto de la reivindicación 9 que tiene la fórmula:



que tiene la fórmula:



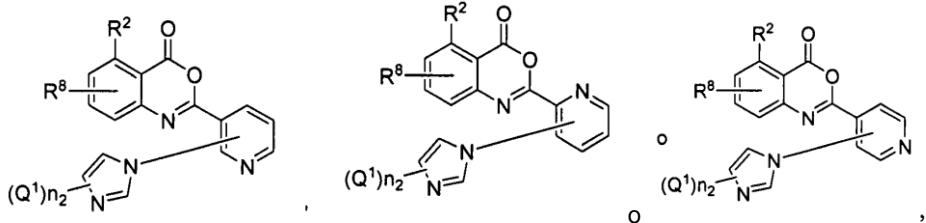
opcionalmente en la que R^2 es metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, metoxi, hidroxi, amino, cloro, acilo o metilsulfenilo; o
que tiene la fórmula:



5

opcionalmente en la que R^2 es metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, metoxi, hidroxi, amino, cloro, acilo o metilsulfenilo.

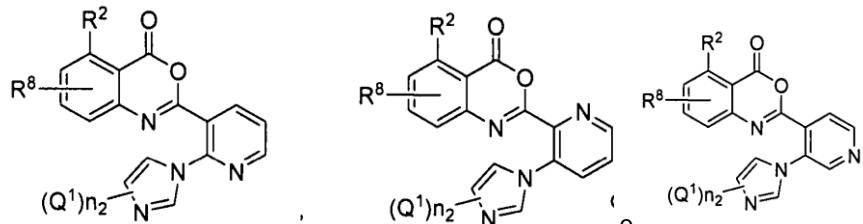
14. El compuesto de la reivindicación 11 que tiene la fórmula:



10

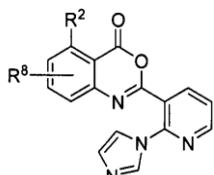
en la que R^8 se selecciona entre hidrógeno, alcoxi, heterociclico y heteroarilo,
opcionalmente en la que R^2 es metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, metoxi, hidroxi, amino, cloro, acilo o metilsulfenilo; o

que tiene la fórmula:



15

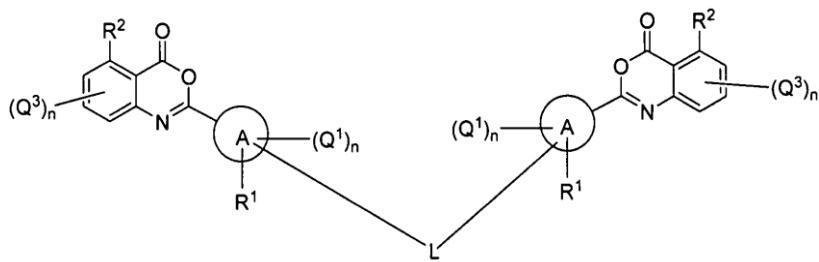
opcionalmente en la que R^2 es alquilo, haloalquilo, alcoxi, amino, halo, alquilcarbonilo o alquilsulfenilo; o
que tiene la fórmula:



20

opcionalmente en la que R^2 es alquilo, haloalquilo, alcoxi, amino, halo, alquilcarbonilo o alquilsulfenilo; y
opcionalmente en la que R^8 es alcoxi, pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo.

15. Un compuesto de fórmula:



en la que L es un enlazador;

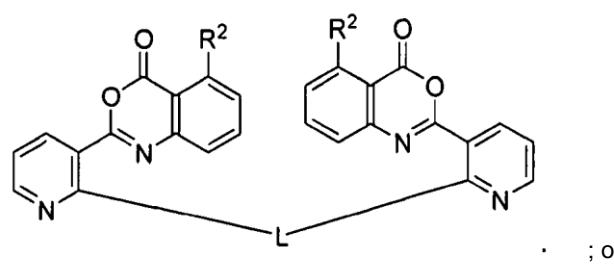
A es un anillo heterociclico o heteroarilo de 5-10 miembros conectado al núcleo de benzoxazina por un átomo de carbono;

- 5 R² es halo, pseudohalo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, NR^aR^b, -OR^c, -C(O)R^c, o -S(O)_mR^c; cada uno de R^a, R^b y R^c se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclico o heteroarilo;
 R¹ es -OR³, -SR³, -NO₂ o NR⁴R⁵,
 10 cada R³ se selecciona independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclico o heteroarilo;
 R⁴ y R⁵ se seleccionan como se indica a continuación:

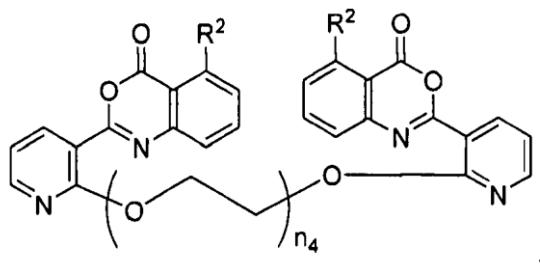
- i) cada uno de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclico o heteroarilo, con la condición de que al menos uno de R⁴ o R⁵ no sea hidrógeno; o
 15 ii) R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno en el que están sustituidos forman un anillo heterociclico o heteroarilo sustituido o no sustituido de 5-10 miembros; donde los sustituyentes cuando están presentes se seleccionan entre uno o más Q¹;
 m es 0-2;
 n es de 0 a 6;
 20 R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre Q¹, donde Q¹ es halo, pseudohalo, hidroxi, oxo, tia, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonilalquilo, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alquenilo que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquinilo que contiene de 1 a 2 triples enlaces, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilalquilo,
 25 trialquilsilico, dialquilarilsilico, alkildiarilsilico, triarilsilico, alkilideno, arilalkilideno, alkilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, ariloxicarbonilo, ariloxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilalquilo, arilcarbonilo, arilcarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxii, heterociclico, cicloalcoxii, perfluoroalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralcoxi, alkilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilsilico, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, aralcoxicarboniloxi, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino, isotioureido, ureido, N-alquileureido, N-arilureido, N'-alquileureido, N,N'-dialquileureido, N'-alquil-N'-arilureido, N,N'-diarilureido, N'-arilureido, N,N'-dialquileureido, N-alquil-N'-arilureido, N-aril-N'-alquileureido, N,N'-diarilureido, N,N',N'-trialquileureido, N,N'-dialquileureido, N-alquil-N',N'-diarilureido, N-aril-N',N'-dialquileureido, N,N'-diaril-N'-alquileureido, N,N',N'-triarilureido, amidino, alkylamidino, arilamidino, aminotiocarbonilo, alkylaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, amino, aminoalquilo, alkylaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, diarilaminoalquilo, alkylarilaminoalquilo, alkylamino, dialquilamino, haloalquilamino, arilamino, diarilamino, alkylarilamino, alkylcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, aralcoxicarbonilamino, arilcarbonilamino, arilcarbonilaminoalquilo, ariloxicarbonilaminoalquilo, ariloxiarilcarbonilamino, ariloxicarbonilamino, alkilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterociclicsulfonilamino, heteroaraltilo, azido, -N⁺R⁵¹R⁵²R⁵³, P(R⁵⁰)₂, P(=O)(R⁵⁰)₂, OP(=O)(R⁵⁰)₂, -NR⁶⁰C(=O)R⁶³, dialquifosfonilo, alkylarilfosfonilo, diarilfosfonilo, hidroxfosfonilo, alquiltio, araltilo, perfluoroalquiltio, hidroxicarbonilalquiltio, tiociano, isotiociano, alkilsulfoniloxi, alkilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, hidroxisulfoniloxi, alcoxisulfoniloxi, aminosulfoniloxi, alkylaminosulfoniloxi, dialquilaminosulfoniloxi, arilaminosulfoniloxi, diarilaminosulfoniloxi, alkylarilaminosulfoniloxi, alkilsulfonilo, alkilsulfonilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alkylaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo o alkylarilaminosulfonilo; o dos grupos Q¹, que sustituyen átomos en una disposición 1,2 ó 1,3, forman juntos alquilenodioxi (es decir, -O-(CH₂)_y-O-), tioalquilenoxi (es decir, -S-(CH₂)_y-O-) o alquilenoditioxo (es decir, -S-(CH₂)_y-S-) donde y es 1 ó 2; o dos grupos Q¹, que sustituyen el mismo átomo, forman juntos alkileno; y
 50 cada Q¹ está independientemente no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre Q²;
 cada Q² es independientemente halo, pseudohalo, hidroxi, oxo, tia, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonilalquilo, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alquenilo que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquinilo que contiene de 1 a 2 triples enlaces, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilalquilo, trialquilsilico, dialquilarilsilico, alkildiarilsilico, triarilsilico, alkilideno, arilalkilideno, alkilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, ariloxicarbonilo, ariloxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilo,

5 aralcoxicarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclico, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, arloxicarboniloxi, aralcoxicarboniloxi, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino, isotioureido, ureido, N-alquilureido, N-arilureido, N'-alquilureido, N,N'-dialquilureido, N'-alquil-N'-arilureido, N,N'-diarilureido, N,N'-dialquileido, N-alquil-N'-arilureido, N-aryl-N'-alquilureido, N,N'-diarilureido, N,N',N'-trialquilureido, N,N'-dialquil-N'-arilureido, N-alquil-N',N'-diarilureido, N-aryl-N',N'-dialquilureido, N,N'-diaril-N'-alquilureido, N,N',N'-triarilureido, amidino, alquilamidino, arilamidino, aminotiocarbonilo, alquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, amino, 10 aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, diarilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, haloalquilamino, arilamino, diarilamino, alquilarilamino, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, aralcoxicarbonilamino, arilcarbonilamino, arilcarbonilaminoalquilo, arloxicarbonilaminoalquilo, ariloxiarilcarbonilamino, ariloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterociclicsulfonilamino, heteroarilstio, azido, -NR⁵¹R⁵²R⁵³, P(R⁵⁰)₂, P(=O)(R⁵⁰)₂, OP(=O)(R⁵⁰)₂, -NR⁶⁰C(=O)R⁶³, 15 dialquifosfonilo, alquilarilfosfonilo, diarilfosfonilo, hidroxifosfonilo, alquiltio, ariltilio, perfluoroalquiltio, hidroxicarbonilalquiltio, tiociano, isotiociano, alquilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, hidroxisulfoniloxi, alcoxisulfoniloxi, aminosulfoniloxi, alquilaminosulfoniloxi, dialquilaminosulfoniloxi, arilaminosulfoniloxi, diarilaminosulfoniloxi, alquilarilaminosulfoniloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, 20 arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo o alquilarilaminosulfonilo; o dos grupos Q², que sustituyen átomos en una disposición 1,2 ó 1,3, forman juntos alquilenodioxi (es decir, -O-(CH₂)_y-O-) tioalquilenoxi (es decir, -S-(CH₂)_y-O-) o alquilenoditioxi (es decir, -S-(CH₂)_y-S-) donde y es 1 ó 2; o dos grupos Q², que sustituyen el mismo átomo, forman juntos alquieno; cada Q³ se selecciona independientemente entre halo, pseudohalo, hidroxi, oxo, tia, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, 25 hidroxicarbonilo, hidroxicarbonilalquilo, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alquenilo que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquinilo que contiene de 1 a 2 triples enlaces, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilalquilo, trialquilsilico, dialquilarilsilico, alquildiarilsilico, triarilsilico, alquildeneno, arilalquildeneno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterociclicarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, arloxicarbonilo, ariloxicarbonilalquilo, 30 aralcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heterociclico, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, aralcoxicarboniloxi, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino, 35 isotioureido, ureido, N-alquilureido, N-arilureido, N'-alquilureido, N,N'-dialquilureido, N'-alquil-N'-arilureido, N,N'-diarilureido, N,N',N'-trialquilureido, N,N'-dialquil-N'-arilureido, N-alquil-N',N'-diarilureido, N-aryl-N',N'-dialquilureido, N,N'-diaril-N'-alquilureido, N,N',N'-triarilureido, amidino, alquilamidino, arilamidino, aminotiocarbonilo, alquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, 40 diarilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, haloalquilamino, arilamino, diarilamino, alquilarilamino, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, aralcoxicarbonilamino, arilcarbonilamino, arilcarbonilaminoalquilo, arloxicarbonilaminoalquilo, alquinoxicarbonilaminoalquilo, ariloxiarilcarbonilamino, ariloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterociclicsulfonilamino, heteroarilstio, azido, -NR⁵¹R⁵²R⁵³, P(R⁵⁰)₂, P(=O)(R⁵⁰)₂, OP(=O)(R⁵⁰)₂, -NR⁶⁰C(=O)R⁶³, dialquifosfonilo, 45 alquilarilfosfonilo, diarilfosfonilo, hidroxifosfonilo, alquiltio, ariltilio, perfluoroalquiltio, hidroxicarbonilalquiltio, tiociano, isotiociano, alquilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, hidroxisulfoniloxi, alcoxisulfoniloxi, aminosulfoniloxi, alquilaminosulfoniloxi, dialquilaminosulfoniloxi, arilaminosulfoniloxi, diarilaminosulfoniloxi, alquilarilaminosulfoniloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo o alquilarilaminosulfonilo; o dos grupos Q¹, que sustituyen átomos en una disposición 1,2 ó 1,3, forman juntos alquilenodioxi (es decir, -O-(CH₂)_y-O-) tioalquilenoxi (es decir, -S-(CH₂)_y-O-) o alquilenoditioxi (es decir, -S-(CH₂)_y-S-) donde y es 1 ó 2; o dos grupos Q³, que sustituyen el mismo átomo, forman juntos alquieno; y cada Q³ está independientemente no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre Q²; 50 55 55 R⁵⁰ es hidroxi, alcoxi, aralcoxi, alquilo, heteroarilo, heterociclico, arilo o -NR⁷⁰R⁷¹, donde cada uno de R⁷⁰ y R⁷¹ es independientemente hidrógeno, alquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo o heterociclico, o R⁷⁰ y R⁷¹ forman juntos alquieno, azaalquieno, oxaalquieno o tiaalquieno; cada uno de R⁵¹, R⁵² y R⁵³ es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclico o heterocicliclalquilo; 60 60 R⁶⁰ es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclico o heterocicliclalquilo; y R⁶³ es alcoxi, aralcoxi, alquilo, heteroarilo, heterociclico, arilo o -NR⁷⁰R⁷¹.

16. El compuesto de la reivindicación 15 que tiene la fórmula:

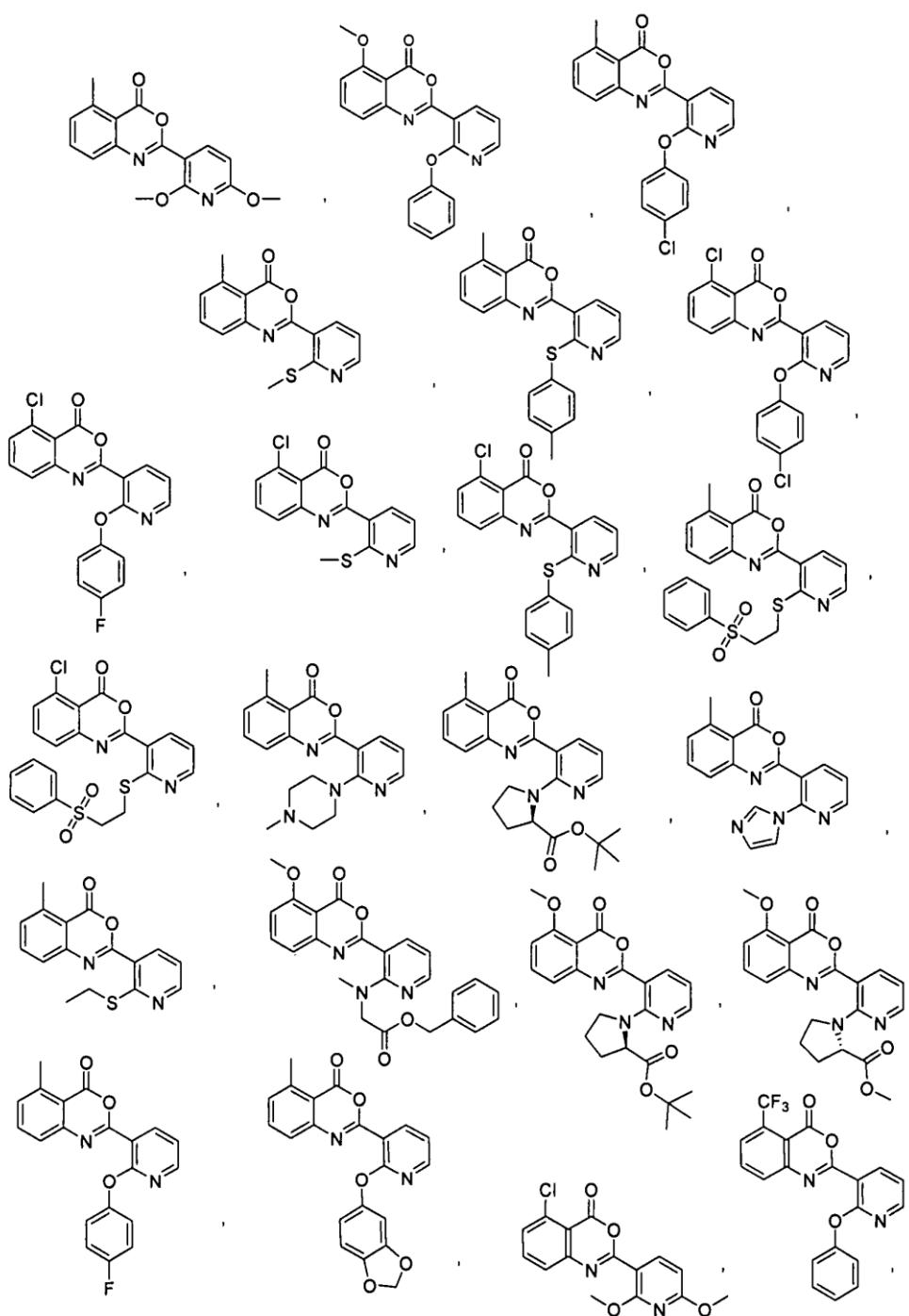


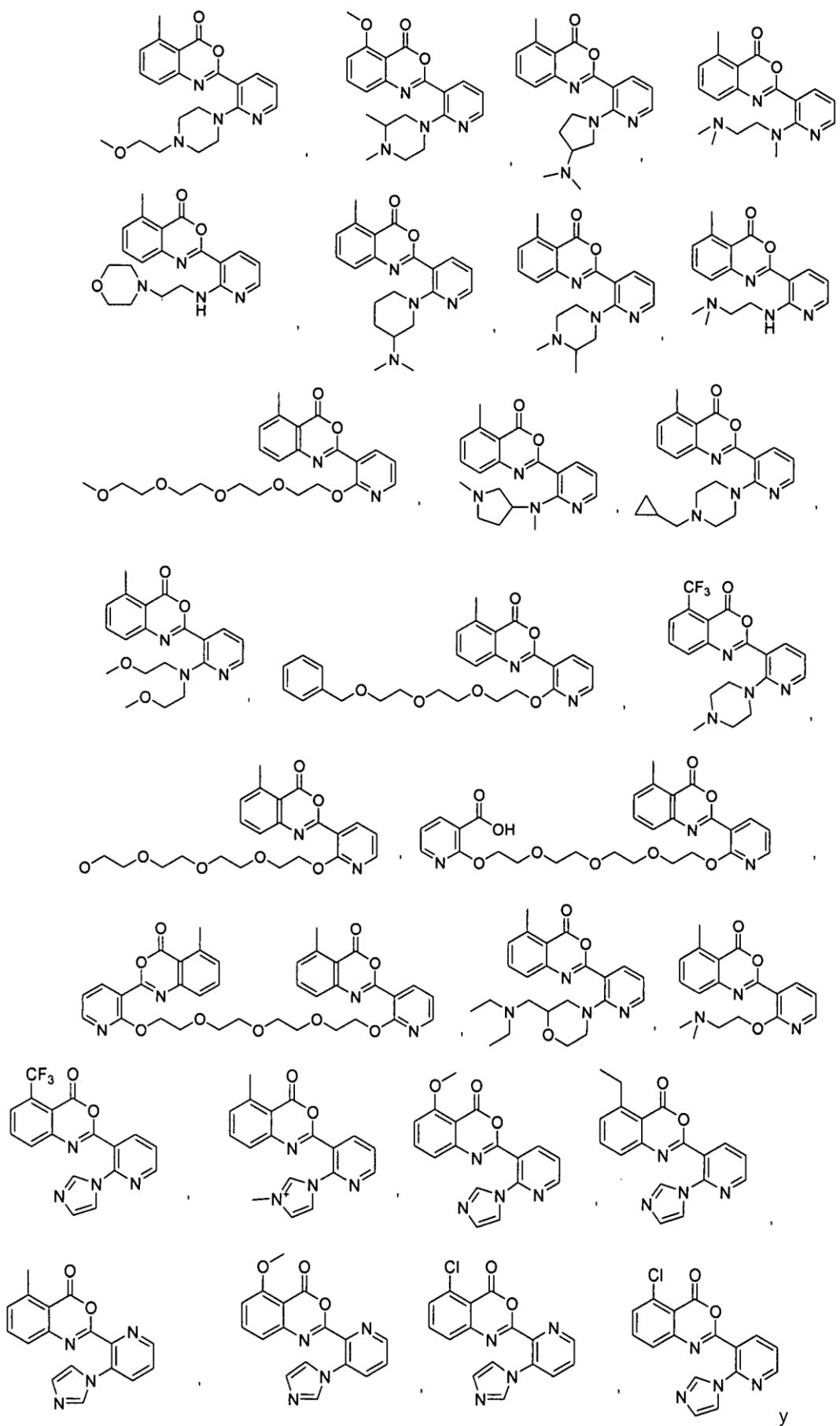
que tiene la fórmula:

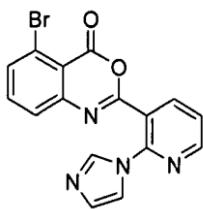


- 5 en la que n_4 es 1-20,
opcionalmente en la que n_4 es 4.

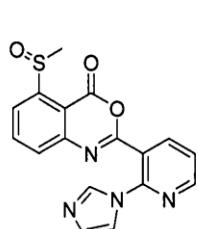
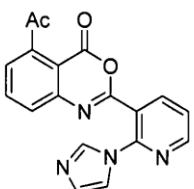
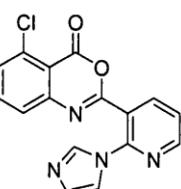
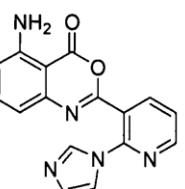
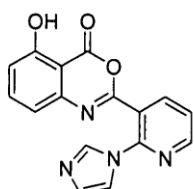
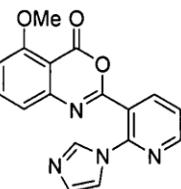
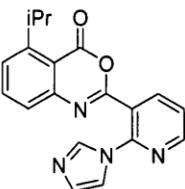
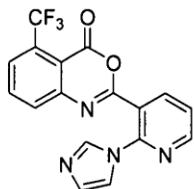
17. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

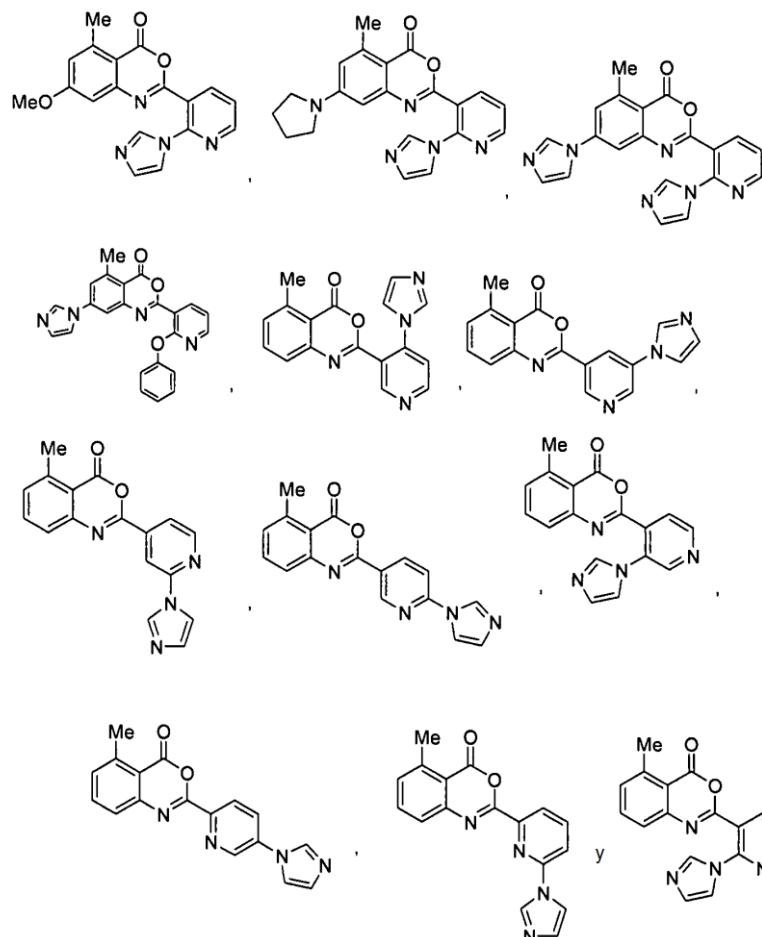




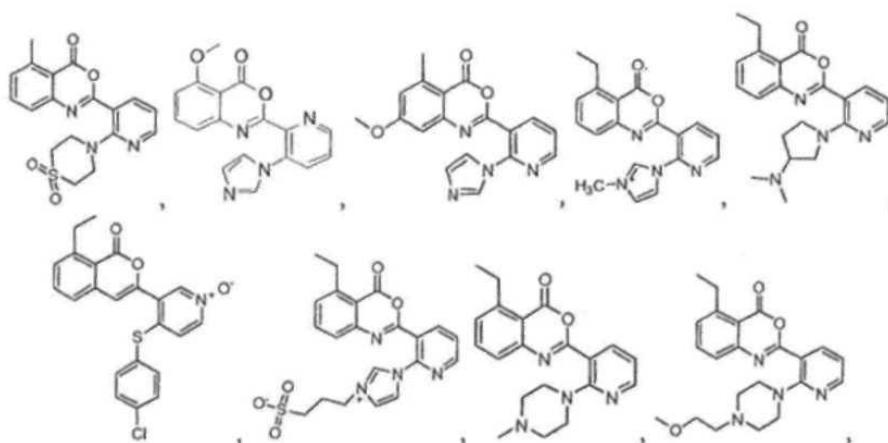


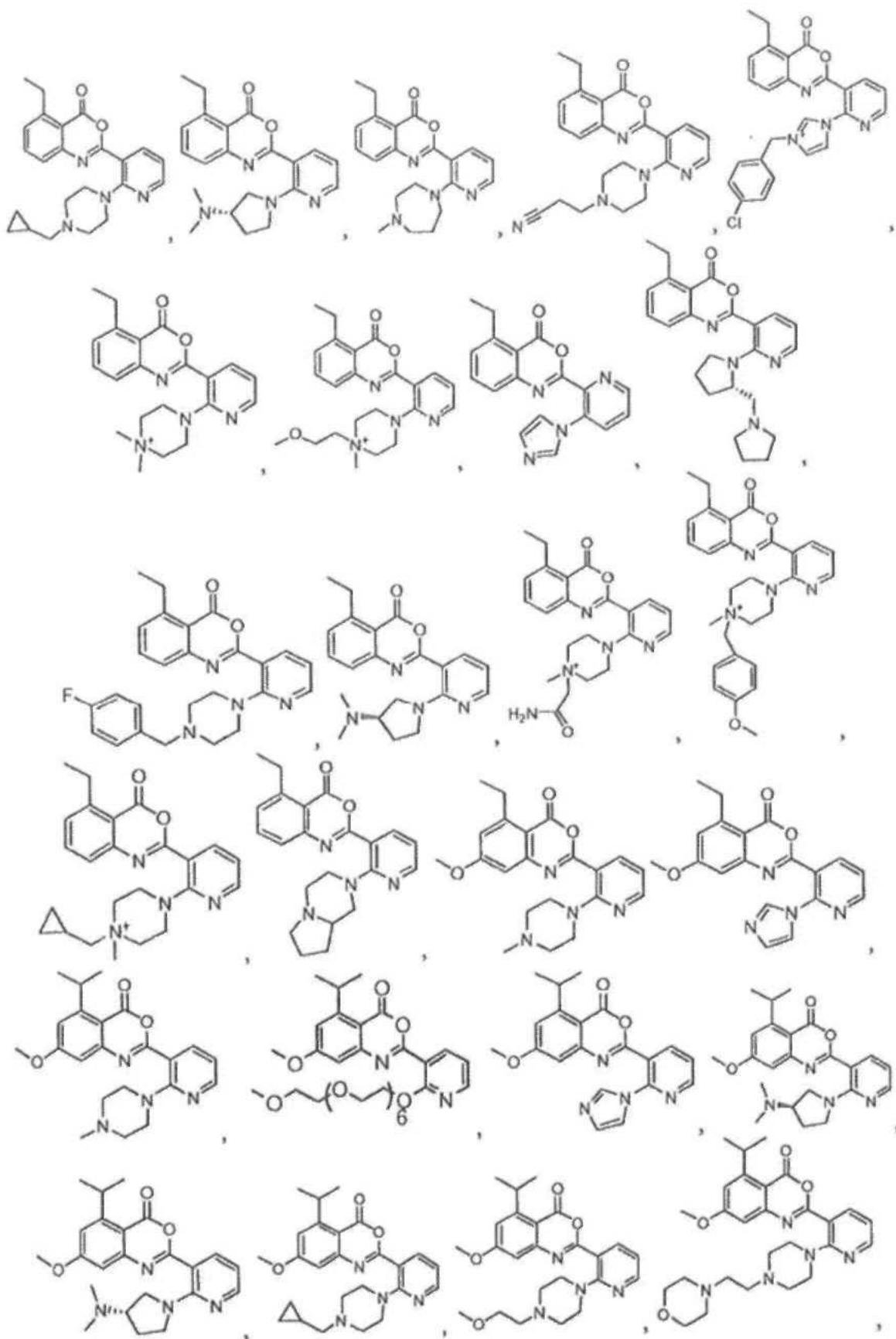
; o seleccionado entre

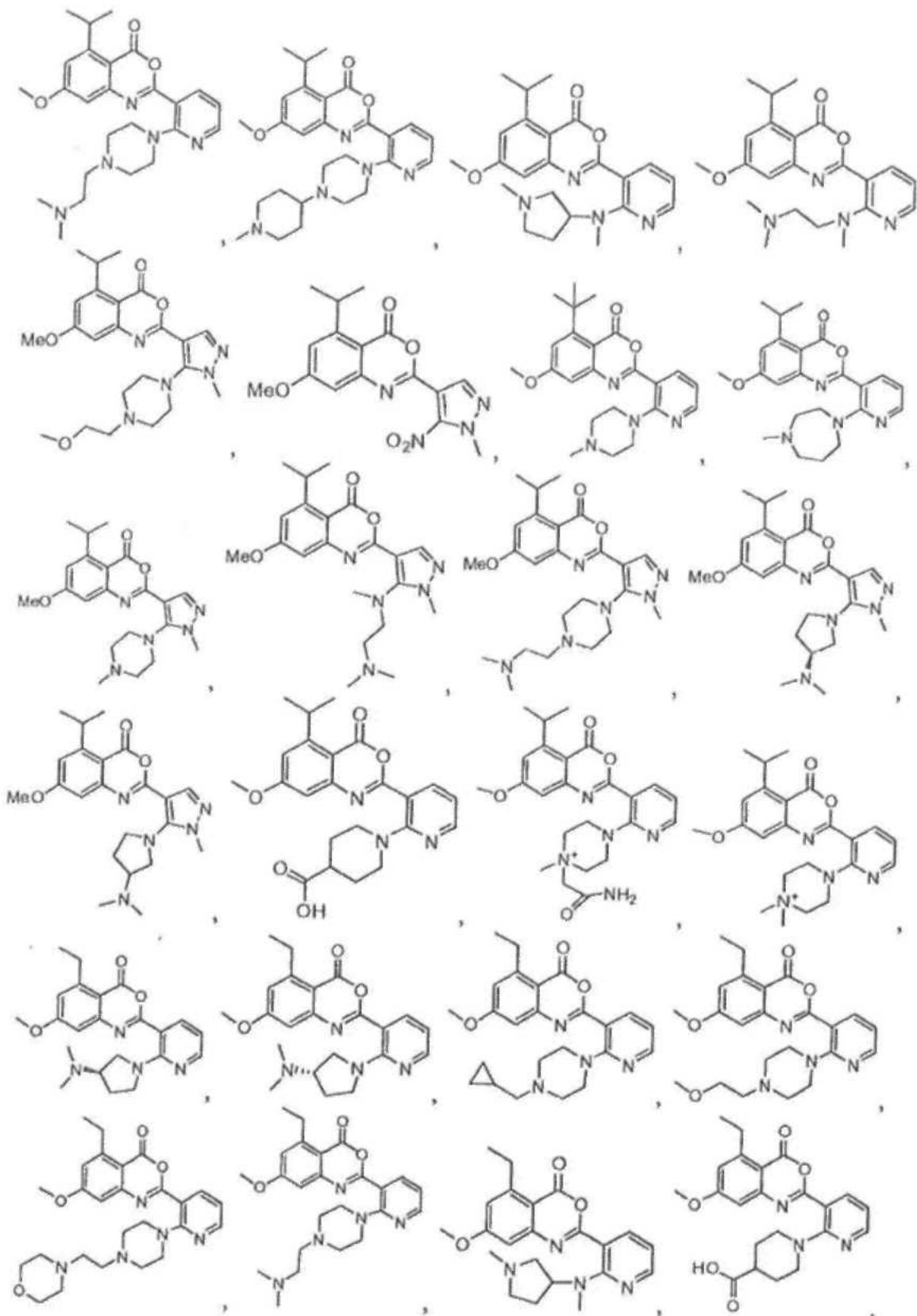


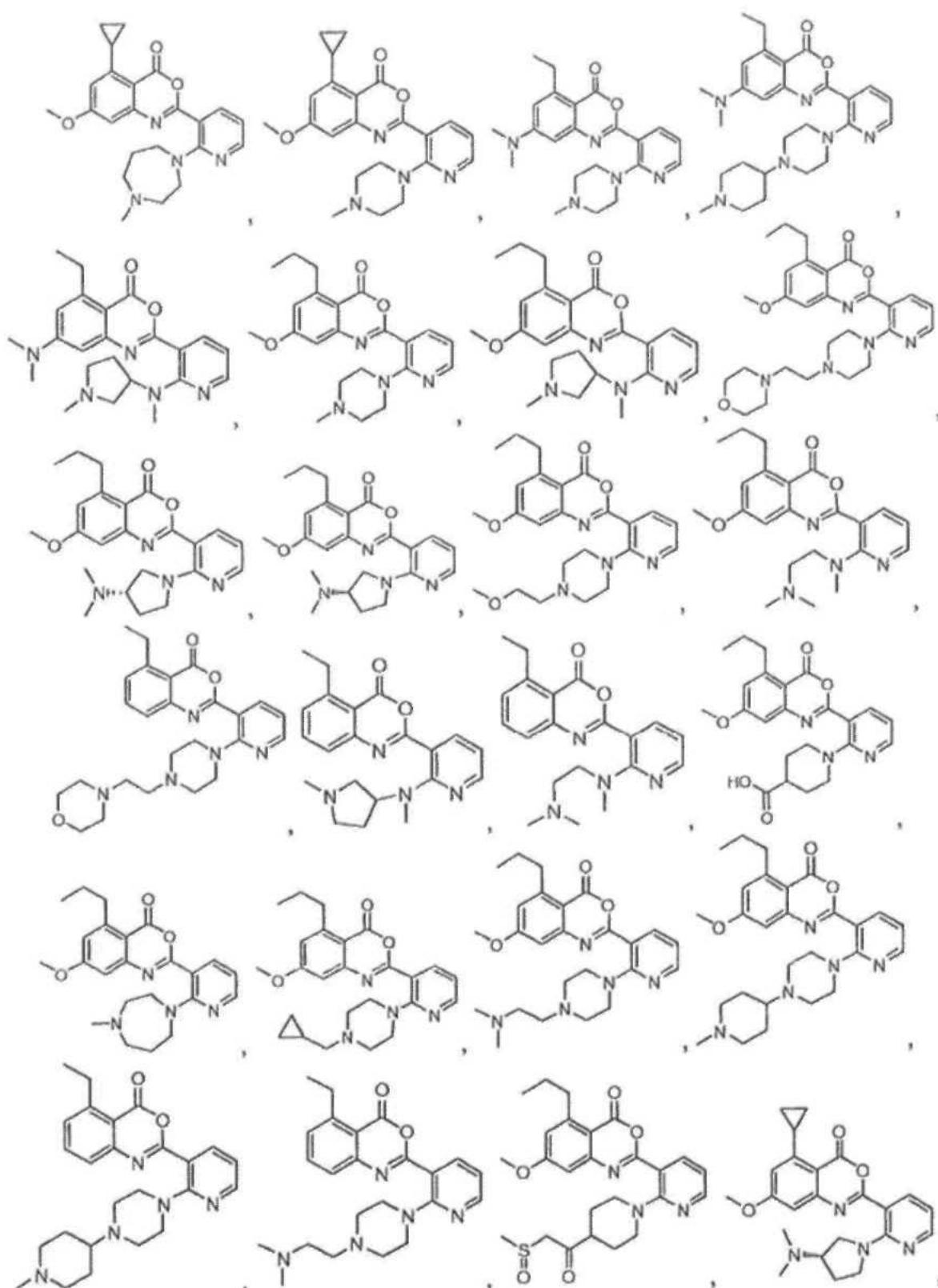


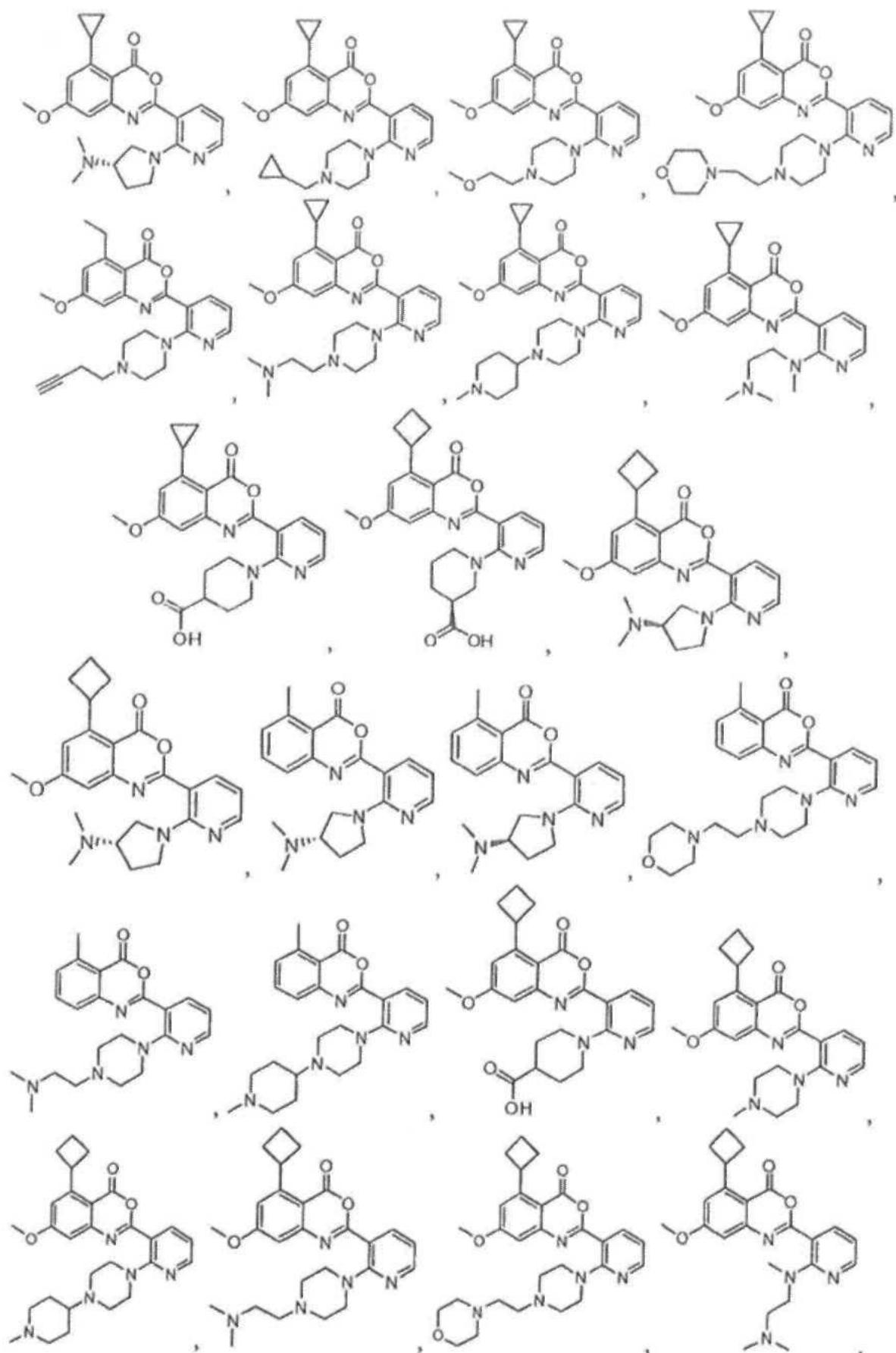
o seleccionado entre:

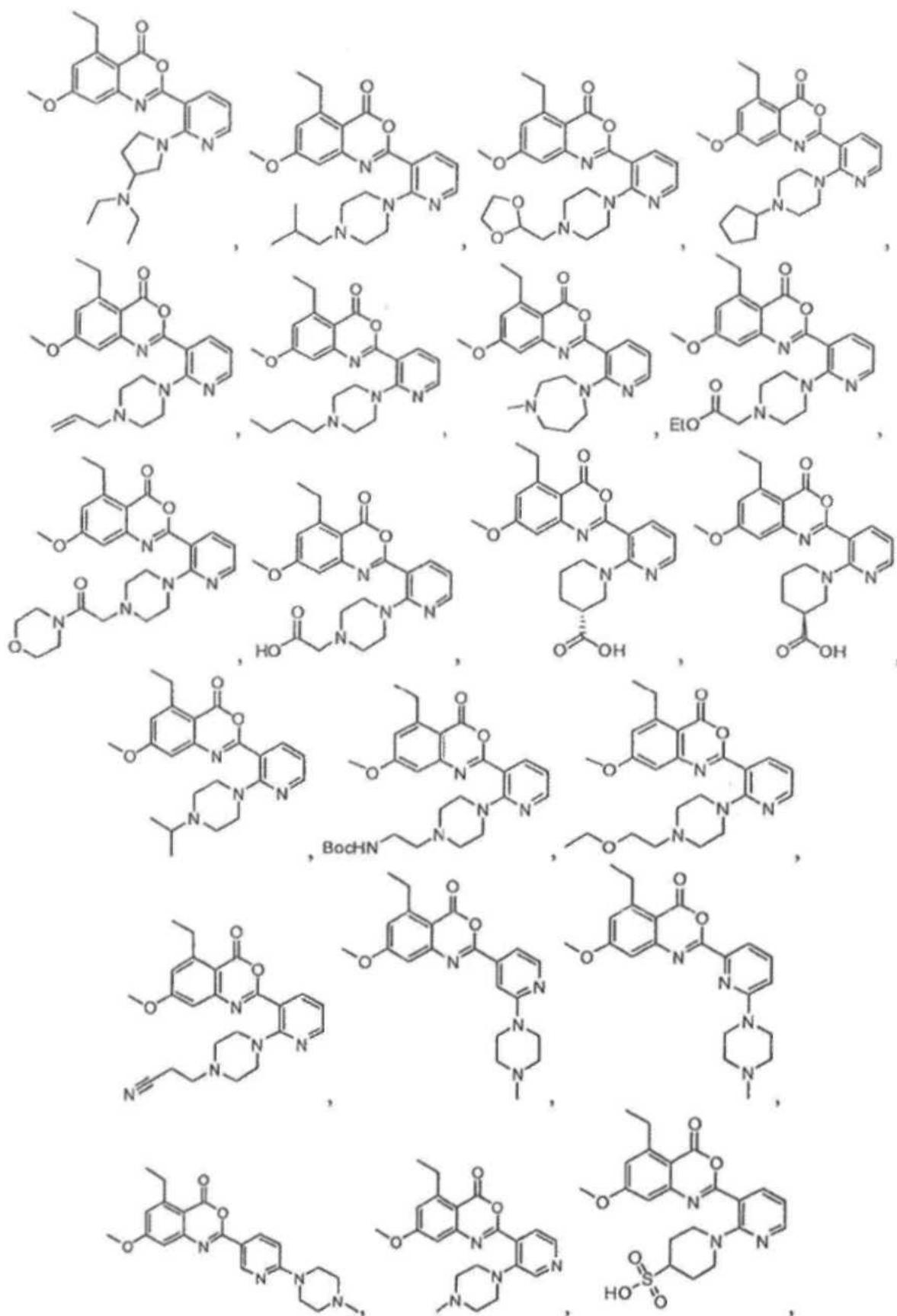


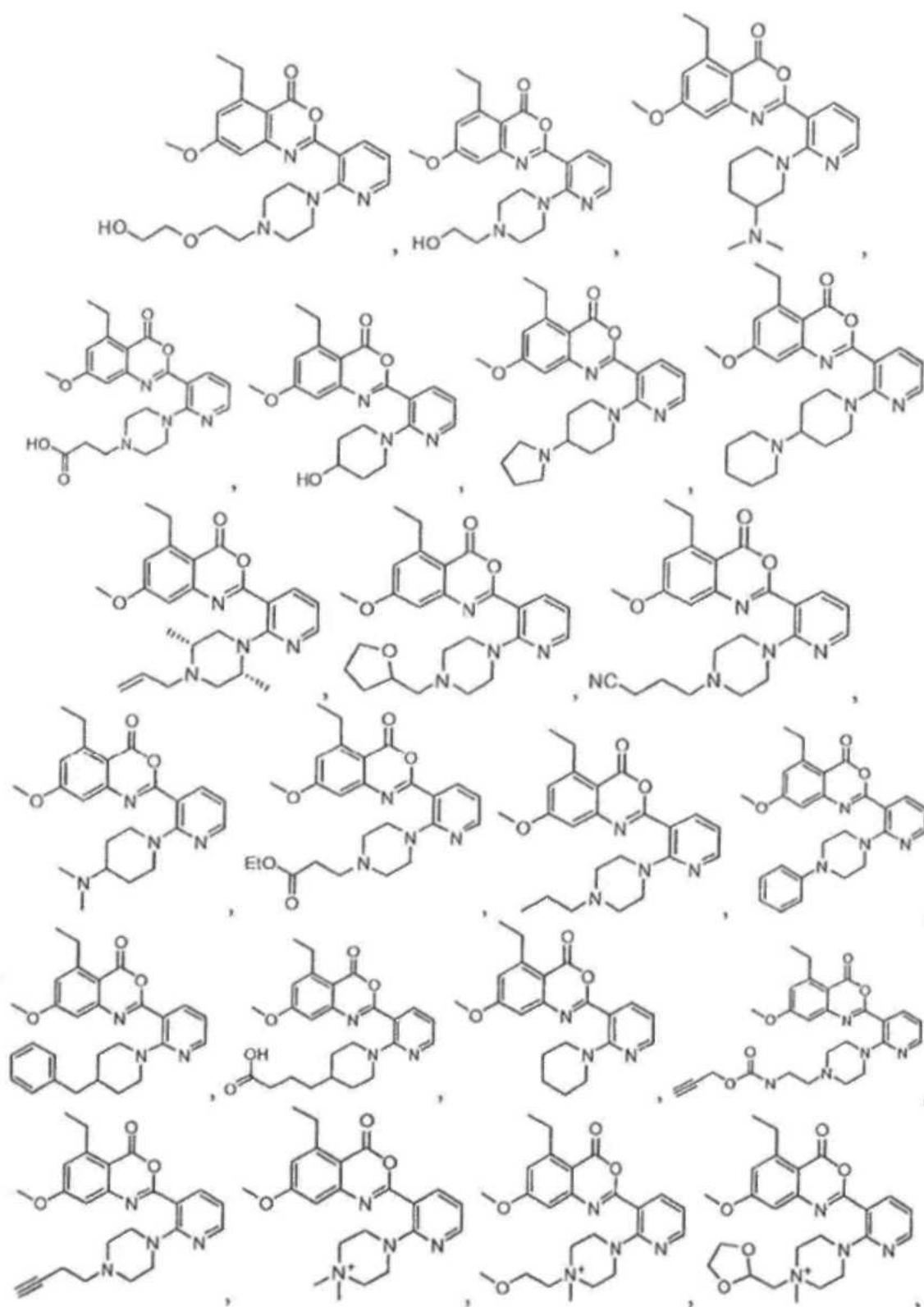


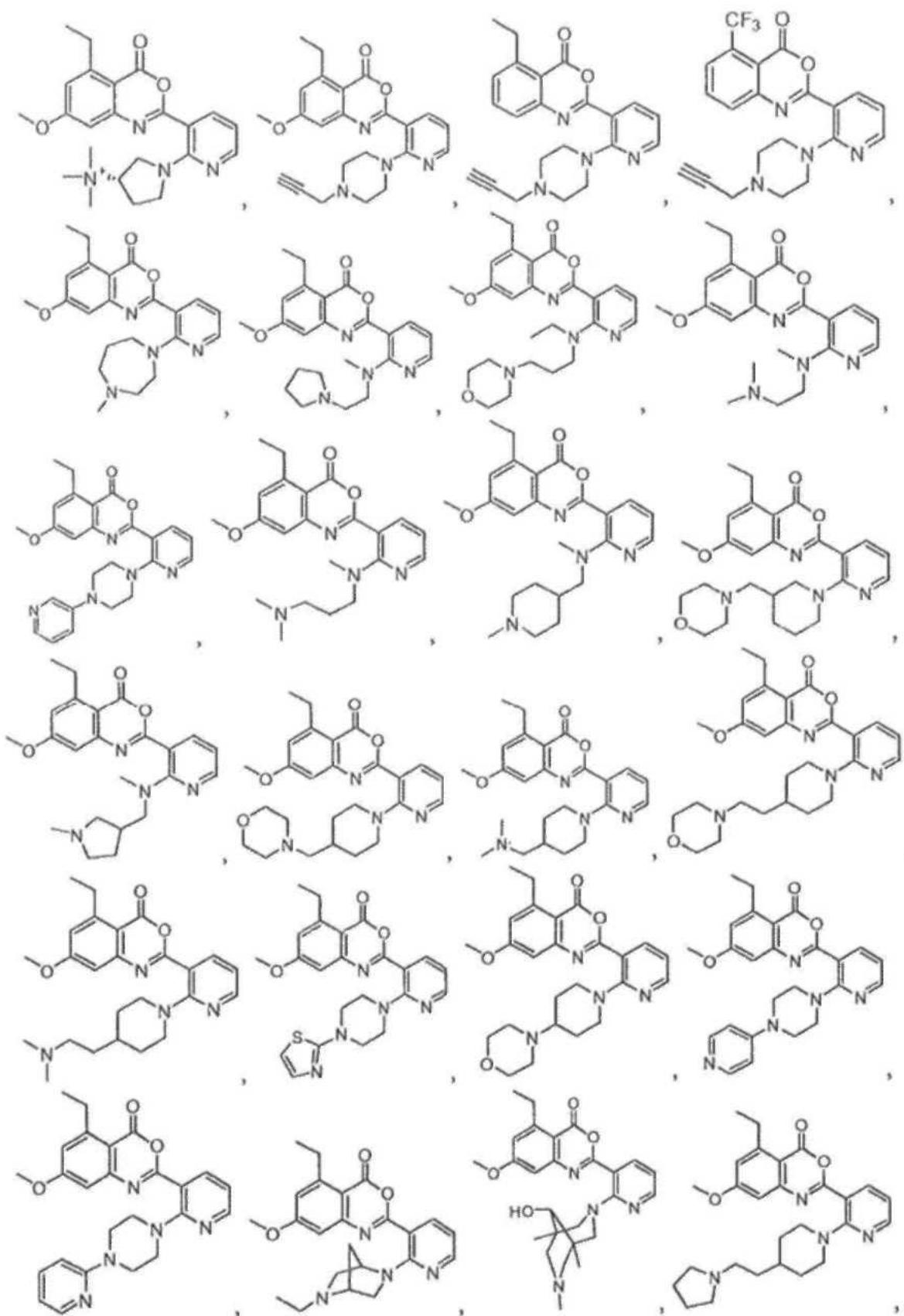


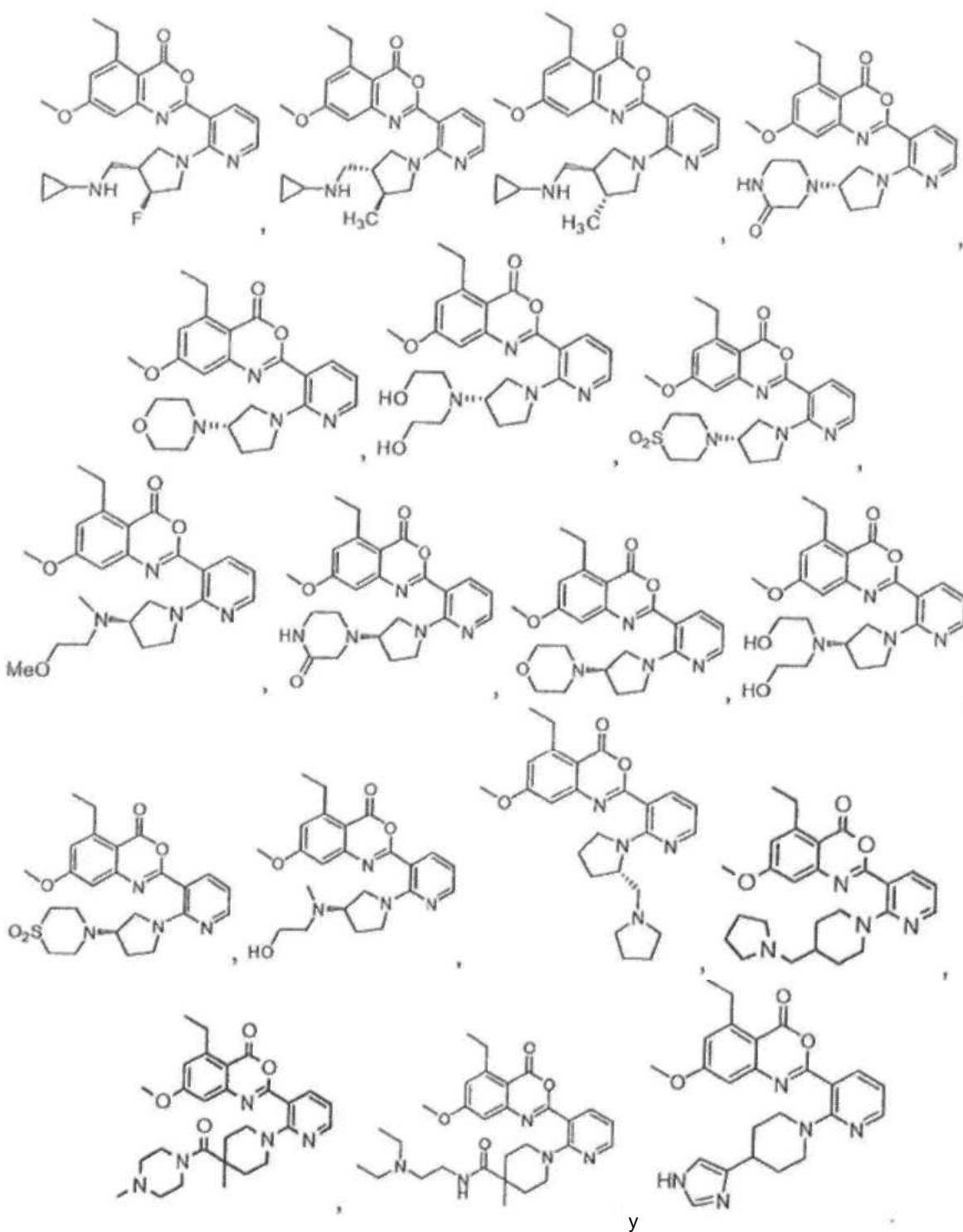






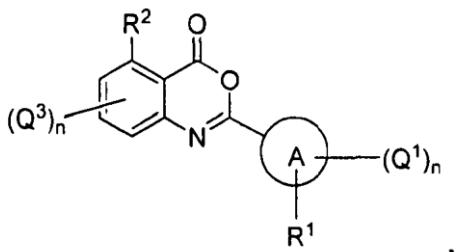






18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 19. Un compuesto de Fórmula I:



o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que A es un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5-10 miembros conectado al núcleo de benzoxazina por un átomo de carbono:

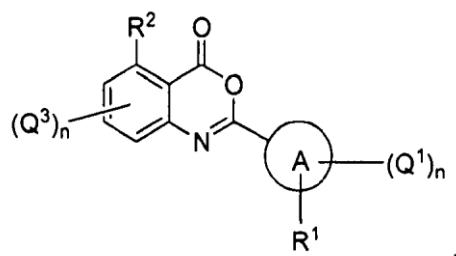
- 5 R^2 es halo, pseudohalo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, NR^aR^b , $-OR^c$, $-C(O)R^c$ o $-S(O)mR^c$; cada uno de R^a , R^b y R^c se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclico o heteroarilo; R^1 es $-OR^3$, $-SR^3$, $-NO_2$ o NR^4R^5 ; cada R^3 se selecciona independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclico o heteroarilo; R^4 y R^5 se seleccionan como se indica a continuación:

10 i) cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclico o heteroarilo, con la condición de que al menos uno de R^4 o R^5 no sea hidrógeno; o
15 ii) R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno en el que están sustituidos forman un anillo heterociclico o heteroarilo sustituido o no sustituido de 5-10 miembros; donde los sustituyentes cuando están presentes se seleccionan entre uno o más Q^1 ; m es 0-2;
15 n es de 0 a 6;

20 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre Q^1 , donde Q^1 es halo, pseudohalo, hidroxi, oxo, tia, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, hidroxcarbonilo, hidroxcarbonilalquilo, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alquenilo que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquinilo que contiene de 1 a 2 triples enlaces, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, alkildiarilsililo, triarilsililo, alkilideno, arilalkilideno, alkilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarylcarbonilo, heterociclicarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, ariloxicarbonilo, ariloxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, alkilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralcoxi, alkilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, aminocarboniloxi, alkilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino, isotioureido, ureido, N-alquilureido, N-arilureido, N'-alquilureido, N,N'-dialquilureido, N'-alquil-N'-arilureido, N,N'-diarilureido, N'-arilureido, N,N'-dialquilureido, N-alquil-N'-arilureido, N-aril-N'-alquilureido, N,N'-diarilureido, N,N'-trialquilureido, N,N'-dialquil-N'-arilureido, N-alquil-N',N'-diarilureido, N-aril-N',N'-dialquilureido, N,N'-diaril-N'-alquilureido, N,N',N'-triarilureido, amidino, alkylamidino, arylamidino, aminotiocarbonilo, alkylaminotiocarbonilo, arylaminotiocarbonilo, amino, aminoalquilo, alkylaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arylaminoalquilo, diarilaminoalquilo, alkylarilaminoalquilo, alkylamino, dialquilamino, haloalquilamino, arylamino, diarilamino, alkylarilamino, alkylcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, arilcoxicarbonilamino, arilcarbonilamino, arilcarbonilaminoalquilo, ariloxicarbonilaminoalquilo, ariloxicarbonilamino, alkylsulfonilamino, alkylsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterociclsulfonilamino, heteroariltio, azido, $-N^+R^{51}R^{52}R^{53}$, $P(R^{50})_2$, $P(=O)(R^{50})_2$, $OP(=O)(R^{50})_2$, $-NR^{60}C(=O)R^{63}$, dialquifosfonilo, alkylarifosfonilo, diarifosfonilo, hidroxifosfonilo, alquiltio, ariltio, perfluoroalquiltio, hidroxcarbonilalquiltio, tiociano, isotiociano, alkylsulfiniloxi, alkylsulfoniloxi, arilsulfiniloxi, arilsulfoniloxi, hidroxisulfoniloxi, alcoxisulfoniloxi, aminosulfoniloxi, alkylaminosulfoniloxi, dialquilaminosulfoniloxi, arylaminosulfoniloxi, diarilaminosulfoniloxi, alkylarilaminosulfoniloxi, alkylsulfonilo, arilsulfinilo,-arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alkylaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo o alkylarilaminosulfonilo; o dos grupos Q^1 , que sustituyen átomos en una disposición 1,2 ó 1,3, forman juntos alquilenodioxi (es decir, $-O-(CH_2)_y-O-$), tioalquilenoxi (es decir, $-S-(CH_2)_y-O-$) o alquilenoditioxi (es decir, $-S-(CH_2)_y-S-$) donde y es 1 ó 2; o dos grupos Q^1 , que sustituyen el mismo átomo, forman juntos alquieno; y
50 cada Q^1 está independientemente no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre Q^2 ; cada Q^2 es independientemente halo, pseudohalo, hidroxi, oxo, tia, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, hidroxcarbonilo, hidroxcarbonilalquilo, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alquenilo que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquinilo que contiene de 1 a 2 triples enlaces, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, alkildiarilsililo, triarilsililo, alkilideno, arilalkilideno, alkilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarylcarbonilo, heterociclicarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, ariloxicarbonilo, ariloxicarbonilalquilo,

aralcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilquilaminocarbonilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociclico, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, aralcoxicarboniloxi, aminocarboniloxi, alquaminocarboniloxi, dialquaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino, isotioureido, ureido, N-alquilureido, N-arilureido, N'-alquilureido, N,N'-dialquilureido, N'-alquil-N'-arilureido, N',N'-diarilureido, N'-arilureido, N,N'-dialquilineido, N-alquil-N'-arilureido, N-aril-N'-alquilineido, N,N'-diarilureido, N,N'-dialquil-N'-arilureido, amidino, alquilamidino, arilamidino, aminotiocarbonilo, alquaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, alquinilalcoxicarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, diarilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo, alquiamino, dialquilamino, haloalquilamino, arilamino, diarilamino, alquilarilamino, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, aralcoxicarbonilamino, arilcarbonilamino, arilcarbonilaminoalquilo, ariloxicarbonilaminoalquilo, ariloxiarilcarbonilamino, ariloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterocicllsulfonilamino, heteroariltilio, azido, $-N^+R^{51}R^{52}R^{53}$, $P(R^{50})_2$, $P(=O)(R^{50})_2$, $OP(=O)(R^{50})_2$, $-NR^{60}C(=O)R^{63}$, dialquifosfonilo, alquilarilfosfonilo, diarilfosfonilo, hidroxifosfonilo, alquiltio, ariltilio, perfluoroalquiltio, hidroxicarbonilalquiltio, tiociano, isotiociano, alquilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, hidroxisulfoniloxi, alcoxisulfoniloxi, aminosulfoniloxi, alquilmidosulfoniloxi, dialquaminosulfoniloxi, arilaminosulfoniloxi, diarilaminosulfoniloxi, alquilarilaminosulfoniloxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alquilmidosulfonilo, dialquaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo o alquilarilaminosulfonilo; o dos grupos Q^2 , que sustituyen átomos en una disposición 1,2 ó 1,3, forman juntos alquilenodioxi (es decir, $-O-(CH_2)_y-O-$), tioalquilenoxi (es decir, $-S-(CH_2)_y-O-$) o alquilenoditioxi (es decir, $-S-(CH_2)_y-S-$) donde y es 1 ó 2; o dos grupos Q^2 , que sustituyen el mismo átomo, forman juntos alquieno; cada Q^3 se selecciona independientemente entre halo, pseudohalo, hidroxi, oxo, tia, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonilalquilo, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alquenilo que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquinilo que contiene de 1 a 2 triples enlaces, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclico, heterocicllalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilalquilo, trialquilsilico, dialquilarilsilico, alquildiarilsilico, triarilsilico, alquildeneno, arilalquildeneno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterocicllcarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, ariloxicarbonilo, ariloxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, alquaminocarbonilo, dialquaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociclico, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, aralcoxicarboniloxi, aminocarboniloxi, alquaminocarboniloxi, dialquaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino, isotioureido, ureido, N-alquilureido, N-arilureido, N'-alquilureido, N,N'-dialquilureido, N'-alquil-N'-arilureido, N',N'-diarilureido, N'-arilureido, N,N'-dialquilineido, N-alquil-N'-arilureido, N-aril-N'-alquilineido, N,N'-diarilureido, N,N'-dialquil-N'-arilureido, amidino, alquilamidino, arilamidino, aminotiocarbonilo, alquaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, diarilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo, alquiamino, dialquilamino, haloalquilamino, arilamino, diarilamino, alquilarilamino, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, aralcoxicarbonilamino, arilcarbonilamino, arilcarbonilaminoalquilo, ariloxicarbonilaminoalquilo, ariloxiarilcarbonilamino, ariloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterocicllsulfonilamino, heteroariltilio, azido, $-N^+R^{51}R^{52}R^{53}$, $P(R^{50})_2$, $P(=O)(R^{50})_2$, $OP(=O)(R^{50})_2$, $-NR^{60}C(=O)R^{63}$, dialquifosfonilo, alquilarilfosfonilo, diarilfosfonilo, hidroxifosfonilo, alquiltio, ariltilio, perfluoroalquiltio, hidroxicarbonilalquiltio, tiociano, isotiociano, alquilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, hidroxisulfoniloxi, alcoxisulfoniloxi, aminosulfoniloxi, alquilmidosulfoniloxi, dialquaminosulfoniloxi, arilaminosulfoniloxi, diarilaminosulfoniloxi, alquilarilaminosulfoniloxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alquilmidosulfonilo, dialquaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo o alquilarilaminosulfonilo; o dos grupos Q^1 , que sustituyen átomos en una disposición 1,2 ó 1,3, forman juntos alquilenodioxi (es decir, $-O-(CH_2)_y-O-$), tioalquilenoxi (es decir, $-S-(CH_2)_y-O-$) o alquilenoditioxi (es decir, $-S-(CH_2)_y-S-$) donde y es 1 ó 2; o dos grupos Q_3 , que sustituyen el mismo átomo, forman juntos alquieno; y cada Q^3 está independientemente no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre Q^2 , R^{50} es hidroxi, alcoxi, aralcoxi, alquilo, heteroarilo, heterociclico, arilo o $-NR^{70}R^{71}$, donde cada uno de R^{70} y R^{71} es independientemente hidrógeno, alquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo o heterociclico, o R^{70} y R^{71} forman juntos alquieno, azaalquieno, oxaalquieno o tiaalquieno; cada uno de R^{51} , R^{52} y R^{53} es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclico o heterocicllalquilo; R^{60} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclico o heterocicllalquilo; y R^{63} es alcoxi, aralcoxi, alquilo, heteroarilo, heterociclico, arilo o $-NR^{70}R^{71}$. para su uso en la inhibición de una acción de una serina hidrolasa.

20. Un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que A es un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5-10 miembros conectado al núcleo de benzoxazina por un
átomo de carbono;

- 5 R^2 es halo, pseudohalo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, NR^aR^b , $-OR^c$, $-C(O)R^c$, o $-S(O)_mR^c$;
cada uno de R^a , R^b y R^c se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterocíclico o heteroarilo;
 R^1 es hidrógeno, halo, alquilo, $-OR^3$, $-SR^3$, $-NO_2$ o NR^4R^5 ;
cada R^3 se selecciona independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heterocíclico o heteroarilo;
10 R^4 y R^5 se seleccionan como se indica a continuación:
- i) cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterocíclico o heteroarilo, con la condición de que al menos uno de R^4 o R^5 no sea hidrógeno; o
15 ii) R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno en el que están sustituidos forman un anillo heterocíclico o heteroarilo sustituido o no sustituido de 5-10 miembros; donde los sustituyentes cuando están presentes se seleccionan entre uno o más Q^1 ;
 m es 0-2;
n es de 0 a 6;
- 20 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre Q^1 , donde Q^1 es halo, pseudohalo, hidroxi, oxo, tia, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonilalquilo, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alquenilo que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquinilo que contiene de 1 a 2 triples enlaces, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocíclico, heterocyclalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, alquildiarilsililo, triarilsililo, alquilideno, arilalquilideno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterocyclcarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, ariloxicarbonilo, ariloxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilalquilo, arilcarbonilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociclioxi, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, aralcoxicarboniloxi, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino, isotioureido, ureido, N-alquilureido, N-arilureido, N'-alquilureido, N,N'-dialquilureido, N'-alquil-N'-arilureido, N,N'-diarilureido, N'-arilureido, N,N'-dialquilureido, N-alquil-N'-arilureido, N-aril-N'-alquilureido, N,N'-diarilureido, N,N'-trialquilureido, N,N'-dialquil-N'-arilureido, N-alquil-N',N'-diarilureido, N-aril-N',N'-dialquilureido, N,N'-diaril-N'-alquilureido, N,N',N'-triarilureido, amidino, alquilamidino, arilamidino, aminotiocarbonilo, alquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, diarilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo, alquilarilamino, dialquilarilamino, haloalquilamino, arilamino, diarilamino, alquilarilamino, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, arilcarbonilaminoalquilo, ariloxicarbonilaminoalquilo, ariloxiarilcarbonilamino, ariloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, 40 arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterocyclsulfonilamino, heteroariltio, azido, $-N^+R^{51}R^{52}R^{53}$, $P(R^{50})_2$, $P(=O)(R^{50})_2$, $OP(=O)(R^{50})_2$, $-NR^{60}C(=O)R^{63}$, dialquifosfonilo, alquilarilfosfonilo, diarilfosfonilo, hidroxifosfonilo, alquiltio, ariltio, perfluoroalquiltio, hidroxicarbonilalquiltio, tiociano, isotiociano, alquilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, hidroxisulfoniloxi, alcoxisulfoniloxi, aminosulfoniloxi, alquilarilaminosulfoniloxi, dialquilaminosulfoniloxi, arilaminosulfoniloxi, diarilaminosulfoniloxi, alquilarilaminosulfoniloxi, alquilsulfonilo, 45 alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alquilarilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo o alquilarilaminosulfonilo; o dos grupos Q^1 , que sustituyen átomos en una disposición 1,2 ó 1,3, forman juntos alquilenodioxi (es decir, $-O-(CH_2)_y-O-$), tioalquilenoxi (es decir, $-S-(CH_2)_y-O-$) o alquilenoditoxi (es decir, $-S-(CH_2)_y-S-$) donde y es 1 ó 2; o dos grupos Q^1 , que sustituyen el mismo átomo, forman juntos alquieno; y
50 cada Q^1 está independientemente no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre Q^2 ;
cada Q^2 es independientemente halo, pseudohalo, hidroxi, oxo, tia, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonilalquilo, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alquenilo que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquinilo que contiene de 1 a 2 triples enlaces, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocíclico, heterocyclalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, alquildiarilsililo, triarilsililo, alquilideno, arilalquilideno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterocyclcarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, ariloxicarbonilo, ariloxicarbonilalquilo,

- aralcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilalkaminocarbonilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociclico, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, aralcoxicarboniloxi, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, dialquaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, alquinilalcoxicarbonilo, guanidino, isotioureido, ureido, N-alquilureido, N-arilureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, N'-alquil-N'-arilureido, N',N'-diarilureido, N'-arilureido, N,N'-dialquilureido, N-alquil-N'-arilureido, N-aril-N'-alquilureido, N,N'-diarilureido, N,N',N'-trialquilureido, N,N'-dialquil-N'-arilureido, N-alquil-N',N'-diarilureido, N-aril-N',N'-dialquilureido, N,N-diaryl-N'-alquilureido, N,N',N'-triarilureido, amidino, alquilamidino, arilamidino, aminotiocarbonilo, alquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquaminocalquilo, arilaminoalquilo, diarilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo, alquiamino, dialquiamino, haloalquilamino, arilamino, diarilamino, alquilarilamino, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, aralcoxicarbonilamino, arilcarbonilamino, arilcarbonilaminoalquilo, ariloxicarbonilaminoalquilo, ariloxiarilcarbonilamino, ariloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterocicllisulfonilamino, heteroariltilio, azido, -N⁺R⁵¹R⁵²R⁵³, P(R⁵⁰)₂, P(=O)(R⁵⁰)₂, OP(=O)(R⁵⁰)₂, -NR⁶⁰C(=O)R⁶³, dialquifosfonilo, alquilarilfosfonilo, diarilfosfonilo, hidroxifosfonilo, alquiltio, ariltilio, perfluoroalquiltio, hidroxcarbonilalquiltio, tiociano, isotiociano, alquilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, hidroxisulfoniloxi, alcoxisulfoniloxi, aminosulfoniloxi, alquilmidosulfoniloxi, dialquilmidosulfoniloxi, arilamidosulfoniloxi, diarilamidosulfoniloxi, alquilarilamidosulfoniloxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alquilmidosulfonilo, dialquilmidosulfonilo, arilaminosulfonilo, diarilaminoalquilo o alquilarilaminoalquilo; o dos grupos Q², que sustituyen átomos en una disposición 1,2 ó 1,3, forman juntos alquilenodioxi (es decir, -O-(CH₂)_y-O-) tioalquilenoxi (es decir, -S-(CH₂)_y-O-) o alquilenoditoxi (es decir, -S-(CH₂)_y-S-) donde y es 1 ó 2; o dos grupos Q², que sustituyen el mismo átomo, forman juntos alquileno;
- 25 cada Q³ se selecciona independientemente entre halo, pseudohalo, hidroxi, oxo, tia, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, hidroxcarbonilo, hidroxcarbonilalquilo, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alquenilo que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquinilo que contiene de 1 a 2 triples enlaces, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclico, heterocicllalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilalquilo, trialquilsilico, dialquilarilsilico, alquildiarilsilico, triarilsilico, alquildeneno, arilalquildeneno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterocicllcarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, ariloxicarbonilo, ariloxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, alquilmaminocarbonilo, dialquilmaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilalkaminocarbonilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociclico, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, aralcoxicarboniloxi, aminocarboniloxi, alquilmaminocarboniloxi, dialquilmaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino, isotioureido, ureido, N-alquilureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, N'-alquil-N'-arilureido, N',N'-diarilureido, N'-arilureido, N,N'-dialquilureido, N-alquil-N'-arilureido, N-aril-N'-alquilureido, N,N'-diarilureido, N,N'-trialquilureido, N,N'-dialquil-N'-arilureido, N-alquil-N',N'-diarilureido, N-aril-N',N'-dialquilureido, N,N-diaryl-N'-alquilureido, amidino, alquilamidino, arilamidino, aminotiocarbonilo, alquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquaminocalquilo, arilaminoalquilo, diarilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo, alquiamino, dialquiamino, haloalquilamino, arilamino, diarilamino, alquilarilamino, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, aralcoxicarbonilamino, arilcarbonilamino, arilcarbonilaminoalquilo, ariloxicarbonilaminoalquilo, ariloxiarilcarbonilamino, ariloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterocicllisulfonilamino, heteroariltilio, azido, -N⁺R⁵¹R⁵²R⁵³, P(R⁵⁰)₂, P(=O)(R⁵⁰)₂, OP(=O)(R⁵⁰)₂, -NR⁶⁰C(=O)R⁶³, dialquifosfonilo, alquilarilfosfonilo, diarilfosfonilo, hidroxifosfonilo, alquiltio, ariltilio, perfluoroalquiltio, hidroxcarbonilalquiltio, tiociano, isotiociano, alquilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, hidroxisulfoniloxi, alcoxisulfoniloxi, aminosulfoniloxi, alquilmidosulfoniloxi, dialquilmidosulfoniloxi, arilamidosulfoniloxi, diarilaminoalquilo o alquilarilaminoalquilo; o dos grupos Q¹, que sustituyen átomos en una disposición 1,2 ó 1,3, forman juntos alquilenodioxi (es decir, -O-(CH₂)_y-O-) tioalquilenoxi (es decir, -S-(CH₂)_y-O-) o alquilenoditoxi (es decir, -S-(CH₂)_y-S-) donde y es 1 ó 2; o dos grupos Q³, que sustituyen el mismo átomo, forman juntos alquileno; y
- 35 cada Q³ está independientemente no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre Q²;
- 40 R⁵⁰ es hidroxi, alcoxi, aralcoxi, alquilo, heteroarilo, heterociclico, arilo o -NR⁷⁰R⁷¹, donde cada uno de R⁷⁰ y R⁷¹ es independientemente hidrógeno, alquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo o heterociclico, o R⁷⁰ y R⁷¹ forman juntos alquileno, azaalquileno, oxaalquileno o tiaalquileno;
- 45 cada uno de R⁵¹, R⁵² y R⁵³ es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclico o heterocicllalquilo;
- 50 R⁶⁰ es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclico o heterocicllalquilo; y
- 55 R⁶³ es alcoxi, aralcoxi, alquilo, heteroarilo, heterociclico, arilo o -NR⁷⁰R⁷¹;
- 60 para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por serina hidrolasa.
- 65 21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por serina hidrolasa.

22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para su uso en la inhibición de una acción de una serina hidrolasa.
- 5 23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 19-22 en el que la serina hidrolasa es elastasa de neutrófilos, opcionalmente en el que elastasa de neutrófilos es elastasa de neutrófilos humanos.
- 10 24. El compuesto de la reivindicación 20 ó 21, en el que la enfermedad se selecciona de enfisema pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, neumonía intersticial idiopática, fibrosis pulmonar quística, neumonía intersticial crónica, bronquitis crónica, infección sinopulmonar crónica, panbronquiolitis difusa, bronquiectasis, asma, pancreatitis, nefritis, insuficiencia hepática, artritis reumatoide crónica, escleroma de las articulaciones, osteoartritis, psoriasis, periodontitis, aterosclerosis, rechazo contra trasplante de órganos, amniorrexis prematura, dermatosis ampollosa, choque, sepsis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, coagulación intracapilar diseminada, lesión tisular tras reperfusión isquémica, formación de tejido cicatricial en la córnea y mielitis.
- 15 25. Un artículo de fabricación, que comprende un material de envasado, el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo contenido dentro del material de envasado, que se prepara para tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad mediada por serina hidrolasa, y una etiqueta que indique que el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se prepara para tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad mediada por serina hidrolasa.
- 20