

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 419 254**

51 Int. Cl.:

C07D 265/16 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

A61K 31/536 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 311/58 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2008 E 08791966 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013 EP 2179994**

54 Título: **Compuesto bicíclico fusionado**

30 Prioridad:

01.08.2007 JP 2007200264

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

20.08.2013

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(100.0%)
2-6-18 KITAHAMA, CHUO-KU OSAKA-SHI
OSAKA 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

**TAKAHASHI, YOICHI;
AWAI, NOBUMASA;
AKATSUKA, HIDENORI;
KAWAGUCHI, TAKAYUKI y
IJIMA, TORU**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 419 254 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

Compuesto bicíclico fusionado

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto bicíclico fusionado novedoso que tiene afinidad por el receptor mineralocorticoide (RM), que es útil para tratar y/o prevenir las enfermedades o afecciones clínicas asociadas con dicho receptor.

10

Técnica anterior

Una sustancia hidrófoba fisiológicamente activa que tiene un peso molecular bajo tal como una hormona esteroide demuestra su efecto a través de cada receptor nuclear individual como ligando del mismo. Un grupo de receptores nucleares de hormonas esteroides forma una superfamilia genética y puede controlar, esto es, activar o inhibir la expresión de un gen diana a nivel transcripcional por medio de la función como factor transcripcional dependiente del ligando.

15

Los receptores de hormonas esteroides incluyen un receptor mineralocorticoide (RM), un receptor de glucocorticoides (RG), un receptor de andrógenos (RA), un receptor de estrógenos (RE) y un receptor de progesterona (RP). Una hormona esteroide, que es un ligando del receptor tal como un mineralocorticoide (aldosterona) o un glucocorticoide (cortisol, etc.), muestra diferentes funciones fisiológicas a través de cada receptor (Journal of Endocrinology, 2001;169: págs. 437-445).

20

El ligando específico de RM, aldosterona, es uno de los mediadores en el sistema de renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Anteriormente, se había considerado que la aldosterona no era más que una hormona que es producida solamente en las glándulas suprarrenales y actúa sobre los túbulos urinarios distales para regular el metabolismo del agua y el sodio. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la aldosterona es producida en diferentes tejidos tales como corazón, vasos sanguíneos, cerebro y similares y sus receptores están ampliamente distribuidos en los tejidos cardiovasculares y similares. Además, la aldosterona es reconocida no solamente como un factor desencadenante de hipertensión sino también una hormona de riesgo que muestra diferentes efectos obstaculizadores en los tejidos cardiovasculares (p. ej., fibrosis/necrosis cardíaca, potenciación de la actividad de la catecolamina, deterioro de la respuesta de los barorreceptores).

25

En las pruebas clínicas a gran escala recientes (RALES y EPHEsus), se confirmó que el uso concomitante de un antagonista del receptor de aldosterona (eplerenona o espironolactona) con un medicamento convencional tal como un inhibidor de ACE y similares reduce la tasa de hospitalización y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca grave y alivia significativamente la prognosis de los pacientes con infarto cardíaco agudo (New England Journal of Medicine, 2003; 341: págs. 709-717, New England Journal of Medicine, 2003; 348: págs. 1309-1321). En este aspecto, se considera que el bloqueo eficaz de semejante hormona es importante para establecer la terapia de las enfermedades cardiovasculares asociada con la aldosterona y sus receptores.

35

Como se ha mencionado anteriormente, cualquiera de los ligandos que tienen afinidad por RM y actividad moduladora de la función del receptor, a saber represores, antagonistas, agonistas, antagonistas parciales o agonistas parciales, puede ser útil como medicamento para la prevención o tratamiento de las enfermedades o estados clínicos asociados con la aldosterona. Por otra parte, un ligando de RM esteroideo tal como la espironolactona o la eplerenona se ha asociado a menudo con efectos secundarios específicos y graves (p. ej., ginecomastia, menstruación irregular, disfunción eréctil), y por lo tanto se ha deseado desarrollar un compuesto que tenga seguridad como medicamento sin tales efectos secundarios.

40

Hasta ahora, se conocían los derivados de 6H-dibenz[b,e]oxepina (documento WO 2005/066161), los derivados de dihidropiridina (documento WO 2005/097118), los derivados de dibenzo[b,d]pirano (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2004; 14: págs. 2079-2082), el derivado de 1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il-sulfonamida (documento WO 2006/077821) y similares como ligandos no esteroideos que tienen afinidad para RM. No obstante, no se ha informado sobre ningún compuesto bicíclico tal como el compuesto de la presente invención (un derivado de 1,3-benzoxazina o un derivado de cromeno) que tenga actividad moduladora de RM (p. ej., actividad antagónica de RM).

50

Por otra parte, se describe un derivado de 1,3-benzoxazina o un derivado de cromeno p. ej., en la patente de los Estados Unidos 5270308, el documento WO 2005/037830 y Journal of Medicinal Chemistry, 2002;45(5): págs. 1086-1097. Además, la solicitante ya presentó una solicitud de patente relacionada con derivados de 3,4-dihidro-1,4-benzoxazina que tienen actividad moduladora de RM tal como actividad antagónica de RM etc. (documento WO 2007/089034) por separado.

60

Marvin J. Meyers y Xiao Hu describen en Expert Opin. Ther. Parents, Volumen 17, número 1, 1 de Enero de 2007, ciertos antagonistas de receptores mineralocorticoides no esteroideos. El documento resume la información existente disponible sobre los antagonistas de RM no esteroideos de solicitudes de patente y bibliografía científica

publicadas desde 2003 y proporciona la fórmula estructural de ciertos antagonistas de receptores mineralocorticoides, incluyendo imidazolcarboxamidas, pirrolocarboxamidas, dibenzosuberano y dibenzooxepinas, 3,3-bisaryl-oxindoles, 4-aryl-1,4-dihidropiridinas y otros moduladores de mineralocorticoides. El documento comenta adicionalmente 3-bencilindoles y benzoxazinotinas y dihidroquinolinas, así como 6-aryl-benzoxazinonas/tionas.

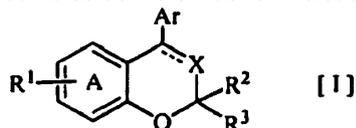
5

Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos bicíclicos novedosos que tienen una actividad moduladora del receptor mineralocorticoide (RM).

10

La presente invención se refiere a un compuesto bicíclico fusionado novedoso de la siguiente fórmula general [I], como se define en las reivindicaciones:



Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica o a un agente modulador del receptor mineralocorticoide, especialmente un antagonista del receptor RM o un antagonista de aldosterona, que comprende un compuesto de fórmula [I] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Efecto de la invención

20

El compuesto de la presente invención tiene una elevada afinidad por un receptor mineralocorticoide (MR) de mamíferos. Por ejemplo, en un análisis de unión que utiliza un RM de rata y ³H-aldosterona, que se llevó a cabo de acuerdo con un método descrito en *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1987; 240: págs. 650-656 (los detalles se describieron más adelante en el Ejemplo), los compuestos típicos de la presente invención tales como N-[4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida, N-[4-(4-fluorofenil)-2,2,3-trimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida y similares mostraron valores de K_i menores de 10 μM en la unión de aldosterona a un RM derivado de riñón de rata. Por consiguiente, el compuesto [I] es útil para tratar y/o prevenir las enfermedades asociadas con RM, p. ej., enfermedades del sistema circulatorio incluyendo hipertensión e insuficiencia cardíaca etc.

25

El compuesto [I] de la presente invención anterior o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se caracterizan por tener un pequeño riesgo de causar efectos secundarios tales como menstruaciones irregulares y ginecomastia etc., que a menudo se observan en un antagonista de aldosterona (espironolactona, eplerenona etc.). Por otra parte, el compuesto [I] de la presente invención incluye un compuesto con un perfil preferible como medicamento, p. ej., con un pequeño riesgo de causar efectos secundarios por la inducción de enzima CYP y/o la inhibición de CYP dependiente del tiempo (TDI) etc., o una vida media en la corriente sanguínea adecuada para la administración una vez al día.

30

Mejor modo de llevar a cabo la invención

35

En el compuesto [I] de la presente invención, el anillo A es un anillo de benceno que tiene un sustituyente R¹ y que esta sustituido adicionalmente de manera opcional con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁-C₈.

El grupo cíclico aromático Ar es un grupo arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros tal como un grupo fenilo o un grupo naftilo, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno tal como, un grupo piridilo, un grupo benzofuranilo y un grupo benzotienilo. Por otra parte, dicho grupo cíclico aromático está sustituido opcionalmente con los mismos o diferentes uno o dos sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo), (b) un grupo ciano, (c) un grupo alquilo C₁-C₈, (d) un grupo trihalogenoalquilo C₁-C₈ (un grupo trifluorometilo etc.), (e) un grupo alcoxi C₁-C₈ (un grupo metoxi, etoxi o propoxi etc.) y similares.

40

Los ejemplos preferidos del grupo cíclico aromático sustituido opcionalmente incluyen (1) un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁-C₈ y un grupo trihalogenoalquilo C₁-C₈, (2) un grupo piridilo sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno, (3) un grupo benzofuranilo, (4) un grupo benzotienilo y similares.

45

Cuando R² o R³ es un grupo arilo, el grupo arilo es un grupo arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros tal como un grupo fenilo o un grupo naftilo. Cuando R² o R³ es un grupo arilo, dicho grupo arilo está sustituido opcionalmente con uno o dos átomos de halógeno.

50

55

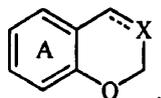
60

El compuesto [I] de la presente invención incluye un compuesto en donde el anillo A es un anillo de benceno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁-C₈,

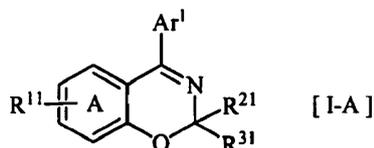
R¹ es un grupo alquil(C₁-C₈)sulfonilamino o un grupo alquil(C₁-C₈)aminosulfonilo,

R² y R³ (a) son iguales o diferentes y un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₈, y un grupo arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros (dicho grupo arilo está sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno), (b) se combinan entre sí para formar un grupo oxo o (c) se combinan entre sí en su extremo junto con el átomo de carbono adyacente para formar un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo alcanoilo C₁-C₇, un grupo carbamoilo o un grupo cicloalquenilo C₃-C₈, Ar es un grupo arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno (dicho grupo arilo está sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno), y

R¹ está unido a la posición 7 en el siguiente radical anular fusionado de fórmula general [I]:



Una realización preferida de la presente invención incluye un compuesto bicíclico fusionado de fórmula [I-A]

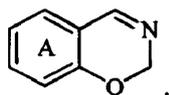


en donde el anillo A es un anillo de benceno que tiene un sustituyente R¹¹, fusionado a un anillo heterocíclico de 6 miembros adyacente y que tiene adicionalmente de manera opcional uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁-C₈,

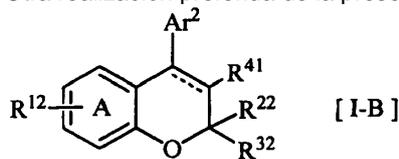
R¹¹ es un grupo alquil(C₁-C₈)sulfonilamino o un grupo alquil(C₁-C₈)aminosulfonilo,

R²¹ y R³¹ son iguales o diferentes y (a) un átomo de hidrógeno, (b) un grupo alquilo C₁-C₈ o (c) un grupo arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno, y Ar¹ se define como Ar en la fórmula [I],

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En los compuestos [I-A], R¹¹ está unido a la posición 7 del siguiente radical anular fusionado en la fórmula general [I-A]:



Otra realización preferida de la presente invención incluye un compuesto bicíclico fusionado de fórmula [I-B]



en donde el anillo A es un anillo de benceno que tiene un sustituyente R¹², fusionado a un anillo heterocíclico de 6 miembros adyacente y que tiene adicionalmente de manera opcional uno o dos sustituyentes distintos de R¹² seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁-C₈

R¹² es un grupo alquil(C₁-C₈)sulfonilamino o un grupo alquil(C₁-C₈)aminosulfonilo,

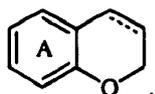
R²² y R³² (a) son iguales o diferentes y un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, (b) se combinan entre sí en su extremo junto con el átomo de carbono adyacente para formar un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, o (c) se combinan entre sí para formar un grupo oxo,

R⁴¹ es (a) un átomo de hidrógeno, (b) un grupo ciano, (c) un átomo de halógeno, (d) un grupo alquilo C₁-C₈, (e) un grupo alquenilo C₂-C₆, (f) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, (g) un grupo alcanoilo, (h) un grupo carbamoilo o (i) un grupo cicloalquenilo C₃-C₈,

Ar² se define como Ar en la fórmula [I] y

la línea de puntos representa la presencia o ausencia de un enlace doble

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En los anteriores compuestos [I-B], R¹² está unido a la posición 7 del siguiente radical anular fusionado en la fórmula general [I-B]:

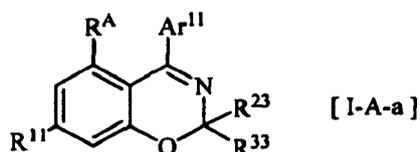


5 Cuando R^{21} y R^{31} son un grupo arilo sustituido o no sustituido en el compuesto [I-A], los ejemplos del grupo arilo incluyen un grupo fenilo sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno.

10 En los anteriores compuestos [I-A] o compuestos [I-B], el grupo cíclico aromático de Ar^1 o Ar^2 son (a) un grupo arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros tal como un grupo fenilo o un grupo naftilo, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno tal como, un grupo piridilo, un grupo benzofuranilo y un grupo benzotienilo. Además dicho grupo cíclico aromático está sustituido opcionalmente con los mismos o diferentes uno o dos sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo), (b) un grupo ciano, (c) un grupo alquilo C_1-C_8 (incluyendo un grupo metilo o etilo), (d) un grupo trihalogenoalquilo C_1-C_8 (un grupo trifluorometilo etc.), (e) un grupo alcoxi C_1-C_8 (un grupo metoxi, etoxi o propoxi etc.) y similares.

15 Los ejemplos preferidos del grupo cíclico aromático sustituido opcionalmente de Ar^1 o Ar^2 incluyen (1) un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C_1-C_8 y un grupo trihalogenoalquilo C_1-C_8 , (2) un grupo piridilo sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno, (3) un grupo benzofuranilo, (4) un grupo benzotienilo y similares.

20 Una realización preferida adicional de la presente invención incluye un compuesto de fórmula [I-A-a] :



25 en donde R^{11} es un grupo alquil(C_1-C_6)sulfonilamino o un grupo alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo,

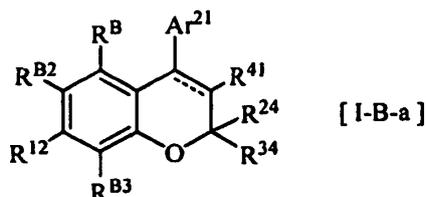
R^A es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ,

cualquiera de R^{23} y R^{33} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 y el otro es un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo fenilo,

30 Ar^{11} es un grupo cíclico aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros (dicho grupo arilo puede contener un heteroátomo seleccionado entre un átomo de azufre y un átomo de oxígeno) sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, y un grupo alquilo C_1-C_6 ,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización adicional preferida de la presente invención incluye un compuesto de fórmula [I-B-a]:



35 en donde R^{12} es un grupo alquil(C_1-C_6)sulfonilamino o un grupo alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo,

R^B , R^{B2} y R^{B3} son iguales o diferentes y un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y un grupo alquilo C_1-C_6 ,

40 R^{24} y R^{34} son (a) iguales o diferentes y un grupo alquilo C_1-C_6 , (b) se combinan entre sí en su extremo junto con el átomo de carbono adyacente para formar un grupo cicloalquilo, o (c) se combinan entre sí para formar un grupo oxo, R^{41} es (a) un átomo de hidrógeno, (b) un grupo ciano, (c) un átomo de halógeno, (d) un grupo alquilo C_1-C_6 , (e) un grupo alqueno C_2-C_6 , (f) un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , (g) un grupo alcanilo C_1-C_7 , (h) un grupo carbamoilo o (i) un grupo cicloalqueno C_3-C_8 ,

Ar^2 es un grupo cíclico aromático de 6 miembros

45 (dicho grupo cíclico aromático puede contener uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomo) sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 y un grupo trihalogenoalquilo C_1-C_6 , y

la línea de puntos representa la presencia o ausencia de un enlace doble, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 Los ejemplos de una realización particularmente preferida de la presente invención incluyen,

a) un compuesto de fórmula general [I-A-a], en donde R^{11} es un grupo alquil(C_1-C_6)sulfonilamino, R^A es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , uno cualquiera de R^{23} y R^{33} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 y el otro es un grupo alquilo C_1-C_6 , Ar^{11} es un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C_1-C_6 , o

b) un compuesto de fórmula general [I-B-a], en donde R^{12} es un grupo alquil(C_1-C_6)sulfonilamino, R^B es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , R^{B2} y R^{B3} son átomos de hidrógeno, R^{24} y R^{34} son iguales o diferentes y un grupo alquilo C_1-C_6 , R^{41} es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , Ar^{21} es un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 y un grupo trihalogenoalquilo C_1-C_6 .

Los ejemplos concretos del anterior compuesto particularmente preferido incluyen un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

N-[4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-cloro-2-metilfenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2-etil-4-(4-fluorofenil)-2-metil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida; y
 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2,5-trimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros ejemplos concretos del compuesto particularmente preferido incluyen del compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-[4-(4-fluorofenil)-2,2,3-trimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida;

N-[3-ciano-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida;
 N-[3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-cloro-2-metilfenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida;
 N-[3-ciano-4-(4-fluorofenil)-2,2-dietil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida;
 N-[3-ciano-2,2-dimetil-4-fenil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-clorofenil)-3-ciano-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-cloro-3-metilfenil)-3-ciano-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-ciano-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2,5-trimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida; y
 N-[3-ciano-4-(4-fluorofenil)-2,2,5-trimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Cuando el compuesto [I] de la presente invención tiene uno o varios átomos de carbono asimétricos en su molécula, éste puede existir en forma de un estereoisómero del mismo (diastereoisómeros, isómeros ópticos) debido a dichos átomos de carbono asimétricos del mismo, y la presente invención también incluye uno cualquiera de los estereoisómeros y una mezcla de los mismos.

Los compuestos [I] de la presente invención pueden ser útiles para la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades/estados de enfermedad causados por o asociados con RM y/o aldosterona. Tales enfermedades incluyen las siguientes enfermedades (1) a (6):

(1) Trastornos circulatorios o trastornos relacionados con la sangre: hipertensión esencial; hipertensión secundaria (p. ej., hipertensión renovascular hipertensión, hipertensión debida a un fluido corporal excesivo); hipertensión pulmonar; hipotensión; ritmo circadiano anómalo en la presión sanguínea; insuficiencia cardíaca (p. ej., insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca congestiva); angina de pecho; infarto cardíaco; cardiomiopatía; hipertrofia cardíaca; cardiomiopatía; fibrosis del miocardio/vascular; isquemia del miocardio; disfunción de los barorreceptores; arritmias; taquicardia; accidentes cerebrovasculares (ACV) y secuelas de los mismos; ataque isquémico transitorio (AIT); apoplejía; demencia cerebrovascular; encefalopatía hipertensiva; infarto cerebral; edema cerebral; trastornos de la circulación cerebral; trastornos de la circulación periférica incluyendo enfermedad de Raynaud y enfermedad de Buerger; cojera intermitente; trastornos de la función venosa; arteriosclerosis (p. ej., esclerosis de la arteria coronaria, esclerosis cerebrovascular, esclerosis vascular periférica); hiperplasia vascular; hiperplasia/oclusión vascular después de intervenciones que incluyen angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP); reoclusión/restenosis vascular después de un injerto de derivación (p. ej., IDAC); rechazo posterior a trasplante de órganos; trombosis; trombosis venosa profunda; trastornos circulatorios periféricos obstructivos; arteriosclerosis obstructiva; tromboangiitis oclusiva; trombocitopenia; eritrocitosis; fallo multiorgánico;

disfunción del endotelio vascular; o trastornos del riñón (p. ej., insuficiencia renal, nefritis, glomerulonefritis, nefropatía por IgA, nefropatía progresiva, glomeruloesclerosis, nefropatía diabética, microangiopatía trombótica, enfermedades complicadas con diálisis, radionefropatía); púrpura vascular; anemia hemolítica autoinmune; coagulación intravascular diseminada (CID); mielomatosis múltiple y similares;

5 (2) Enfermedades metabólicas: hiperglicemia/diabetes mellitus y enfermedades complicadas con estas (p. ej., nefrosis diabética, retinopatía diabética, neuropatía diabética); síndrome metabólico o trastornos metabólicos (p. ej., hiperlipidemia, hipercolesterolemia, obesidad, hiperuricemia, hipocalcemia, hipernatremia, intolerancia a la glucosa); y similares;

10 (3) Trastornos del sistema nervioso central o neurodegenerativos: trastornos neurales causados por apoplejía, infarto cerebral, traumatismo craneal, lesión de la médula espinal o edema cerebral; trastornos/deterioro de la percepción; disfunción/deterioro del sistema nervioso autónomo; esclerosis múltiple; trastornos de la memoria; trastornos de la conciencia; trastornos del estado de ánimo incluyendo depresión y trastorno bipolar; trastornos de ansiedad; trastornos de la personalidad; amnesia; demencia; epilepsia; dependencia del alcohol; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; esclerosis lateral amiotrófica; y similares;

15 (4) Enfermedades inflamatorias o alérgicas: artritis reumatoide; gota; gonitis tilotrófica; osteoartritis; inflamación periosteal; bursitis; mielitis anquilosante; dermatitis atópica; dermatitis de contacto; psoriasis; rinitis alérgica; fiebre del heno; asma; urticaria; bronquitis; enfermedades pulmonares inflamatorias (p. ej., neumonía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía intersticial; neumonía por *Pneumocystis carinii*; tuberculosis pulmonar; sarcoidosis pulmonar); enfermedad inflamatoria intestinal (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa); colagenosis (p. ej., lupus eritematoso generalizado, paquidermia, poliarteritis); meningitis; granulomatosis de Wegener; fiebre reumática; infamación post operatoria/traumática; faringitis; cistitis; anafilaxis; tendinitis; conjuntivitis; enfermedades oftálmicas inflamatorias; y similares;

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

30 (6) Otras enfermedades que incluyen enfermedades tóxicas: enfermedades hepáticas (p. ej., hepatitis, cirrosis); hipertensión portal; enfermedades de los órganos digestivos (p. ej., gastritis, úlcera gástrica, cáncer gástrico, trastornos gástricos post-operatorios, úlcera esofágica, ruptura de variz gastroesofágica, pólipo en el colon, pancreatitis, cálculo biliar, hemorroides, y similares); trastornos prostáticos (p. ej., hiperplasia prostática, cáncer de próstata); trastornos óseos (p. ej., lesión tisular causada por fractura ósea, osteoporosis, osteomalacia, enfermedad de Behcet); cáncer/tumor (melanoma maligno, leucemia, linfoma maligno, cáncer gástrico, cáncer intestinal); caquexia; metástasis cancerosa; enfermedades femeninas (p. ej., relacionadas con la menopausia, gestosis, endometriosis, histeriomioma, enfermedades ováricas, enfermedades de las glándulas mamarias); infección; choque séptico; choque por endotoxinas; glaucoma; aumento de la tensión ocular; enfermedad de Meniere; disfagia; apnea del sueño; miastenia grave; hipotensión por diálisis; síndrome de fatiga crónica y similares.

40 Los compuestos [I] de la presente invención incluyen aquellos que tienen una potente actividad antagónica de RM (actividad antagónica de aldosterona) y semejante compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles para la prevención o el tratamiento (incluyendo su uso como diurético) de diferentes enfermedades/estados de enfermedad causados por o asociados con hiperactividad de los RM y/o incremento en el nivel de aldosterona, tales como enfermedades cardiovasculares incluyendo hipertensión, insuficiencia cardíaca, infarto cardíaco, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, cardiomiocitosis, fibrosis cardíaca/vascular, disfunción de barorreceptores, aumento de fluido corporal y arritmia, o enfermedades endocrinas incluyendo aldosteronismo primario/secundario, enfermedad de Addison, síndrome de Cushing y síndrome de Bartter.

45 El compuesto [I] de la presente invención se puede utilizar clínicamente en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto incluye una sal con un ácido inorgánico tal como hidrócloruro, sulfato, fosfato o hidrobromuro; una sal con un ácido orgánico tal como acetato, fumarato, oxalato, citrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, tosilato o maleato; una sal con un metal alcalino tal como sal de sodio y sal de potasio y una sal con un metal alcalinotérreo tal como una sal de calcio.

50 El compuesto [I] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen o bien una sal intramolecular o bien un aditivo de la misma, y los solvatos o hidratos de los mismos.

55 El presente compuesto [I] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede administrar o bien oralmente o bien parenteralmente en forma del propio compuesto o en forma de una composición farmacéutica que lo comprende y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La formulación de semejante composición farmacéutica no debe estar limitada e incluye cualquiera de las preparaciones convencionales tales como comprimidos, gránulos, cápsulas, polvos, inyectables, inhalantes o supositorios.

La dosis del compuesto [I] de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede variar de acuerdo con las rutas de administración, y la edad, el peso, y el estado de los pacientes. Por ejemplo, cuando se administra parenteralmente, está normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg/día, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 1 mg/kg/día. Cuando se administra oralmente, está normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg/día, preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 30 mg/kg/día.

El compuesto [I] de la presente invención se puede utilizar sólo o combinado con uno o más medicamentos diferentes dependiendo de las enfermedades que se vayan a tratar y similares. Los ejemplos de tales medicamentos incluyen los siguientes:

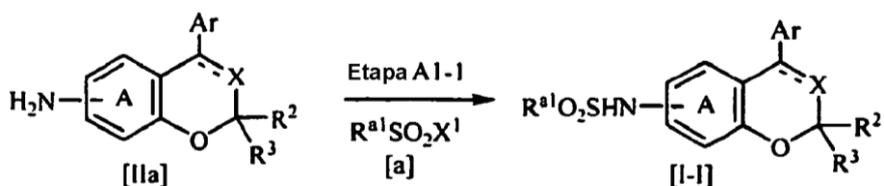
- (a) agentes antihipertensores: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (p. ej., maleato de enalapril, hidrocloreuro de imidapril, captopril, cilazapril, lisinopril, hidrocloreuro de delapril, hidrocloreuro de temocapril, hidrocloreuro de benazepril, perindopril erbumina, fosinopril sódico, hidrocloreuro de quinapril, hidrocloreuro de moexipril, ramipril, trandorapril, alacepril); bloqueadores del receptor de angiotensina II (p. ej., losartán potásico, candesartán cilexetil, varsartán, irbesartán, telmisartán, olmesartán medoxomil, mesilato de eprosartán, forasartán); β -bloqueantes (p. ej., atenolol, hidrocloreuro de betaxolol, fumarato de bisoprolol, tartrato de metoprolol, citrato de metoprolol, hidrocloreuro de propranolol, nadolol, maleato de timolol, hidrocloreuro de acebutolol, sulfato de penbutolol, pindolol, hidrocloreuro de carteolol, nipradilol); α/β -bloqueantes (p. ej., carvedilol, hidrocloreuro de labetalol); antagonistas de calcio (p. ej., besilato de amlodipina, ferodipina, isradipina, nifedipina, hidrocloreuro de nicardipina, nisoldipina, nitrendipina, benidipina, hidrocloreuro de manidipina, hidrocloreuro de efonidipina, hidrocloreuro de diltiazem); α_1 -bloqueantes (mesilato de doxazosina, hidrocloreuro de prazosina, hidrocloreuro de terazosina); agonistas de α_2 centrales u otros agentes activos de acción central (hidrocloreuro de clonidina, reserpina, metildopa); vasodilatadores (hidrocloreuro de hidralazina, minoxidilo) y similares,
- (b) diuréticos: diuréticos de tiazida (p. ej., clorotiazida, hidrocloreuro de tiazida, bencilhidrocloreuro de tiazida, hidroflumetiazida, triclormetiazida, polítiazida, clortalidona, indapamida, metolazona); diuréticos de asa (p. ej., bumetanida, furosemida, tolosemida, mefrusida, ácido etacrínico); diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., hidrocloreuro de amilorida, triamtereno) y similares,
- (c) agentes para la insuficiencia cardíaca: nitratos (p. ej., nitroglicerina); digitalis (p. ej., digoxina, digitoxina); catecolaminas (p. ej., hidrocloreuro de dobutamina, denopamina); antagonistas de endotelina (p. ej., bosentán); inhibidores de fosfodiesterasa (p. ej., lactato de milrinona, amrinona, olprinona); inhibidores de endopeptidasa (p. ej., fasidotril); péptidos natriuréticos atriales y similares,
- (d) agentes anti-arrítmicos: bloqueadores de los canales de sodio (p. ej., hidrocloreuro de procainamida, acetato de flecainida, sulfato de quinidina); bloqueadores de los canales de potasio (p. ej., hidrocloreuro de amiodarona); bloqueadores de los canales de calcio (p. ej., hidrocloreuro de verapamilo) y similares,
- (e) agentes para la hiperlipidemia: inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., pravastatina sódica, atorvastatina cálcica, simvastatina, cerivastatina, lovastatina, fluvastatina sódica, rosuvastatina cálcica, pitavastatina cálcica); derivados de fibratos (p. ej., bezafibrato, fenofibrato, clinofibrato, clofibrato, gemfibrozil); inhibidores de la escualeno sintetasa y similares,
- (f) agentes anti-trombóticos: agentes anti-coagulación (p. ej., warfarina sódica, heparina sódica, antitrombina III); agentes trombolíticos (p. ej., uroquinasa, t-PA); agentes antiplaquetarios (p. ej., aspirina, hidrocloreuro de ticopridina, sulfonpirazona, dipiridamol, cilostazol) y similares,
- (g) agentes para la diabetes mellitus/enfermedades complicadas por la diabetes: insulina, inhibidores de α -glucosidasa (p. ej., voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato); biguanidas (p. ej., hidrocloreuro de metformina, hidrocloreuro de buformina, hidrocloreuro de fenformina); agentes mejoradores de la resistencia a la insulina (p. ej., pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona); agentes promotores de la secreción de insulina (p. ej., derivados de sulfonilurea tales como tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, glicopiramida, clorpropamida, glimepirida, glibuzida, glibuzol, tolazamida y acetohexamida); antagonistas de amilina (p. ej., pramlintida); inhibidores de aldosa reductasa (p. ej., epalrestat, tolrestat, zenarestat, fidarestat, minalrestat, zopolrestat); factores neurotróficos (p. ej., factores de crecimiento nervioso/NGF); inhibidores de AGE (p. ej., pimagedina, piratoxatina); agentes de producción/promotores del factor neurotrófico y similares,
- (h) agentes antiobesidad: agentes antiobesidad que actúan centralmente (p. ej., magindol, fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina); inhibidores de la lipasa pancreática (p. ej., olistat); agonistas de β -3 (p. ej., SB-226552, BMS-196085, SR-5611-A); péptidos anorexigénicos (p. ej., reptina); agonistas de receptores de colecistoquinina (p. ej., lintitript) y similares,
- (i) agentes antiinflamatorios no esteroideos: acetaminofeno, ibuprofeno, cetoprofeno, etenzamida, naproxeno, diclofenaco, loxoprofeno y similares,
- (j) agentes quimioterapéuticos: antagonistas del metabolismo (5-fluorouracilo, metotrexato); agentes anticancerosos (p. ej., vincristina, taxol, cisplatino) y similares, o
- (k) agentes inmunomoduladores: inmunosupresores (p. ej., ciclosporina, tacrólimos, azatiopurina); inmunostimuladores: (p. ej., crestina, rentina, esquizofilano); citoquinas (p. ej., interleuquina-1,

interferón); inhibidores de ciclooxigenasa (p. ej., indometacina, selecoxib, valdecoxib, meloxicam); anticuerpo anti-TNF α (p. ej., infliximab) y similares.

Cuando el compuesto [I] se utiliza combinado con otros medicamentos, la forma de administración incluye (1) administración de una forma de una sola dosis (una combinación de dosis fija) que contiene el compuesto [I] y los otros medicamentos mencionados, y (2) administración concomitante de una forma de dosificación que contiene el compuesto [I] y una forma de dosificación que contiene el otro o los otros medicamentos mencionados. En el caso del apartado (2) mencionado anteriormente, la ruta y el tiempo de administración puede variar entre las formas de dosificación.

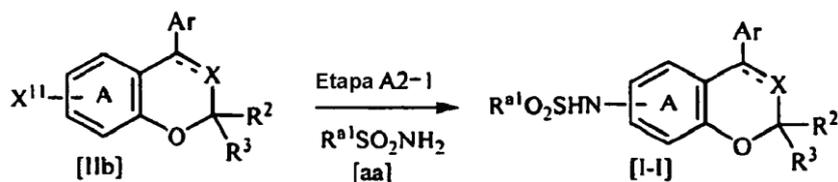
El compuesto [I] de la presente invención en el que R¹ es un grupo alquilsulfonilamino (compuesto [I-I]) se puede preparar, por ejemplo, mediante el siguiente esquema de reacción A1 o A2:

(Esquema de Reacción A1)



en donde R^{a1} es un grupo alquilo, X¹ es un átomo de halógeno y los otros símbolos son los mismos que se han descrito anteriormente,

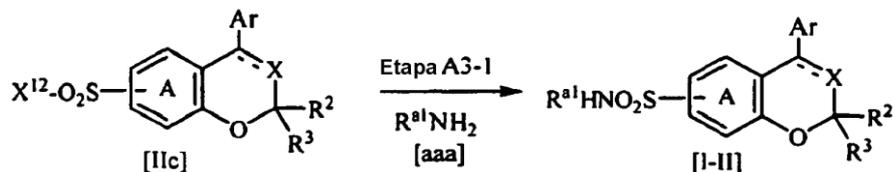
(Esquema de Reacción A2)



en donde X¹¹ es un resto reactivo y los otros símbolos son los mismos que se han descrito anteriormente.

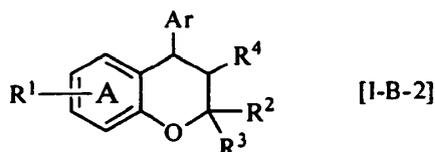
Asimismo el compuesto de la presente invención [I] en el que R¹ es un grupo alquilaminosulfonilo (compuesto [I-II]) se puede preparar, por ejemplo, mediante el siguiente esquema de reacción A3:

(Esquema de Reacción 3)



en donde X¹² es un átomo de halógeno y los otros símbolos son los mismos que se han descrito anteriormente.

Adicionalmente, el compuesto de la presente invención de la siguiente fórmula general [I-B-2]:



en donde los otros símbolos son los mismos que se han descrito anteriormente, se puede preparar, por ejemplo, mediante el siguiente esquema de reacción B:



en donde los otros símbolos son los mismos que se han descrito anteriormente.

5 Etapa A1-1:

Una reacción entre el compuesto amina [IIa] y el compuesto [a] se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente adecuado o sin disolvente en presencia o ausencia de una base. Los ejemplos del átomo de halógeno en el compuesto [a] incluyen un átomo de cloro o un átomo de bromo. Se puede utilizar cualquier disolvente inerte que no afecte a la reacción y los ejemplos del disolvente incluyen un hidrocarburo alifático halogenado tal como cloroformo, diclorometano, dicloroetano o similares; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, xileno o similares; un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano o similares; un éster tal como acetato de etilo o similares; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona o similares; un nitrilo tal como acetonitrilo o similares; piridina; 2,6-lutidina, una mezcla de los mismos y una mezcla de agua y estos disolventes. Entre ellos, se prefieren diclorometano, cloroformo, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y piridina y son particularmente preferidos diclorometano, cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano o piridina.

En cuanto a la base, en la reacción se pueden utilizar una base orgánica y una base inorgánica. Los ejemplos de la base orgánica incluyen a trialkilamina tal como trietilamina, tributilamina y diisopropilamina etc.; una amina cíclica terciaria tal como 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]nona-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeca-7-eno o similares; una amina aromática tal como N,N-dimetilanilina, N,N-di-etilanilina, 4-dimetilaminopiridina o similares; piridina; 2,6-lutidina, 2,3,5-colidina o similares. Los ejemplos de la base inorgánica incluyen un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o similares; un carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato de calcio o similares; un bicarbonato de metal alcalino tal como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio o similares; un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio o similares. Entre ellos, son preferibles la piridina, la trietilamina, la diisopropilamina o el carbonato de metal alcalino.

En la presente reacción, el compuesto [a] se puede utilizar en una cantidad de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 2 moles del compuesto [IIa]. La base se puede utilizar en una cantidad de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 2 moles del compuesto [IIa]. La presente reacción se puede llevar a cabo enfriando o calentando, preferiblemente desde la temperatura de enfriamiento con hielo a la temperatura ambiente.

35 Etapa A2-1

Los ejemplos del resto reactivo (X^{11}) incluyen un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo, etc. El compuesto [IIb] se puede hacer reaccionar con el compuesto [aa] en un disolvente en presencia de una base y un catalizador metálico de transición. Se puede utilizar cualquier disolvente que no afecte a la reacción y los ejemplos del disolvente incluyen alcoholes, hidrocarburos aromáticos, dioxano y similares que se describieron anteriormente. Entre ellos, se prefieren terc-butanol, tolueno, xileno y dioxano etc.. Los ejemplos de la base incluyen carbonatos de metales alcalinos, fosfatos de metales alcalinos y un fenóxido de metal alcalino etc. Los ejemplos del catalizador metálico de transición incluyen un catalizador de paladio descrito anteriormente, y entre ellos son preferibles acetato de paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio y diclorobis(trifenilfosfina)paladio.

Además, se pueden utilizar si fuera necesario un compuesto de fosfina como ligando (p. ej., trifenilfosfina, 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, tri-terc-butilfosfina o similares), y un compuesto ácido arilborónico como agente activador (p. ej., ácido fenilborónico o similares). En la presente reacción, el compuesto [aa] se puede utilizar en una cantidad de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 3 moles del compuesto [IIb]. La base se puede utilizar en una cantidad de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 3 moles del compuesto [IIb]. El catalizador metálico de transición se puede utilizar en una cantidad de 0,01 a 0,5 moles, preferiblemente de 0,01 a 0,2 moles del compuesto [IIb]. El agente activador se puede utilizar en una cantidad de 0,005 a 0,3 moles, preferiblemente de 0,005 a 0,05 moles del compuesto [IIb]. La presente reacción se puede llevar a cabo de 60 a 150°C, preferiblemente de 80 a 120 °C.

55 Etapa A3-1

Esta reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la Etapa A1-1 descrita anteriormente.

Etapa B1

La reducción del compuesto [I-B-1] se puede llevar a cabo en un disolvente en presencia de un catalizador metálico de transición (hidrogenación). Se puede utilizar cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen alcoholes tales como etanol. Los ejemplos del catalizador metálico de transición incluyen paladio-carbono, platino-carbono, óxido de platino, níquel Raney y similares. El catalizador metálico de transición se puede utilizar en una cantidad de 0,01 a 3 moles, preferiblemente de 0,1 a 1 moles del compuesto [I-B-1]. La presente reacción se puede llevar a cabo enfriando o calentando, preferiblemente a temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción.

El compuesto objetivo [I] de la presente invención se pueden preparar también convirtiendo adicionalmente el sustituyente o los sustituyentes del compuesto obtenido por medio del método descrito anteriormente en el otro o los otros sustituyentes deseados. El procedimiento de conversión adicional se puede seleccionar de acuerdo con las clases del sustituyente o los sustituyentes objetivo, y se puede llevar a cabo, por ejemplo, en los siguientes métodos.

Método (a) Un compuesto [I] que tiene un grupo alcoxi como sustituyente se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene un átomo de halógeno como sustituyente (o que tiene un sustituyente incluyendo un átomo de halógeno) con un alcohol en un disolvente adecuado en presencia de un catalizador tal como un catalizador de paladio, p. ej., acetato de paladio, y en presencia o ausencia de un aditivo tal como un compuesto de fosfina, p. ej., trifenilfosfina, 2-(di-terc-butilfosfina)-1,1'-binaftilo racémico, y una base tal como un carbonato de metal alcalino, p. ej., carbonato de potasio, carbonato de cesio etc.

Método (b) Un compuesto que tiene un grupo metilo como sustituyente se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto correspondiente [I] que tiene un átomo de halógeno como sustituyente con trimetilboroxina en un disolvente en presencia de un catalizador de paladio tal como [1,1-bis(trifenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y similares y una base tal como carbonato de potasio etc.

Método (c) Un compuesto que tiene un grupo etilo como sustituyente se puede preparar llevando a cabo una hidrogenación catalítica de un compuesto correspondiente [I] que tiene un grupo vinilo en presencia de un catalizador de paladio tal como paladio-carbono.

Método (d) Un compuesto que tiene un grupo ciano como sustituyente se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto correspondiente [I] que tiene un átomo de halógeno como sustituyente con cianuro de cinc en presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0).

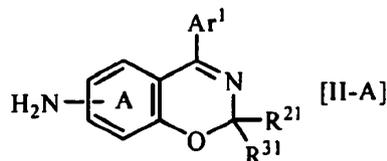
Método (e) Un compuesto que tiene un grupo carbamilo como sustituyente se puede preparar tratando un compuesto correspondiente [I] que tiene un grupo ciano como sustituyente en un disolvente tal como dioxano con un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico 6N etc. calentando

Método (f) Un compuesto que tiene un grupo cicloalquilo como sustituyente se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto correspondiente [I] que tiene un átomo de halógeno como sustituyente con ácido cicloalquilbórico en presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base tal como fosfato de potasio.

Método (g) Un compuesto que tiene un grupo trifluorometilo como sustituyente se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto correspondiente [I] que tiene un átomo de yodo como sustituyente con 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de etilo en presencia de una sal cuprosa tal como bromuro cuproso(I). Además, el compuesto que tiene un átomo de yodo como sustituyente, p. ej., un compuesto sustituido con un átomo de yodo en la posición 5 de un anillo de 1,4-benzoxazina se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto correspondiente [I] que no tiene un sustituyente en la posición 5 con un reactivo de yodación tal como tetrafluoroborato de bis(piridina)yodonio.

Los compuestos obtenidos por medio del método descrito anteriormente se pueden convertir en una sal farmacéuticamente aceptable si se desea. La conversión de una sal farmacéuticamente aceptable se puede llevar a cabo de una manera convencional.

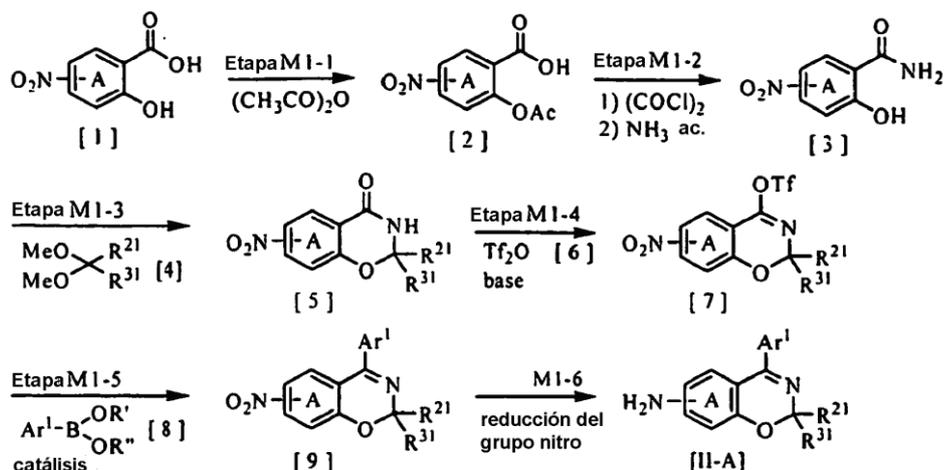
Un compuesto de fórmula general [II-A],



en donde los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, es uno de los intermedios sintéticos [IIa] de la presente invención y se puede preparar a través del esquema de reacción M1 o M2 de más abajo.

El esquema de reacción M1 es el siguiente;

Esquema de Reacción M-1



- 5 en donde Ac es un grupo acetilo, Me es un grupo metilo, Tf es un grupo trifluorometanosulfonilo, R' y R'' son átomos de hidrógeno o grupos metilo, o ambos de R' y R'' se combinan entre sí en sus extremos para formar un grupo alquileo, y los otros símbolos son los mismos que se han definido previamente.

Etapa M1-1

- 10 Una reacción del compuesto de ácido salicílico [1] y anhídrido acético se puede llevar a cabo sin disolvente de 80 a 140 °C y si fuera necesario, se puede utilizar un disolvente inerte que no afecte a la reacción.

Etapa M1-2

- 15 El haluro de ácido obtenido mediante la reacción del compuesto [2] con un agente halogenante tal como cloruro de oxalilo y cloruro de tionilo etc. se puede hacer reaccionar con amoníaco en un disolvente desde la temperatura de enfriamiento con hielo a la temperatura ambiente. Se puede utilizar cualquier disolvente inerte que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen éteres tales como tetrahidrofurano, hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano etc., ésteres tales como acetato de etilo y una mezcla de agua y estos disolventes.

- 25 El compuesto objetivo [3] de la etapa se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto [2] con una sal de amonio tal como cloruro de amonio o similares en presencia de un agente condensante (p. ej., una carbodiimida soluble en agua o similares) y un activador (p. ej., 1-hidroxibenzotriazol o similares) de 0 a 30°C. Se puede utilizar cualquier disolvente inerte que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen amidas tales como N,N-dimetilformamida, éteres tales como tetrahidrofurano y hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano etc.

Etapa M1-3

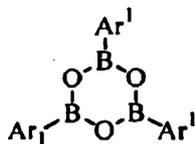
- 30 El compuesto [3] se puede hacer reaccionar con el compuesto dimetilacetal [4], por ejemplo, en un disolvente en presencia de un catalizador ácido tal como ácido p-toluenosulfónico o una sal de piridinio del mismo de 30 a 130°C. Se puede utilizar cualquier disolvente inerte que no afecte a la reacción y los ejemplos del disolvente incluyen cetonas tales como acetona, e hidrocarburos aromáticos tales como tolueno.

- 35 Etapa M1-4
- 40 El compuesto [5] se puede hacer reaccionar con anhídrido trifluorometanosulfónico (el compuesto [6]) en un disolvente en presencia de una base tal como 2,6-lutidina de -30°C a temperatura ambiente. Se puede utilizar cualquier disolvente inerte que no afecte a la reacción y los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos halogenados tales como diclorometano.

Etapa M1-5

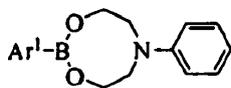
- 45 El compuesto [7] se puede hacer reaccionar con el compuesto de ácido borónico [8] en un disolvente en presencia de un catalizador tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y una base tal como carbonato de potasio y fosfonato de potasio en presencia o ausencia de agua de 50°C al punto de ebullición de la mezcla de reacción. Se puede utilizar cualquier disolvente inerte que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen éteres

tales como dimetoxietano y dioxano, e hidrocarburos aromáticos tales como tolueno. Los ejemplos del ácido borónico incluyen un compuesto en donde R' y R'' son átomos de hidrógeno o grupos alquilo (p. ej., un grupo metilo, un grupo etilo etc.) y un compuesto en donde R' y R'' se combinan entre sí para formar un grupo alquileo (p. ej., un grupo etileno, un grupo propileno, un grupo 1,1,2,2-tetrametiletileno etc.). Entre ellos, se pueden utilizar preferiblemente el compuesto en donde R' y R'' son átomos de hidrógeno y el compuesto de ácido borónico de fórmula:



10 en donde los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente.

Adicionalmente, el compuesto de ácido borónico [8] se puede utilizar en forma de éster con la N-fenildietanolamina mostrada en la fórmula:



15 en donde los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente.

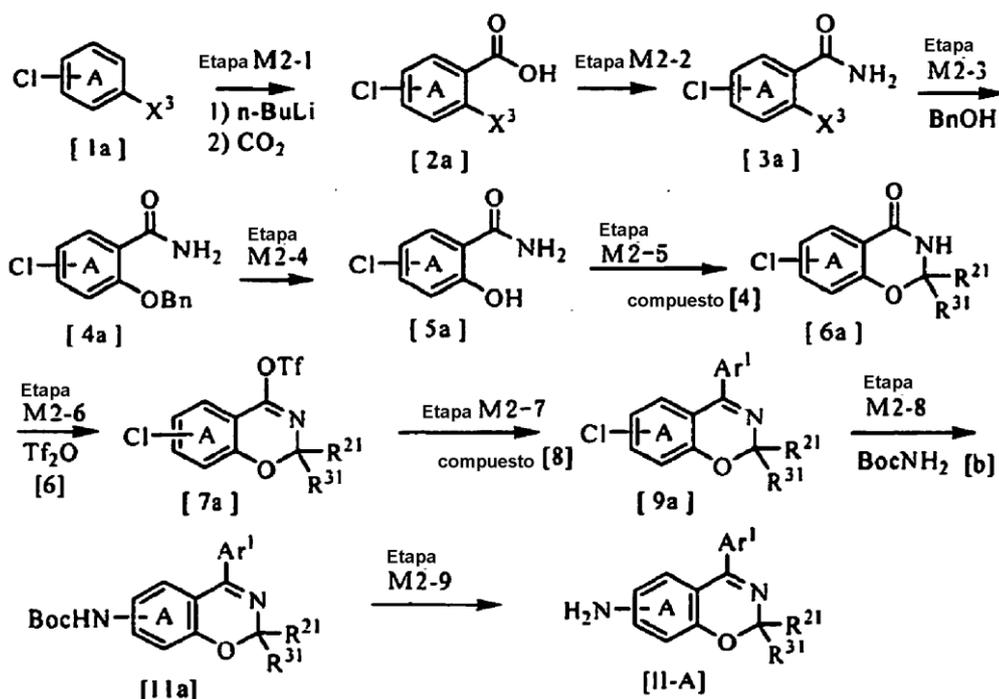
Etapa M1-6

20 La reducción del grupo nitro en el compuesto [9] se puede llevar a cabo en un disolvente en presencia de un agente reductor. Los ejemplos del agente reductor incluyen metales tales como estaño, hierro, cinc y similares o sales de metales tales como cloruro de estaño etc. Además, se puede añadir un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o cloruro de amonio en el sistema de reacción dependiendo del tipo de agente reductor.

25 Se puede utilizar cualquier disolvente inerte que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen agua, alcoholes tales como metanol etanol y propanol, ésteres tales como acetato de etilo, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, nitrilos tales como acetonitrilo, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y una mezcla de los mismos, o una combinación de agua y estos disolventes. Entre ellos, son preferibles acetato de etilo, etanol y una mezcla de agua y alcohol. El agente reductor se puede utilizar en una cantidad de 1 a 5 moles, preferiblemente de 1 a 2 moles del compuesto [9] y la reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción.

30 El compuesto intermedio también se puede preparar de acuerdo con el esquema de reacción M2 de más abajo;

35 (Esquema de Reacción M2)



en donde X³ es un átomo de halógeno, Boc es un grupo terc-butoxicarbonilo, Bn es un grupo bencilo, Bu es un grupo butilo, Tf es un grupo trifluorometanosulfonilo y los otros símbolos son los mismos que se han definido previamente.

5

Etapa M2-1

El compuesto [1a] se puede hacer reaccionar con n-butilo litio y con posterioridad con dióxido de carbono en un disolvente de -78 a -20°C. Se puede utilizar cualquier disolvente inerte que no afecte a la reacción y los ejemplos del disolvente incluyen éteres tales como tetrahidrofurano.

10

Etapa M2-2

La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la Etapa M1-2 descrita anteriormente.

15

Etapa M2-3

La reacción del compuesto [3a] y alcohol bencilo se puede llevar a cabo en un disolvente en presencia de una base tal como hidruro de sodio enfriando con hielo a 30°C. Se puede utilizar cualquier disolvente inerte que no afecte a la reacción y los ejemplos del disolvente incluyen amidas tales como dimetilformamida.

20

Etapa M2-4

El grupo bencilo del compuesto [4a] se puede eliminar mediante hidrogenación catalítica de dicho compuesto en un disolvente en presencia de un catalizador tal como paladio-carbono desde la temperatura de enfriamiento con hielo a la temperatura ambiente. Se puede utilizar cualquier disolvente inerte que no afecte a la reacción y los ejemplos del disolvente incluyen ésteres tales como acetato de etilo y alcoholes tales como metanol y etanol.

25

Etapa M2-5 a M2-7

Estas etapas se pueden llevar a cabo de la misma manera que las Etapas M1-3, M1-4 y M1-5 respectivamente.

30

Etapa M2-8

La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente en presencia de una base y un catalizador metálico de transición. Se puede utilizar cualquier disolvente inerte que no afecte a la reacción y los ejemplos del disolvente incluyen alcoholes, hidrocarburos aromáticos y éteres. Entre ellos, se prefieren terc-butanol, tolueno, xileno, dioxano y similares. Los ejemplos de la base incluyen carbonatos de metales alcalinos, fosfatos de metales alcalinos y fenóxidos de metales alcalinos. Entre ellos, se prefieren carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de

40

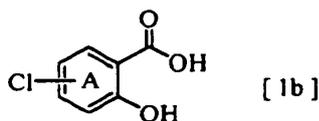
potasio, fenóxido de sodio y similares. Los ejemplos del catalizador metálico de transición incluyen catalizadores de paladio y similares, y se prefieren acetato de paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio y similares. Además, se pueden añadir un ligando tal como trifenilfosfina, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo y tri-terc-butilfosfina, y un agente activador tal como ácido arilborónico (p. ej., ácido fenilborónico) a la presente reacción.

El compuesto [b] en la reacción se puede utilizar en una cantidad de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 3 moles del compuesto [9a]. La base se puede utilizar en una cantidad de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 3 moles del compuesto [9a]. El catalizador metálico de transición (y el ligando) en la reacción se puede utilizar en una cantidad de 0,01 a 0,5 moles, preferiblemente 0,01 a 0,2 moles del compuesto [9a]. El activador en la reacción se puede utilizar en una cantidad de 0,005 a 0,3 moles, preferiblemente 0,005 a 0,05 moles del compuesto [9a]. La reacción se puede llevar a cabo de 60 a 150°C, preferiblemente de 80 a 120°C.

Etapa M2-9

El grupo Boc del compuesto [11a] se puede eliminar en un disolvente en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético, etc. Se puede utilizar cualquier disolvente inerte que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y similares, ésteres tales como acetato de etilo y similares, éteres tales como dioxano y similares, ácidos orgánicos y una mezcla de los mismos. La reacción se puede llevar a cabo enfriando con hielo o calentando, preferiblemente desde la temperatura de enfriamiento con hielo a la temperatura ambiente.

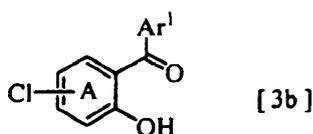
Además, el compuesto intermedio [9a] también se puede preparar, por ejemplo, tratando un compuesto de ácido clorosalicílico [1b] de fórmula:



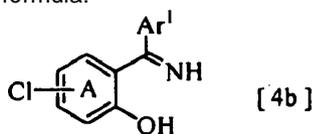
en donde el símbolo es el mismo que se ha definido anteriormente, con un agente halogenante tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo para convertirlo en el haluro de ácido correspondiente, haciendo reaccionar dicho haluro con un compuesto cíclico aromático [2b] de fórmula:



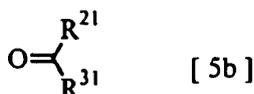
en donde el símbolo es el mismo que se ha definido anteriormente, en un disolvente (hidrocarburos alifáticos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano y similares) en presencia de un ácido de Lewis (cloruro de aluminio etc.) enfriando con hielo o calentando para preparar un compuesto cetona [3b] de fórmula:



en donde los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, haciendo reaccionar a continuación dicho compuesto [3b] y yoduro de amonio en un disolvente (nitrilos tales como acetonitrilo) en presencia de una base tal como trietilamina y un agente deshidratante tal como sulfato de calcio de temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción para proporcionar un compuesto imina [4b] de fórmula:



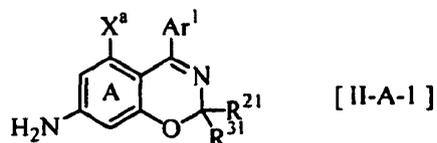
en donde los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, y a continuación, haciendo reaccionar dicho compuesto [4b] con un compuesto cetona [5b] de fórmula:



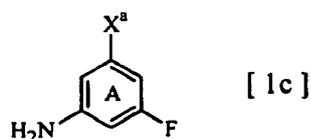
en donde los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, o el compuesto dimetilacetal correspondiente del mismo (compuesto [5bb]).

5 La reacción entre el compuesto [4b] y el compuesto [5b] (o el compuesto [5bb]) se puede llevar a cabo de la misma manera que en la Etapa M1-3 descrita anteriormente.

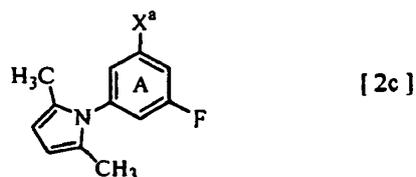
Entre los compuestos intermedios [II-A], un compuesto de la siguiente fórmula general [II-A-1]:



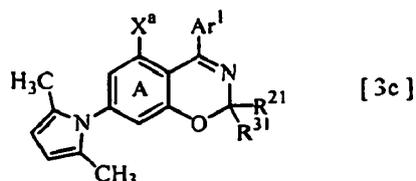
en donde X^a es un átomo de halógeno y los otros símbolos son los mismos que se han definido previamente, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula [1c]:



en donde los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, con 2,5-hexanodiona en un disolvente (éteres tales como tetrahidrofurano, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y similares) en presencia de un catalizador ácido tal como ácido p-toluenosulfónico para preparar un compuesto de la siguiente fórmula general [2c]:

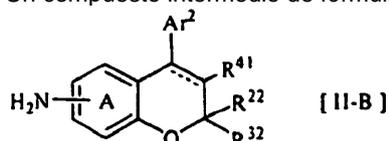


en donde los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, tratando a continuación dicho compuesto [2c] de la misma manera que en las Etapas M2-1 a M2-7 descritas anteriormente para preparar un compuesto de la siguiente fórmula general [3c]:



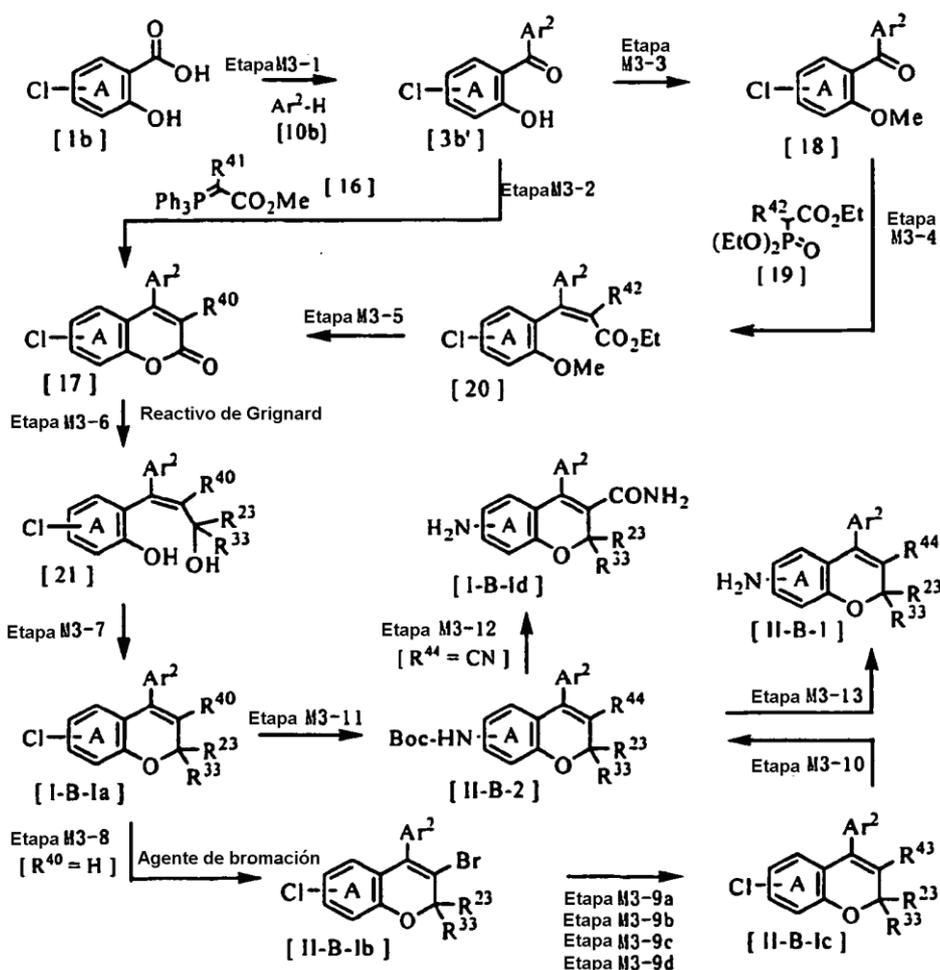
en donde los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, y a continuación, tratando dicho compuesto [3c], por ejemplo, en un disolvente (una mezcla de agua y un éter tal como 1,4-dioxano etc.) con un ácido tal como ácido trifluoroacético.

Un compuesto intermedio de fórmula [II-B]:



en donde los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, se puede preparar por ejemplo a través del esquema de reacción M3 de más abajo:

35 (Esquema de Reacción M3)



en donde R^{40} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo, R^{41} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, R^{42} es un átomo de halógeno, R^{43} es un grupo ciano, un grupo alquenoilo, un grupo alcanilo o un grupo cicloalquilo, R^{44} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alquenoilo, un grupo alcanilo o un grupo cicloalquilo, R^{23} y R^{33} son grupos alquilo, Me es un grupo metilo, Et es un grupo etilo, Bu es un grupo butilo, Ph es un grupo fenilo y los otros símbolos son los mismos que se han definido previamente.

5 Etapa M3-1

La presente reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que la reacción para obtener el compuesto [3b] a partir del compuesto [1b] y [2b].

15 Etapa M3-2

La reacción del compuesto [3b] y el compuesto [16] se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente o sin disolvente calentando. Se puede utilizar cualquier disolvente inerte que no afecte a la reacción y los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y similares.

20 Etapa M3-3

El compuesto [3b] se puede convertir en el compuesto [18] en un disolvente en presencia de un haluro de metilo tal como yoduro de metilo y una base tal como carbonato de potasio de la temperatura de refrigeración con hielo a la de ebullición de la mezcla. Se puede utilizar cualquier disolvente inerte que no afecte a la reacción y los ejemplos del disolvente incluyen amidas tales como dimetilformamida, cetonas tales como metil etil cetona y acetona, y acetonitrilo.

25

Etapa M3-4

La reacción del compuesto [18] y el compuesto [19] se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente en presencia de una base tal como hidruro de sodio a temperatura ambiente o calentando. Se puede utilizar cualquier disolvente inerte que no afecte a la reacción y los ejemplos del disolvente incluyen éteres tales como tetrahidrofurano.

5

Etapa M3-5

La reacción de desmetilación y la posterior reacción de ciclación se pueden llevar a cabo en un disolvente en presencia de tribromuro de boro desde la temperatura de enfriamiento con hielo a la temperatura ambiente. Se puede utilizar cualquier disolvente inerte que no afecte a la reacción y los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos halogenados tales como diclorometano, cloroformo etc.

10

Etapa M3-6

El compuesto [17] se puede convertir en el compuesto [21], por ejemplo, en un disolvente en presencia de reactivo de Grignard (haluro de alquilmagnesio tal como bromuro de metilmagnesio) de la temperatura de refrigeración con hielo a la de ebullición de la mezcla. Se puede utilizar cualquier disolvente inerte que no afecte a la reacción y los ejemplos del disolvente incluyen éteres tales como tetrahidrofurano.

15

20 Etapa M3-7

La reacción de ciclación del compuesto [21] se puede llevar a cabo en un disolvente o sin disolvente en presencia o ausencia de un ácido tal como ácido clorhídrico a temperatura ambiente o calentando. Se puede utilizar cualquier disolvente inerte que no afecte a la reacción y los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos tales como tolueno.

25

Etapa M3-8

El compuesto [II-B-Ia] se puede convertir en el compuesto [II-B-Ib], por ejemplo, en un disolvente en presencia de un agente de bromación tal como tribromuro de piridinio desde la temperatura de enfriamiento con hielo a la temperatura ambiente. Se puede utilizar cualquier disolvente inerte que no afecte a la reacción y los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos halogenados tales como diclorometano y similares.

30

Etapa M3-9a

El compuesto [II-B-Ic] en donde R^{43} es un grupo cicloalquilo se puede preparar tratando el compuesto [II-B-Ib] y un compuesto de ácido borónico [22] de fórmula:

35



40

en donde R^{43a} es un grupo cicloalquilo y los otros símbolos son los mismos que se han definido previamente, de la misma manera que en la Etapa M1-5 descrita anteriormente.

Etapa M3-9b

El compuesto [II-B-Ic] en donde R^{43} es un grupo acetilo se puede preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto [II-B-Ib] con tributil(1-etoxivinil)estaño en un disolvente inerte tal como tolueno en presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) al punto de ebullición de la mezcla, a continuación, tratando dicho producto de reacción con un ácido tal como ácido clorhídrico en un disolvente desde la temperatura de enfriamiento con hielo a la temperatura ambiente. Se puede utilizar cualquier disolvente inerte que no afecte a la reacción y los ejemplos del disolvente incluyen éteres tales como dioxano.

45

50

Etapa M3-9c

El compuesto [II-B-Ic] en donde R^{43} es un grupo alqueno se puede preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto [II-B-Ib] con tributil(vinil)estaño en un disolvente en presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) a temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla. Se puede utilizar cualquier disolvente inerte que no afecte a la reacción y los ejemplos del disolvente incluyen éteres tales como dioxano.

55

60

Etapa M3-9d

El compuesto [II-B-1c] en donde R⁴³ es un grupo ciano se puede preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto [II-B-1b] con un compuesto de cianuro tal como cianuro de cinc y cianuro de sodio etc. en un disolvente en presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) de 60°C al punto de ebullición de la mezcla. Se puede utilizar cualquier disolvente inerte que no afecte a la reacción y los ejemplos del disolvente incluyen amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1,3-dimetilimidazolidinona.

Etapa M3-10 y M3-11

Estas reacciones se pueden llevar a cabo de la misma manera que en la Etapa M2-8 descrita anteriormente.

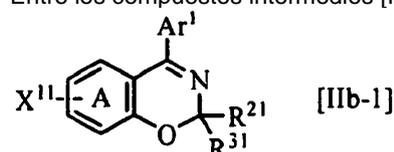
Etapa M3-12

El compuesto [II-B-1d] se puede preparar, por ejemplo, tratando el compuesto [II-B-2] en donde R⁴⁴ es un grupo ciano con un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico en un disolvente calentando. Se puede utilizar cualquier disolvente inerte que no afecte a la reacción y los ejemplos del disolvente incluyen éteres tales como dioxano.

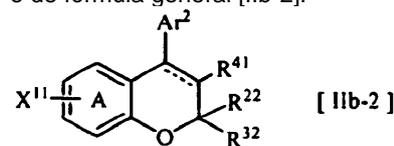
Etapa M3-13

La presente reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la Etapa 2-9 descrita anteriormente.

Entre los compuestos intermedios [IIb], un compuesto de fórmula general [IIb-1]:



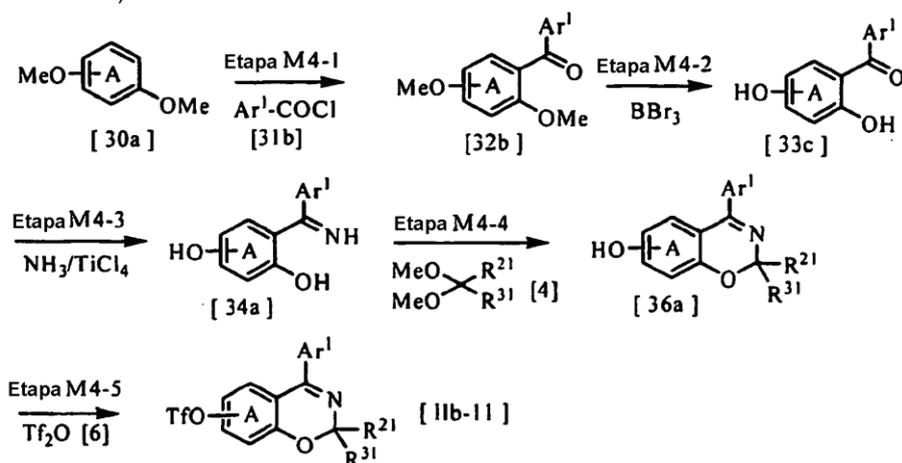
o de fórmula general [IIb-2]:



se puede preparar a través del esquema de reacción M4 y M5 respectivamente.

El esquema M4 es el siguiente;

(Esquema de Reacción M4)



en donde Me es un grupo metilo, Tf es un grupo trifluorometanosulfonilo y los otros símbolos son los mismos que se han definido previamente.

Etapa M4-1

La presente reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que la reacción del compuesto [1b] con el compuesto [2b] descrita anteriormente.

Etapa M4-2

La presente reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que la reacción de desmetilación del compuesto [20] en la Etapa M3-5 descrita anteriormente.

5

Etapa M4-3

La presente reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado (hidrocarburos aromáticos tales como tolueno etc.) en presencia de tetracloruro de titanio.

10

Etapa M4-4

La presente reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la Etapa M1-3 descrita anteriormente.

15

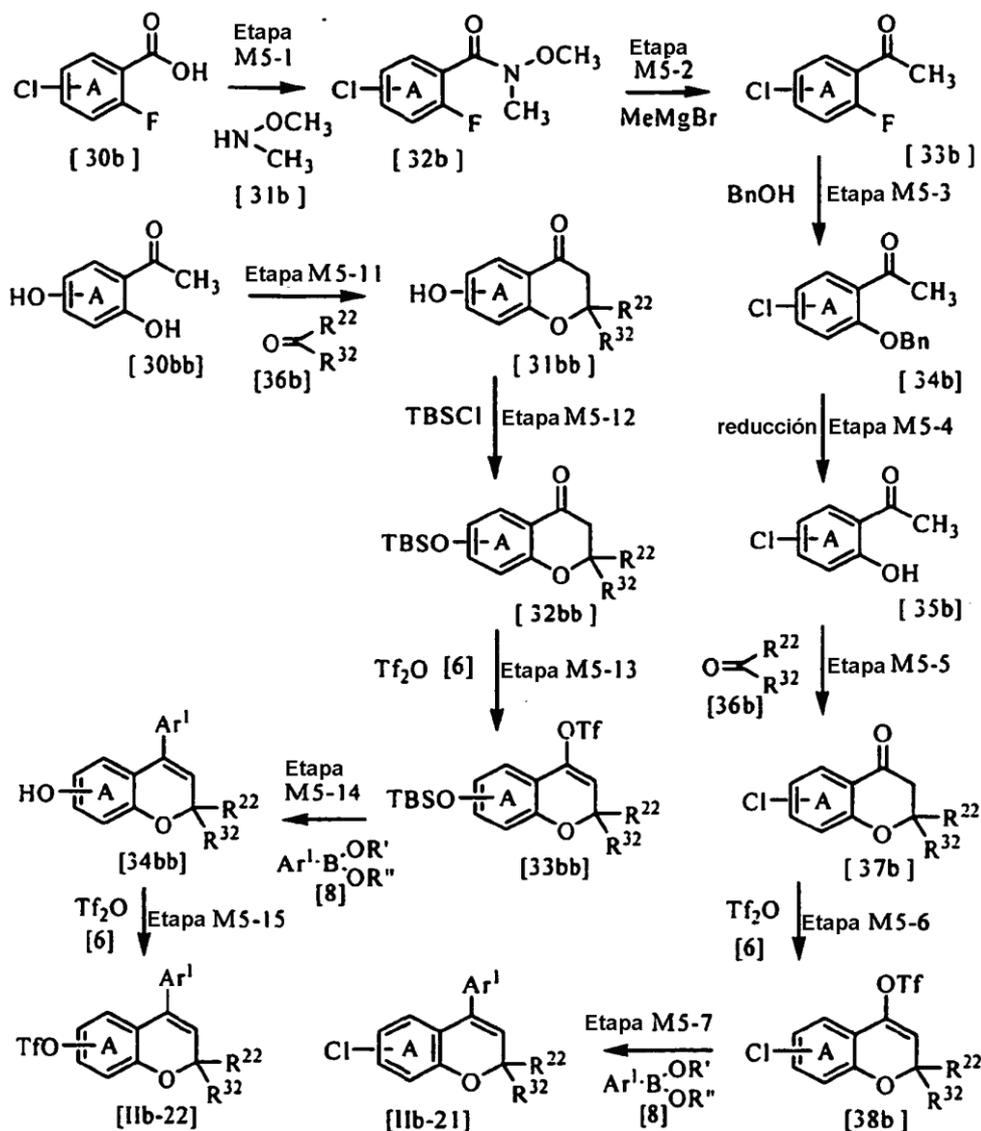
Etapa M4-5

La presente reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la Etapa M1-4 descrita anteriormente.

El esquema M5 es el siguiente;

20

(Esquema de Reacción M5)



en donde los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente.

Etapa M5-1

- 5 La presente reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado (amidas tales como dimetilformamida) en presencia de una base (aminas terciarias tales como diisopropiletilamina) y un agente condensante hexafluorofosfato de [O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio etc.].

Etapa M5-2

- 10 La presente reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado (éteres tales como tetrahidrofurano) en presencia de un reactivo de Grignard (haluros de alquilmagnesio tales como bromuro de metilmagnesio etc.).

Etapa M5-3

- 15 La presente reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la Etapa M2-3 descrita anteriormente.

Etapa M5-4

- 20 La presente reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la Etapa M2-4 descrita anteriormente.

Etapa M5-5

- 25 La presente reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado (alcoholes tales como metanol etc.) en presencia de una base (pirrolidina etc.).

Etapa M5-6

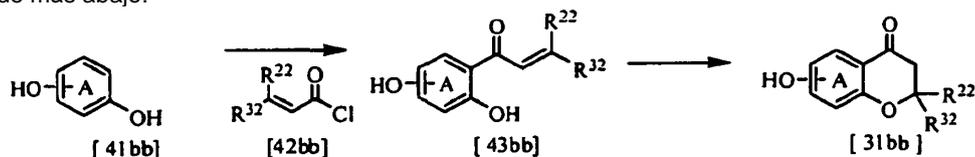
- 30 La presente reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la Etapa M1-4 descrita anteriormente.

Etapa M5-7

La presente reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la Etapa M1-5 descrita anteriormente.

35 Etapa M5-11

La presente reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la Etapa M5-5 descrita anteriormente. Además, el compuesto [31bb] es el objetivo de la presente etapa y se puede preparar también a través del esquema de reacción de más abajo:



en donde los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente.

- 45 La reacción del compuesto [41bb] con el compuesto [42bb], y la posterior reacción de ciclación se pueden llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente adecuado o sin disolvente en presencia de un ácido de Lewis (cloruro de aluminio etc.) y cloruro de fosforilo.

Etapa M5-12

- 50 La presente reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado (éteres tales como tetrahidrofurano etc.) en presencia de un aditivo (imidazol etc.).

Etapa M5-13

- 55 La presente reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la Etapa M1-4 descrita anteriormente.

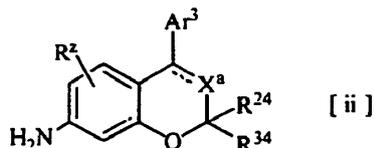
Etapa M5-14

- 60 La presente reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la Etapa M1-5 descrita anteriormente.

Etapa M5-15

La presente reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la Etapa M1-4 descrita anteriormente.

- 5 El compuesto intermedio [IIc] se puede preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto [IIa] con dióxido de azufre en un disolvente adecuado (nitrilos tales como acetonitrilo) en presencia de un ácido (ácido acético o ácido clorhídrico concentrado etc.) y nitrito (nitrito de sodio), y tratando con posterioridad el producto de reacción con una sal de cobre [sulfuro de cobre (II) etc.].
- 10 Entre los compuestos intermedios (el compuesto [II-A] o [II-B] anteriores) de la presente invención, un compuesto de fórmula general [ii]:



- 15 en donde X^a es un grupo de fórmula: =N- o =C(CN)-, R^2 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R^{24} y R^{34} son grupos alquilo, Ar^3 es un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo trihalogenoalquilo, una de sus sales farmacéuticamente aceptables es útil como intermedio sintético del compuesto objetivo de la presente invención, y por otra parte tiene una alta afinidad por un receptor mineralocorticoide (MR).

- 20 Por ejemplo en un análisis de unión utilizando un receptor mineralocorticoide (RM) derivado de riñón de rata y 3H -aldosterona, los valores de K_i de 5-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-amina y [3-ciano-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]amina en la unión de 3H -aldosterona a RM son menores de 10 μM .

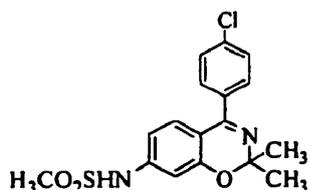
- 25 Los resultados del análisis descrito anteriormente demuestran que dicho compuesto [ii] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es útil como modulador de la actividad de RM. Adicionalmente, dicho compuesto [ii] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es útil para tratar y/o prevenir las enfermedades asociadas con dicho receptor.

- 30 En la presente invención, "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de yodo o un átomo de bromo; "alquilo" significa alquilo lineal o ramificado que tiene 1-8 átomos de carbono, preferiblemente 1-6 átomos de carbono; "alcanoilo" significa alcanoilo lineal o ramificado que tiene 1-7 átomos de carbono, preferiblemente 2-5 átomos de carbono; "alquenoilo" significa alquenoilo lineal o ramificado que tiene 2-6 átomos de carbono, preferiblemente 2-4 átomos de carbono; "alquilenilo" significa alquilenilo lineal o ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono, preferiblemente 1-4 átomos de carbono; "cicloalquilo" significa cicloalquilo que tiene 3-10 átomos de carbono, preferiblemente 3-8 átomos de carbono; y "cicloalquenoilo" significa cicloalquenoilo que tiene 3-10 átomos de carbono, preferiblemente 3-8 átomos de carbono.

- 40 El compuesto objetivo de la presente invención obtenido en cada uno de los procedimientos mencionados anteriormente se ilustra con mayor detalle por medio de ejemplos concretos (Ejemplos de trabajo) pero no se debe considerar que está limitado por los mismos.

Ejemplo 1

- 45 Preparación de N-[4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida



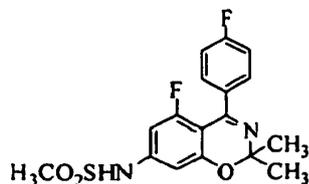
- 50 Se añadieron gota a gota cloruro de metanosulfonilo (55 μL) y piridina (85 μL) a una disolución de 4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-ilamina (un compuesto del Ejemplo de Referencia 1, 101 mg) en cloroformo (8 mL) y dicha mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La disolución de reacción se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice Chromatorex NH, FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD., Disolvente: cloroformo/metanol = 100/0 a 90/10) y el polvo obtenido se suspendió en éter diisopropílico. Los

productos precipitados resultantes se recogieron mediante filtración y se lavaron con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (112 mg) en forma de un polvo incoloro.

APCI-MS m/z:365/367[M+H]⁺

5 Ejemplo 2

Preparación de N-[5-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida



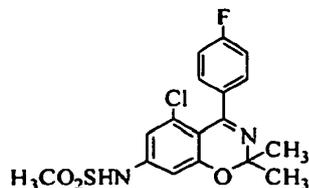
10 cloruro de metanosulfonilo (93 μ L) se añadió gota a gota a una disolución de 5-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-amina (un compuesto del Ejemplo de Referencia 2,87 mg) en piridina (2 mL), y dicha mezcla se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en cloroformo. La disolución se lavó sucesivamente con agua, ácido clorhídrico al 10% y salmuera, se filtró a través de una

15 columna de diatomita porosa [Chem Elut (nombre comercial), Varian Inc.], y el producto filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 85/15 a 30/70) para proporcionar el compuesto del título (21 mg) en forma de un polvo incoloro.

APCI-MS m/z:367[M+H]⁺

20 Ejemplo 3

Preparación de N-[5-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida



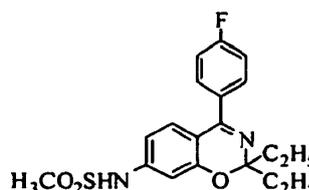
25 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (8,5 μ L) a una disolución de 5-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-amina (un compuesto del Ejemplo de Referencia 3, 7,5 mg) en piridina(1 mL), y dicha mezcla se agitó a 30°C durante 2 días. La disolución de reacción se diluyó con cloroformo y se lavaron sucesivamente con agua, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La disolución se filtró a través de una

30 columna de diatomita porosa (Chem Elut), y el producto filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 80/20 a 20/80) para proporcionar el compuesto del título (3,8 mg) en forma de un polvo de color amarillo.

APCI-MS m/z:383/385[M+H]⁺

35 Ejemplo 4

Preparación de N-[2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida



40 Se añadieron gota a gota cloruro de metanosulfonilo (63 μ L) y piridina (131 μ L) a una disolución de 2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-2H-1,3-benzoxazin-7-amina (un compuesto del Ejemplo de Referencia 4, 81 mg) en cloroformo (5 mL), y la mezcla se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (gel de sílice Chromatorex NH, Disolvente: cloroformo/metanol = 100/0 a 90/10), y el polvo resultante se suspendió en éter diisopropílico. Los productos precipitados resultantes se recogieron mediante

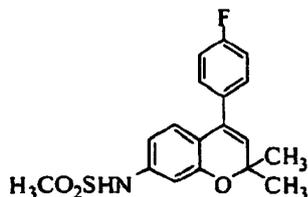
45

filtración y se lavaron con hexano-éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (69 mg) en forma de un polvo incoloro.

APCI-MS m/z:377[M+H]⁺

5 Ejemplo 5

Preparación de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida

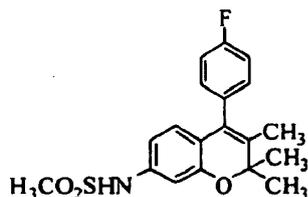


10 Enfriando con hielo, se añadieron gota a gota piridina (90 µL) y cloruro de metanosulfonilo (60 µL) a una disolución de [4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]amina (un compuesto del Ejemplo de Referencia 5(5), 100 mg) en cloroformo (3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (gel de sílice Chromatorex NH, Disolvente: 15 cloroformo/metanol = 100/0 a 90/10) para proporcionar el compuesto del título (123 mg) en forma de un polvo incoloro.

APCI-MS m/z:348[M+H]⁺

20 Ejemplo 6

Preparación de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2,3-trimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida

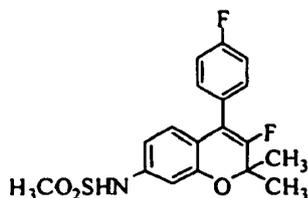


25 Enfriando con hielo, se añadieron gota a gota piridina (55 µL) y cloruro de metanosulfonilo (35 µL) a una disolución de [4-(4-fluorofenil)-2,2,3-trimetil-2H-cromen-7-il]amina (un compuesto del Ejemplo de Referencia 6(5), 64 mg) en cloroformo (3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (gel de sílice Chromatorex NH, Disolvente: 30 cloroformo/metanol = 100/0 a 90/10) para proporcionar el compuesto del título (76 mg) en forma de un polvo incoloro.

APCI-MS m/z:362[M+H]⁺

Ejemplo 7

35 Preparación de N-[3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida

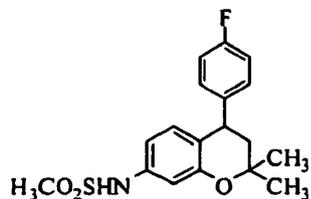


40 Enfriando con hielo, se añadieron gota a gota piridina (4 mL) y cloruro de metanosulfonilo (60 µL) a una disolución de [3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]amina (un compuesto del Ejemplo de Referencia 7(7), 105 mg) en piridina (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución de reacción se concentró a vacío, el residuo se diluyó con acetato de etilo, y la disolución se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de ácido cítrico, agua, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se filtró a través de una columna de diatomita porosa (Chem Elut), y el producto filtrado se concentró 45 a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (gel de sílice

Chromatorex NH, Disolvente: cloroformo/metanol = 100/0 a 90/10) para proporcionar el compuesto del título (105 mg) en forma de un polvo incoloro.
APCI-MS m/z:366[M+H]⁺

5 Ejemplo 8

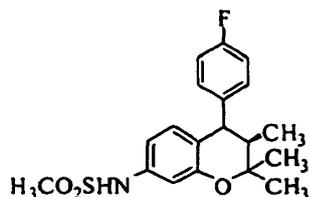
Preparación de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida



10 Se añadió paladio sobre carbono al 10% (contenido de agua aprox. 50%, 20 mg) a una disolución de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida (un compuesto obtenido en el Ejemplo 5, 20 mg) en etanol (4 mL), y la mezcla se agitó a presión atmosférica de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 horas. La disolución de reacción se filtró a través de Celite, y el producto filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 95/5 a 70/30) para proporcionar el compuesto del título (20 mg) en forma de un polvo incoloro. ESI-MS m/z:348[M-H]⁻

Ejemplo 9

20 Preparación de N-[(3,4-cis)-4-(4-fluorofenil)-2,2,3-trimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida



25 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2,3-trimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida (un compuesto obtenido en el Ejemplo 6, 20 mg) se trató de la misma manera que el Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título (20 mg) en forma de un aceite viscoso incoloro.
ESI-MS m/z: 362 [M-H]⁻

Ejemplos 10-27

30 Los compuestos de partida correspondientes se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 o 2 para proporcionar los compuestos de las Tablas 1-4 de más abajo.

Tabla 1

Ejemplo	Estructura	Propiedades fisicoquímicas
10		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 331 [M+H] ⁺
11		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 349 [M+H] ⁺

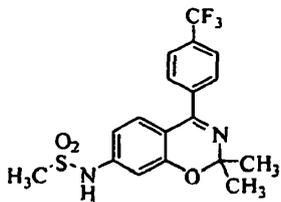
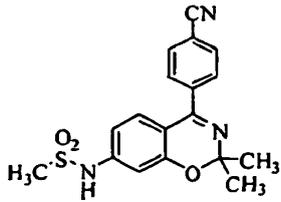
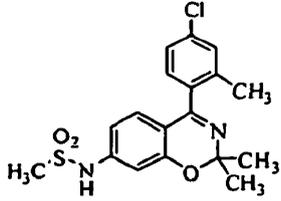
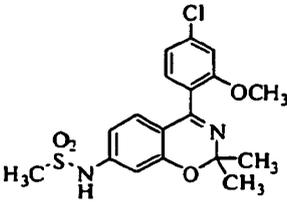
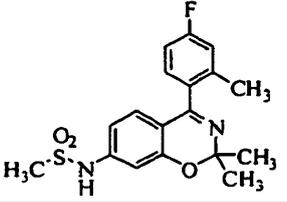
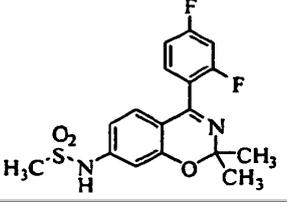
Ejemplo	Estructura	Propiedades fisicoquímicas
12		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 399 [M+H] ⁺
13		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 356 [M+H] ⁺
14		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 379/381 [M+H] ⁺

Tabla 2

Ejemplo	Estructura	Propiedades fisicoquímicas
15		aceite viscoso de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 395/397 [M+H] ⁺
16		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 363 [M+H] ⁺
17		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 367 [M+H] ⁺

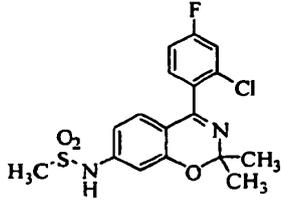
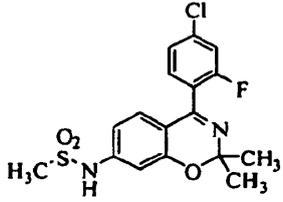
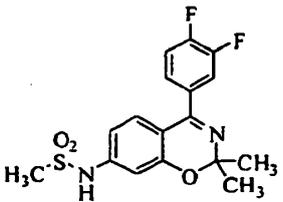
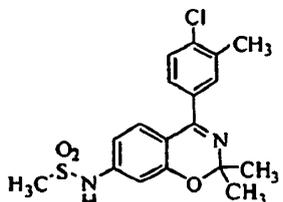
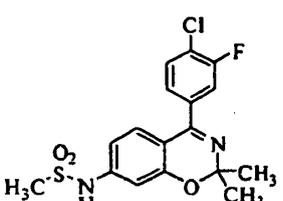
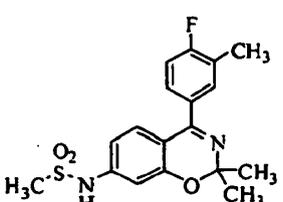
Ejemplo	Estructura	Propiedades fisicoquímicas
18		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 383/385 [M+H] ⁺
19		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 383/385 [M+H] ⁺

Tabla 3

Ejemplo	Estructura	Propiedades fisicoquímicas
20		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 367 [M+H] ⁺
21		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 379/381 [M+H] ⁺
22		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 383/385 [M+H] ⁺
23		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 363 [M+H] ⁺

Ejemplo	Estructura	Propiedades fisicoquímicas
24		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 383/385 [M+H] ⁺

Tabla 4

Ejemplo	Estructura	Propiedades fisicoquímicas
25		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 417 [M+H] ⁺
26		polvo de color amarillo MS (APCI) m/z: 387 [M+H] ⁺
27		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 371 [M+H] ⁺

5 Ejemplos 28-29

Los compuestos de partida correspondientes se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 2 para proporcionar los compuestos de las Tablas 5 de más abajo.

10

Tabla 5

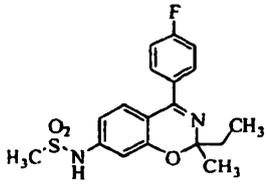
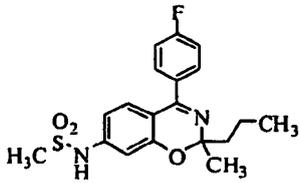
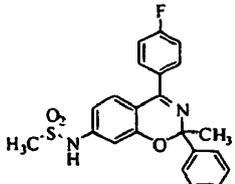
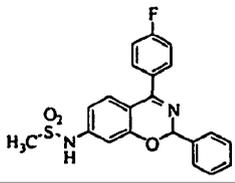
Ejemplo	Estructura	Propiedades fisicoquímicas
28		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 381 [M+H] ⁺
29		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 417 [M+H] ⁺

Ejemplos 30-33

Los compuestos de partida correspondientes se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 4 para proporcionar los compuestos de las Tablas 6 de más abajo.

5

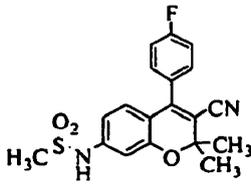
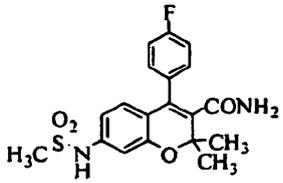
Tabla 6

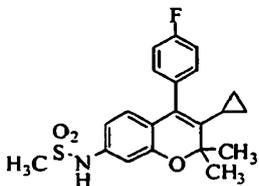
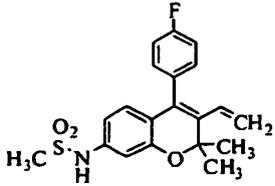
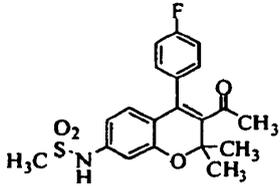
Ejemplo	Estructura	Propiedades fisicoquímicas
30		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 363 [M+H] ⁺
31		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 377 [M+H] ⁺
32		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 411 [M+H] ⁺
33		aceite viscoso de color amarillo pálido MS(APCI)m/z: 397 [M+H] ⁺

Ejemplos 34-38

10 Los compuestos de partida correspondientes se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 5 o 7 para proporcionar los compuestos de las Tablas 7 de más abajo.

Tabla 7

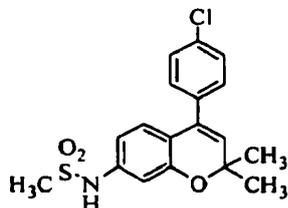
Ejemplo	Estructura	Propiedades fisicoquímicas
34		polvo incoloro MS (ESI) m/z: 371 [M-H] ⁻
35		polvo de color pardo claro MS (APCI) m/z: 391 [M+H] ⁺

Ejemplo	Estructura	Propiedades fisicoquímicas
36		polvo de color pardo claro MS (APCI) m/z: 388 [M+H] ⁺
37		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 374 [M+H] ⁺
38		polvo de color pardo claro MS (APCI) m/z: 390 [M+H] ⁺

Ejemplo 39

Preparación de N-[4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida

5



Una mezcla de [4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]trifluorometanosulfonato (100 mg), mesilamina (27 mg), carbonato de cesio (117 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (10 mg, 10% en peso), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)-9H-xanteno (Xantphos, 20 mg, 20% en peso) y dioxano (2 mL) se calentó a reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción se filtró, el producto filtrado se concentró a vacío, y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =100/1) para proporcionar el compuesto del título (50 mg) en forma de un polvo incoloro.

10

APCI-MS m/z:364/366[M+H]⁺

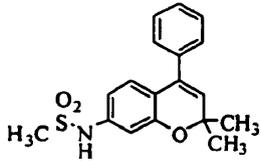
15

Ejemplo 40-48

Los compuestos de partida correspondientes se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 39 para proporcionar los compuestos de las Tablas 8 y 9 de más abajo.

20

Tabla 8

Ejemplo	Estructura	Propiedades fisicoquímicas
40		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 300 [M+ H] ⁺

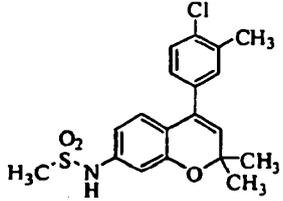
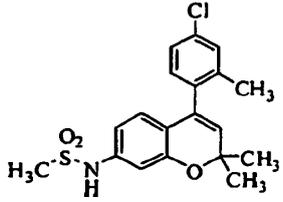
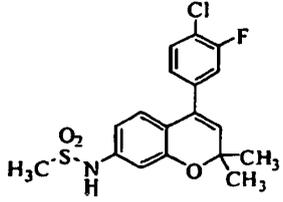
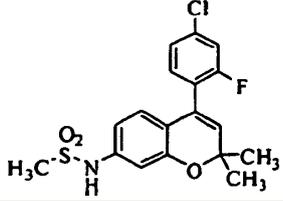
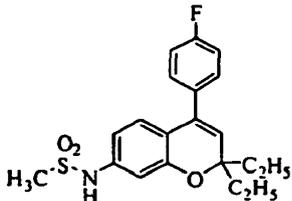
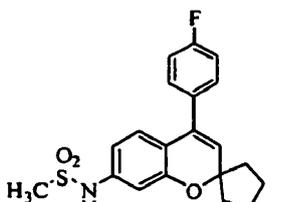
Ejemplo	Estructura	Propiedades fisicoquímicas
41		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 378/380 [M+H] ⁺
42		polvo de color amarillo MS (APCI) m/z: 378/380 [M+H] ⁺
43		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 382/384 [M+H] ⁺
44		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 382/384 [M+H] ⁺

Tabla 9

Ejemplo	Estructura	Propiedades fisicoquímicas
45		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 376 [M+ H] ⁺
46		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 374 [M+ H] ⁺

Ejemplo	Estructura	Propiedades fisicoquímicas
47		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 363 [M+ H] ⁺
48		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 366 [M+ H] ⁺

Ejemplo 49

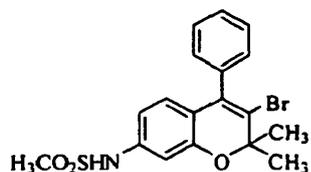
- 5 Preparación de N-[2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida (el mismo que el compuesto objetivo del Ejemplo 11)



- 10 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2,5 g) a una disolución de 2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-2H-1,3-benzoxazin-7-il]amina (un compuesto del Ejemplo de Referencia 38(3), 2,0 g) y dimetilaminopiridina (una cantidad catalítica) en piridina (30 ml) a temperatura ambiente agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL), la mezcla se extrajo con diclorometano (50 mL x 3) y la capa orgánica combinada se concentró a vacío. El residuo se disolvió con acetato de etilo (50 mL), y la disolución se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se
- 15 recristalizó en acetato de etilo/hexano (1/1) para proporcionar el compuesto del título (2,1 g) en forma de un polvo incoloro.

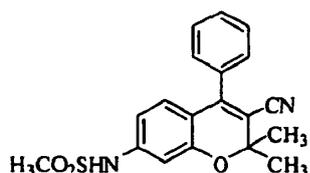
Ejemplo 50

- 20 (1) Preparación de N-[3-bromo-2,2-dimetil-4-fenil-2H-cromen-7-il]metano sulfonamida



- 25 Se añadió perbromuro de bromuro de piridinio (419 mg) a una disolución del compuesto objetivo del Ejemplo 40 (430 mg) en diclorometano (50 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la adición de agua a la disolución de reacción, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (280 mg) en forma de un polvo de color amarillo.

- 30 (2) Preparación de N-[3-ciano-2,2-dimetil-4-fenil-2H-cromen-7-il]metano sulfonamida



Se añadió cianuro de cobre (138 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (1) anterior (520 mg) en 1-metil-2-pirrolidona (6 mL), y la mezcla se agitó a 200°C en aparato de reacción de microondas durante 30 minutos. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con agua (20 mL x 3) y salmuera, se secó y se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (158 mg) en forma de un polvo de color amarillo pálido. APCI-MS m/z:355[M+H]⁺

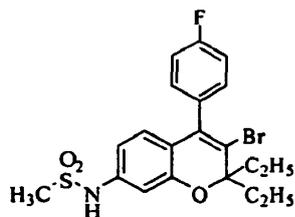
Ejemplos 51-53

Los compuestos de partida correspondientes se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 50 para proporcionar los compuestos de las Tablas 10 de más abajo.

Tabla 10

Ejemplo	Estructura	Propiedades fisicoquímicas
51		Polvo incoloro MS (ESI) m/z: 387/389 [M-H] ⁻
52		Polvo incoloro MS (ESI) m/z: 401/403 [M-H] ⁻
53		Polvo de color amarillo pálido MS (ESI) m/z: 405/407 [M-H] ⁻

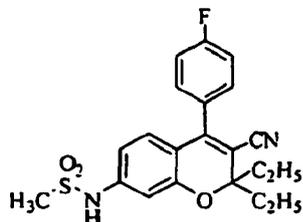
(1) Preparación de N-[3-bromo-2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida



Se añadió perbromuro de bromuro de piridinio (379 mg) a una disolución del compuesto objetivo del Ejemplo 45 (450 mg) en diclorometano(50 mL) enfriando con hielo a -15°C, la mezcla se templó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Después de la adición de una disolución acuosa de bicarbonato de sodio (30 mL) a la disolución de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano (40 mL x 3). La

capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El producto filtrado se concentró a vacío, y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 17/1) para proporcionar el compuesto del título (300 mg) en forma de un polvo incoloro.

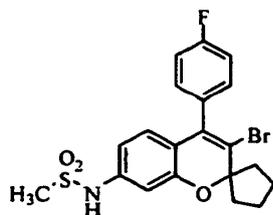
- 5 (2) Preparación de N-[3-ciano-2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida



- 10 El compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (220 mg) se trató de la misma manera que en el Ejemplo 50(2) para proporcionar el compuesto del título (56 mg) en forma de un polvo incoloro. APCI-MS m/z: 402 [M+H]⁺

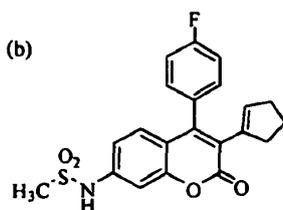
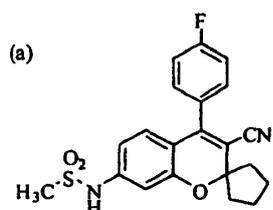
Ejemplo 55

- 15 (1) Preparación de N-[3-bromo-4-(4-fluorofenil)espiro[cromen-2',1'-ciclopentan]-7-il]metanosulfonamida



- 20 El compuesto objetivo del Ejemplo 46 (450 mg) se trató de la misma manera que en el Ejemplo 56(1) para proporcionar el compuesto del título (300 mg) en forma de un polvo incoloro.

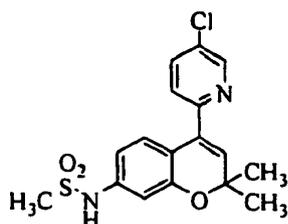
- (2) Preparación de N-[3-ciano-4-(4-fluorofenil)espiro[cromen-2',1'-ciclopentan]-7-il]metanosulfonamida [compuesto (a)] y N-[3-(1-ciclopenten-1-il)-4-(4-fluorofenil)-2-oxocromen-7-il]metanosulfonamida [compuesto (b)]



- 25 El compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (220 mg) se trató de la misma manera que en el Ejemplo 50(2) para proporcionar el compuesto del título (a) (88 mg) en forma de un polvo de color amarillo pálido, y el compuesto del título (b) (75 mg) en forma de un polvo incoloro.
- 30 compuesto (a): ESI-MS m/z:397[M-H]⁻
compuesto (b): APCI-MS m/z:400[M+H]⁺

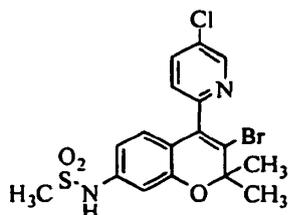
Ejemplo 56

- 35 (1) Preparación de N-[4-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida



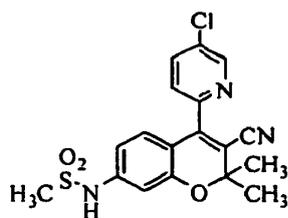
Una mezcla del compuesto objetivo del Ejemplo de Referencia 42(4) (800 mg), mesilamina (272 mg), carbonato de cesio (1,3 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (56 mg), bifenil-2-il-di(terc-butil)fosfano (112 mg) y dioxano (4 mL) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el producto filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 17/1) para proporcionar el compuesto del título (520 mg) en forma de un polvo de color amarillo.

(2) Preparación de N-[3-bromo-4-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida



El compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (520 mg) se trató de la misma manera que en el Ejemplo 50(1) para proporcionar el compuesto del título (500 mg) en forma de un polvo de color amarillo.

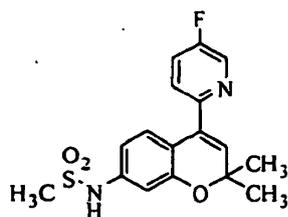
(3) Preparación de N-[4-(5-cloropiridin-2-il)-3-ciano-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida



El compuesto obtenido en el apartado (2) descrito anteriormente (400 mg) se trató de la misma manera que en el Ejemplo 50(2) para proporcionar el compuesto del título (76 mg) en forma de un polvo de color amarillo pálido. APCI-MS m/z: 390/392 [M+H]⁺

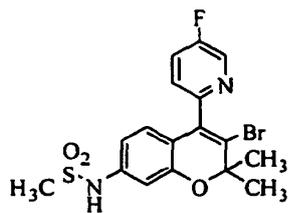
Ejemplo 57

(1) Preparación de N-[2,2-dimetil-4-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida



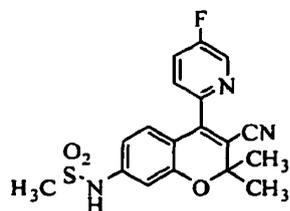
El compuesto objetivo del Ejemplo de Referencia 43(4) (800 mg) se trató de la misma manera que en el Ejemplo 56(1) para proporcionar el compuesto del título (480 mg) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

(2) Preparación de N-[3-bromo-4-(5-fluoropiridin-2-il)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida



El compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (480 mg) se trató de la misma manera que en el Ejemplo 50(1) para proporcionar el compuesto del título (500 mg) en forma de un polvo de color pardo.

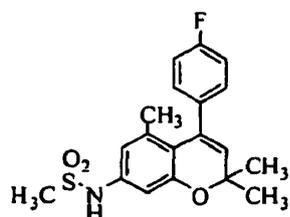
(3) Preparación de N-[4-(5-fluoropiridin-2-il)-3-ciano-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida



El compuesto obtenido en el apartado (2) descrito anteriormente (200 mg) se trató de la misma manera que en el Ejemplo 50(2) para proporcionar el compuesto del título (54 mg) en forma de un polvo de color amarillo pálido. APCI-MS m/z: 374 [M+H]⁺

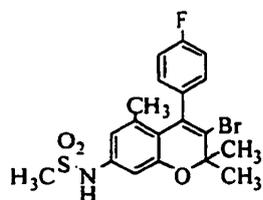
Ejemplo 58

(1) Preparación de N-[4-(4-ftuorofenil)-2,2,5-trimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida



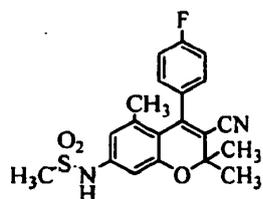
El compuesto objetivo del Ejemplo de Referencia 44(5) (2,5 g) se trató de la misma manera que en el Ejemplo 56(1) para proporcionar el compuesto del título (1,5 g) en forma de un polvo incoloro. APCI-MS m/z: 362 [M+H]⁺

(2) Preparación de N-[3-bromo-4-(4-fluorofenil)-2,2,5-trimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida



El compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (580 mg) se trató de la misma manera que en el Ejemplo 50(1) para proporcionar el compuesto del título (480 mg) en forma de un producto bruto, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

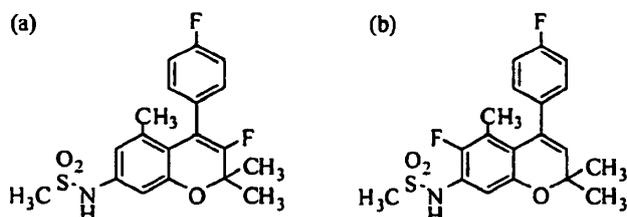
(3) Preparación de N-[3-ciano-4-(4-fluorofenil)-2,2,5-trimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida



El compuesto obtenido en el apartado (2) descrito anteriormente (480 mg) se trató de la misma manera que en el Ejemplo 50(2) para proporcionar el compuesto del título (128 mg) en forma de un polvo incoloro. ESI-MS m/z: 385 [M-H]⁻

Ejemplo 59

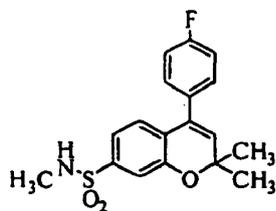
Preparación de N-[3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2,2,5-trimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida (compuesto a) y N-[6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2,2,5-trimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida (compuesto b)



5 Se añadió trifluorometanosulfonato de 1-fluoropiridinio (205 mg) a una disolución del compuesto objetivo del Ejemplo 58(1) (300 mg) en dicloroetano (30 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Después de la adición de agua (15 ml) a la disolución de reacción, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó con una cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) para proporcionar el compuesto del título a (38 mg, polvo incoloro) y el compuesto del título (4 mg, polvo incoloro).

10 compuesto a: ESI-MS m/z:378[M-H]⁻
compuesto b: APCI-MS m/z:380[M+H]⁺

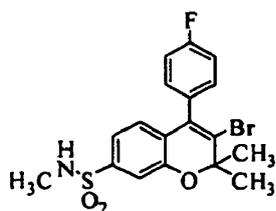
15 Ejemplo 60 (1) Preparación de N,2,2-trimetil-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-7-sulfonamida



20 Enfriando con hielo, trietilamina (3,94 mL), dimetilaminopiridina (138 mg) y hidrocloreuro de metilamina (571 mg) se añadieron a una disolución del compuesto objetivo del Ejemplo de Referencia 38(6) (2,0 g) en diclorometano (20 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se vertió en agua (40 mL), y la mezcla se extrajo con diclorometano(30 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se concentró a vacío, y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar el compuesto del título (990 mg) en forma de un polvo incoloro.

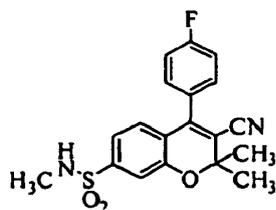
25 APCI-MS m/z:348[M+H]⁺

(2) Preparación de 3-bromo-N,2,2-trimetil-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-7-sulfonamida



30 El compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (300 mg) se trató de la misma manera que en el Ejemplo 50(1) para proporcionar el compuesto del título (350 mg), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

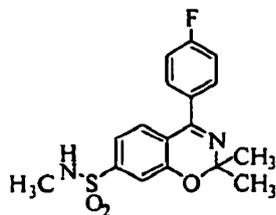
(3) Preparación de 3-ciano-N,2,2-trimetil-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-7-sulfonamida



El compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (350 mg) se trató de la misma manera que en el Ejemplo 50(2) para proporcionar el compuesto del título (260 mg) en forma de un polvo de color amarillo.
ESI-MS m/z: 371 [M-H]

5 Ejemplo 61

Preparación de N,2,2-trimetil-4-(4-fluorofenil)-2H-1,3-benzoxazin-7-sulfonamida

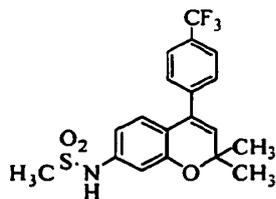


10 Una disolución del compuesto objetivo del Ejemplo de Referencia 45 (400 mg) en diclorometano (10 mL) se añadió gota a gota a una disolución de hidrocloreto de metilamina (227 mg) y trietilamina (465 mg) en diclorometano (10 mL) a 0°C agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 3/1) para proporcionar el
15 compuesto del título (190 mg) en forma de un polvo incoloro.
APCI-MS m/z:349[M+H]⁺

Ejemplo 62

20

Preparación de N-[4-(4-trifluorometilfenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida

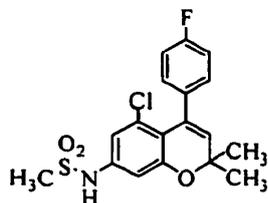


25 El compuesto objetivo del Ejemplo de Referencia 53 (400 mg) se trató de la misma manera que en el Ejemplo 56(1) para proporcionar el compuesto del título (136 mg) en forma de un polvo de color amarillo pálido.
APCI-MS m/z: 398 [M+H]⁺

Ejemplo 63

30

Preparación de N-[5-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida

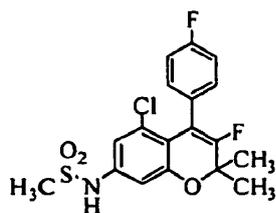


35 El compuesto objetivo del Ejemplo de Referencia 54 (1,6 g) se trató de la misma manera que en el Ejemplo 56(1) para proporcionar el compuesto del título (1,0 g) en forma de un polvo de color amarillo. APCI-MS m/z: 382/384 [M+H]⁺

Ejemplo 64

40

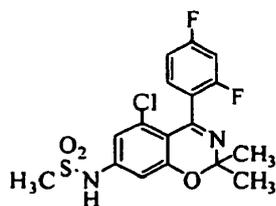
Preparación de N-[5-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida



El compuesto objetivo del Ejemplo 63 (400 mg) se trató de la misma manera que en el Ejemplo 59(1) para proporcionar el compuesto del título (106 mg) en forma de un polvo incoloro.

5 ESI-MS m/z: 398/400 [M-H]⁻

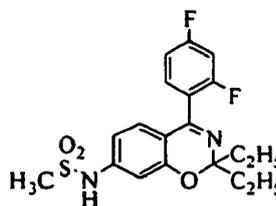
Ejemplo 65 Preparación de N-[5-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]-metanosulfonamida



10 El compuesto objetivo del Ejemplo de Referencia 56 (380 mg) y mesilamina (102 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 39 para proporcionar el compuesto del título (60 mg) en forma de un polvo incoloro.
APCI-MS m/z: 401/403 [M+H]⁺

15 Ejemplo 66

Preparación de N-[2,2-dietil-4-(2,4-difluorofenil)-2H-1,3-benzoxazin-7-il]-metanosulfonamida



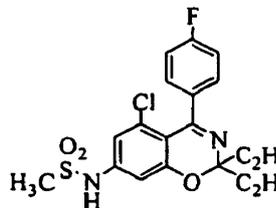
20 El compuesto objetivo del Ejemplo de Referencia 57 (400 mg) y cloruro de metanosulfonilo (360 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 49 para proporcionar el compuesto del título (170 mg) en forma de un polvo de color amarillo.

25 APCI-MS m/z: 395 [M+H]⁺

Ejemplo 67

Preparación de N-[5-cloro-2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida

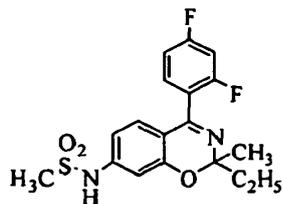
30 El compuesto objetivo del Ejemplo de Referencia 58 (124 mg) y mesilamina (67,9 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 56(1) para proporcionar el compuesto del título (2,6 mg) en forma de un polvo de color amarillo.
ESI-MS m/z: 409 [M-H]⁻



35 El compuesto objetivo del Ejemplo de Referencia 58 (124 mg) y mesilamina (67,9 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 56(1) para proporcionar el compuesto del título (2,6 mg) en forma de un polvo de color amarillo.
ESI-MS m/z: 409 [M-H]⁻

Ejemplo 68

Preparación de N-[2-etil-4-(2,4-difluorofenil)-2-metil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]-metanosulfonamida

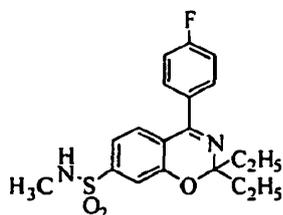


- 5 El compuesto objetivo del Ejemplo de Referencia 59 (400 mg) y cloruro de metanosulfonilo (301 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 49 para proporcionar el compuesto del título (172 mg) en forma de un polvo de color amarillo.

APCI-MS m/z: 381 [M+H]⁺

10 Ejemplo 69

Preparación de 2,2-dietil-N-metil-4-(4-fluorofenil)-2H-1,3-benzoxazin-7-sulfonamida



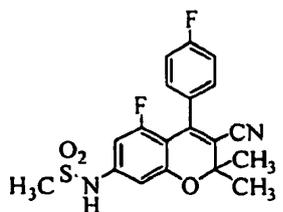
- 15 El compuesto objetivo del Ejemplo de Referencia 60 (600 mg) y hidrocloreuro de metilamina (316 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 61 para proporcionar el compuesto del título (60 mg) en forma de un polvo incoloro.

APCI-MS m/z:377[M+H]⁺

20

Ejemplo 70

Preparación de N-[3-ciano-5-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]-metanosulfonamida



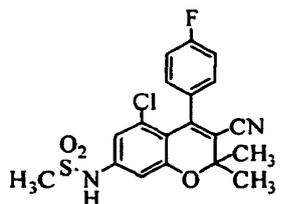
- 25 El compuesto objetivo del Ejemplo 48 (385 mg) se trató de la misma manera que en el Ejemplo 50(1), y el producto obtenido (447 mg) se trató de la misma manera que en el Ejemplo 50(2) para proporcionar el compuesto del título (93 mg) en forma de un polvo de color amarillo.

30 ESI-MS m/z:389[M-H]⁻

Ejemplo 71

Preparación de N-[5-cloro-3-ciano-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]-metanosulfonamida

35

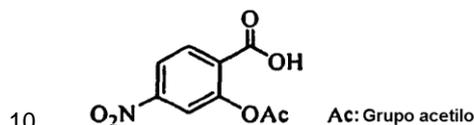


El compuesto objetivo del Ejemplo 63 (200 mg) se trató de la misma manera que en el Ejemplo 50(1), y el producto obtenido (230 mg) se trató de la misma manera que en el Ejemplo 50(2) para proporcionar el compuesto del título (94 mg) en forma de un polvo de color amarillo.
ESI-MS m/z: 405/407 [M-H]⁻

5

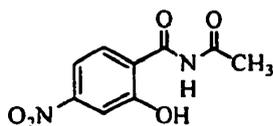
Ejemplo de Referencia 1

(1) Preparación de ácido 2-acetoxi-4-nitrobenzoico



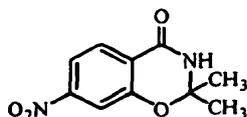
15 Una disolución de ácido 2-hidroxi-4-nitrobenzoico (16,84 g) en anhídrido acético (60 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar, la disolución de reacción se concentró a vacío, se añadieron al residuo agua y tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La disolución acuosa se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se suspendió en éter diisopropílico, los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración y se lavaron con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (13,75 g) en forma de un polvo incoloro. ESI-MS m/z:224[M-H]⁻

20 (2) Preparación de N-acetil-2-hidroxi-4-nitrobenzamida



25 Después de la adición de dimetilformamida anhidra (52 µL) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (5,45 g) en tetrahidrofurano (25 mL), se añadió gota a gota a esto cloruro de oxalilo (5,28 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución de reacción se concentró a vacío, y el residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). La disolución se añadió a una mezcla de amoníaco acuoso saturado (25 mL) y tetrahidrofurano (25 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas después de la adición de amoníaco acuoso saturado (15 mL). La disolución de reacción se concentró a vacío, se añadió agua al residuo, y el pH se ajustó a 1-2 por medio de la adición de ácido clorhídrico al 10%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se concentró a vacío. El residuo resultante se suspendió en agua, y los precipitados se filtraron y se lavaron con éter diisopropílico y se secaron a vacío a 60°C para proporcionar el compuesto del título (4,13 g) en forma de un polvo de color amarillo. ESI-MS m/z: 223 [M-H]⁻

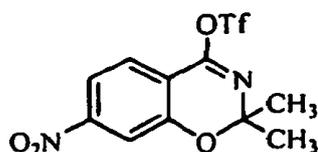
35 (3) Preparación de 2,2-dimetil-7-nitro-2,3-dihidro-4H-1,3-benzoxazin-4-ona



40 Se añadió hidrato de ácido p-toluenosulfónico (430 mg) a una suspensión del compuesto obtenido en el apartado (2) descrito anteriormente (4,13 g) en acetona (27 mL)-dimetoxietano (9,1 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La disolución de reacción se enfrió y se concentró a vacío, y el residuo resultante se suspendió en acetato de etilo. Los precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (3,00 g) en forma de un polvo de color amarillo pálido.
APCI-MS m/z: 223 [M+H]⁺

45

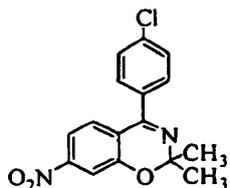
(4) Preparación de trifluorometanosulfonato de 2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,3-benzoxazin-4-ilo



Tf : grupo trifluorometanosulfonilo

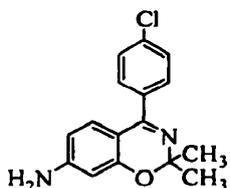
Se añadieron gota a gota sucesivamente anhídrido trifluorometanosulfónico (3,26 mL) y 2,6-lutidina (2,30 mL) a una suspensión del compuesto obtenido en el apartado (3) descrito anteriormente (2,87 g) en diclorometano (40 mL) enfriando con hielo a -10°C , y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 10% de hidrogenosulfato de potasio, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (5,13 g) en forma de un producto bruto (un aceite de color pardo).

10 (5) Preparación de 4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,3-benzoxazina



15 Se añadieron ácido 4-clorofenilborónico (199 mg), carbonato de potasio (468 mg), agua (224 μL) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (119 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (4) descrito anteriormente (300 mg) en dimetoxietano (18,5 mL), y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a 80°C durante 2,5 horas. Después de enfriar, la disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo. La disolución se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 98/2 a 85/15) para proporcionar el compuesto del título (150 mg) en forma de un aceite de color amarillo. APCI-MS m/z:317/319[M+H]⁺

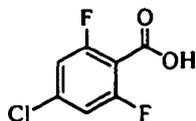
20 (6) Preparación de 4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-amina



25 Se añadieron hierro reducido (124 mg) y cloruro de amonio (36 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (5) descrito anteriormente (141 mg) en etanol/agua ((3 mL/3 mL), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar, la disolución de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 85/15 a 50/50) para proporcionar el compuesto del título (117 mg) en forma de un aceite de color amarillo. APCI-MS m/z: 287/289 [M+H]⁺

35 Ejemplo de Referencia 2

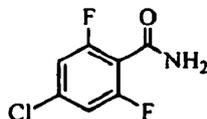
(1) Preparación de ácido 4-cloro-2,6-difluorobenzoico



40 Se añadió una disolución 1,6 M de n-butil litio/hexano (15,38 mL) a una disolución de 1-cloro-3,5-difluorobenceno (2,24 mL) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) en una atmósfera de argón y enfriando en un baño de hielo seco-acetona (-78°C). Después de agitar a -50°C durante una hora, se añadió hielo seco en polvo (50 mL) a la disolución de reacción, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. La disolución de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante una hora y se concentró a vacío. Se añadió una disolución de hidróxido de sodio acuoso 2 N (3 mL) y agua al residuo resultante, y la mezcla se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se ajustó a pH 1-2 con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se

suspendió en hexano, y los precipitados se recogieron mediante filtración. Los precipitados se lavaron con hexano y se secaron a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título (3,23 g) en forma de un polvo incoloro. ESI-MS m/z: 191/193[M-H]⁻

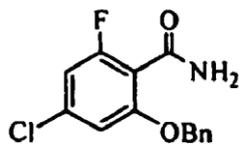
5 (2) Preparación de 4-cloro-2,6-difluorobenzamida



10 A una disolución del compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (3,23 g) en diclorometano (30 mL) se le añadió dimetilformamida anhidra (20 µL), y a esto se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (1,76 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La disolución de reacción se concentró a vacío, y el residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), y la disolución se añadió gradualmente gota a gota a una mezcla de amoníaco acuoso saturado (25 mL) y tetrahidrofurano (25 mL) agitando. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y la disolución de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua al residuo resultante. Después de ajustar a un pH de 1-2 con ácido clorhídrico al 10%, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se suspendió en éter diisopropílico, los precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con éter diisopropílico y se secaron a vacío a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título (2,71 g) en forma de un polvo incoloro.

20 APCI-MS m/z: 192/194 [M+H]⁺

(3) Preparación de 2-(benciloxi)-4-cloro-6-fluorobenzamida

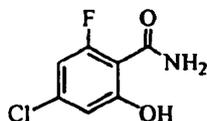


Bn: grupo bencilo

25 Se añadió en porciones hidruro de sodio (60%, 791 mg) a una disolución de alcohol bencilico (1,83 g) en dimetilformamida anhidra (16 mL) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la disolución de reacción se le añadió una disolución del compuesto obtenido en el apartado (2) descrito anteriormente (2,71 g) en dimetilformamida anhidra (12 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se vertió gradualmente en ácido clorhídrico al 10%, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 90/10 a 50/50) para proporcionar el compuesto del título (2,99 g) en forma de un polvo incoloro.

35 APCI-MS m/z: 280/282 [M+H]⁺

(4) Preparación de 4-cloro-2-fluoro-6-hidroxibenzamida

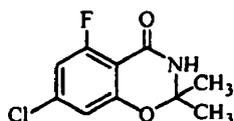


40 Se añadió paladio sobre carbono al 5% (tipo PH; 400 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (3) descrito anteriormente (2,99 g) en acetato de etilo (200 mL), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 40 minutos. La disolución de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío. El residuo se suspendió en éter diisopropílico y los precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con éter diisopropílico y se secaron a vacío a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título (1,32 g) en forma de un polvo incoloro.

45 APCI-MS m/z: 190/192 [M+H]⁺

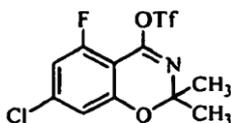
(5) Preparación de 7-cloro-5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidro-4H-1,3-benzoxazin-4-ona

50



- 5 Se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (73 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (4) descrito anteriormente (729 mg) en acetona (3 mL) y 2,2-dimetoxipropano (9 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La disolución de reacción se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 90/10 a 40/60) para proporcionar el compuesto del título (641 mg) en forma de un polvo de color amarillo pálido. APCI-MS m/z: 230/232 [M+H]⁺

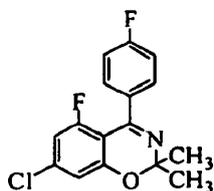
- 10 (6) Preparación de trifluorometanosulfonato de 7-cloro-5-fluoro-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-4-ilo



Tf: grupo trifluorometanosulfonilo

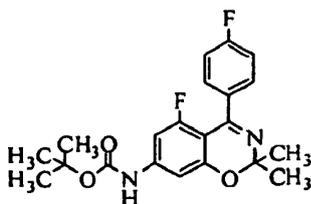
- 15 Se añadieron sucesivamente anhídrido trifluorometanosulfónico (1,67 mL) y 2,6-lutidina (1,54 mL) a una suspensión del compuesto obtenido en el apartado (5) descrito anteriormente (1,52 g) en diclorometano (40 mL) enfriando con hielo a -5°C. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 5% enfriado con hielo, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 98/2 a 95/5) para proporcionar el compuesto del título (2,16 g) en forma de un aceite de color amarillo oscuro.

- (7) Preparación de 7-cloro-5-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazina



- 25 Se añadieron ácido 4-fluorofenilborónico (154 mg), carbonato de potasio (536 mg), agua (225 µL) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (35 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (6) descrito anteriormente (262 mg) en dimetoxietano (19 mL), y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a 80°C durante 3 horas. La disolución de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. La disolución se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 99/1 a 90/10) para proporcionar el compuesto del título (136 mg) en forma de un aceite de color amarillo. APCI-MS m/z: 308/310 [M+H]⁺

- 35 (8) Preparación de [5-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]carbamato de terc-butilo



- 40 Se añadieron 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (20,6 mg) y ácido fenilborónico (2,6 mg) a una disolución de acetato de paladio(II) (3,9 mg) en alcohol terc-butílico (2,9 mL), y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a 30°C durante 30 minutos. A la disolución de reacción se le añadió una disolución del compuesto obtenido en el apartado (6) descrito anteriormente (133 mg) en alcohol terc-butílico (7,2 mL), carbamato de terc-butilo y carbonato de potasio (179 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a 90°C durante la noche. Después de enfriar, la disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo. La disolución se lavó sucesivamente con agua y

salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 95/5 a 70/30) para proporcionar el compuesto del título (153 mg) en forma de un polvo de color amarillo pálido.
APCI-MS m/z: 389 [M+H]⁺

5

(9) Preparación de 5-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-amina



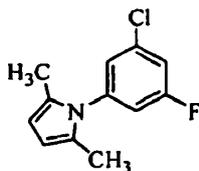
10 Una disolución del compuesto obtenido en el apartado (8) descrito anteriormente (148 mg) en ácido trifluoroacético (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de reacción se añadió gota a gota a una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 80/20 a 40/60) para proporcionar el compuesto del título (94 mg) en forma de un polvo de color amarillo pálido.
APCI-MS m/z: 289 [M+H]⁺

15

Ejemplo de Referencia 3

20

(1) Preparación de 1-(3-cloro-5-fluorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol

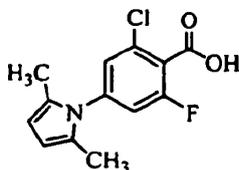


25 Se añadieron 2,5-hexanodiona (4,51 mL) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (73 mg) a una disolución de 3-cloro-5-fluoroanilina (5,12 g) en tolueno (40 mL)-tetrahidrofurano (40 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3,5 horas. Después de enfriar, la disolución de reacción se concentró a vacío, y el residuo resultante se disolvió en cloroformo. La disolución se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 97/3) para proporcionar el compuesto del título (7,63 g) en forma de un aceite de color amarillo.
APCI-MS m/z: 224/226 [M+H]⁺

30

35

(2) Preparación de ácido 2-cloro-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-fluorobenzoico

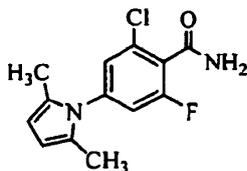


Se añadió gota a gota una disolución 1,6 M de n-Butil litio/hexano (25,57 mL) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (7,63 g) en tetrahidrofurano anhidro (85 mL) enfriando en un baño de hielo seco-acetona (-78°C) y en una atmósfera de argón, y la disolución se agitó a -60°C durante una hora. Se añadió hielo seco en polvo (100 mL) a la disolución de reacción y la disolución se agitó durante 80 minutos, y a continuación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución de reacción se concentró a vacío, y al residuo resultante se le añadió una disolución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (12 mL) y agua. La mezcla se lavó con éter dietílico y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico después de ajustar el pH a 2 con una disolución acuosa al 10% de hidrogenosulfato de potasio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (10,13 g) en forma de un aceite de color rojo oscuro.
ESI-MS m/z: 266/268 [M-H]⁻

40

45

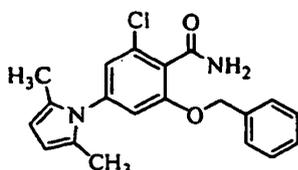
(3) Preparación de 2-cloro-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-fluorobenzamida



- 5 Se añadieron hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (8,70 g), 1-hidroxi-benzotriazol (6,13 g) y amoníaco acuoso saturado (44 mL) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (2) descrito anteriormente (10,13 g) en dimetilformamida anhidra (125 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la disolución se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se suspendió en éter diisopropílico, y los precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (5,43 g) en forma de un polvo incoloro.
- 10 APCI-MS m/z: 267/269 [M+H]⁺

(4) Preparación de 2-(benciloxi)-6-cloro-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)benzamida

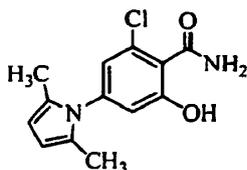
15



- 20 Se añadió hidruro de sodio (60%, 1,36 g) en porciones a una disolución de alcohol bencilico (3,16 g) en dimetilformamida anhidra (37 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la disolución de reacción se añadió gota a gota una disolución del compuesto obtenido en el apartado (3) descrito anteriormente (6,50 g) en dimetilformamida anhidra (37 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La disolución de reacción se añadió gradualmente a ácido clorhídrico al 5% enfriado con hielo, y la disolución se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se suspendió en acetato de etilo caliente, y la suspensión se enfrió a temperatura ambiente. Los precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron sucesivamente con acetato de etilo y éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (6,90 g) en forma de un polvo de color amarillo pálido.
- 25 APCI-MS m/z: 355/357 [M+H]⁺

30

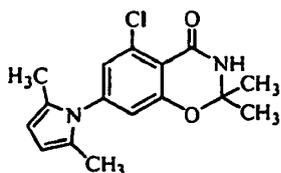
(5) Preparación de 2-cloro-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-hidroxibenzamida



- 35 Se añadió paladio sobre carbono al 5% (tipo PH; 1,5 g) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (4) descrito anteriormente (4,08 g) en acetato de etilo (500 mL), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 85/15 a 30/70) y los precipitados resultantes se suspendieron en hexano/éter diisopropílico y se recogieron mediante filtración. Los precipitados se lavaron con hexano-éter diisopropílico y se secaron a vacío a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título (2,37 g) en forma de un polvo incoloro.
- 40 APCI-MS m/z: 265/267 [M+H]⁺

45

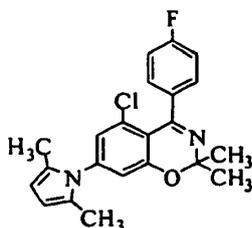
(6) Preparación de 5-cloro-7-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-4H-1,3-benzoxazin-4-ona



Se añadieron 2,2-dimetoxipropano (2 mL) y p-toluenosulfonato de piridinio (25 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (5) descrito anteriormente (264 mg) en tolueno (10 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, la disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo. La disolución se lavó sucesivamente con agua, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 85/15 a 20/80) para proporcionar el compuesto del título (272 mg) en forma de un polvo incoloro.

APCI-MS m/z: 305/307 [M+H]⁺

(7) Preparación de 5-cloro-7-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazina



Se añadieron sucesivamente anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (505 µL) y 2,6-lutidina (466 µL) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (6) descrito anteriormente (610 mg) en diclorometano (12 mL) enfriando con hielo a -10°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La disolución de reacción se vertió en agua con hielo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico al 5% enfriado con hielo, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar trifluorometanosulfonato de 5-cloro-7-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-4-ilo en forma de un producto bruto (un aceite de color pardo). A una disolución del compuesto en dimetoxietano (37 mL) se le añadieron ácido 4-fluorofenilborónico (420 mg), carbonato de potasio (1,1 g), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (140 mg) y agua (450 µL), y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a 80°C durante una hora. Después de enfriar, la disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo. La disolución se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 99/1 a 90/10) para proporcionar el compuesto del título (178 mg) en forma de un polvo de color amarillo.

APCI-MS m/z: 383/385 [M+H]⁺

(8) Preparación de 7-cloro-2-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-amina

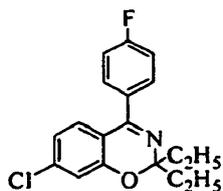


Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (7) descrito anteriormente (50 mg) en 1,4-dioxano (1 mL)-agua (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La disolución de reacción se vertió en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 90/10 a 50/50) para proporcionar el compuesto del título (2,3 mg) en forma de un polvo de color amarillo.

APCI-MS m/z: 305/307 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 4

(1) Preparación de 7-cloro-2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-2H-1,3-benzoxazina

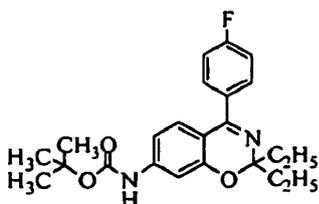


5 Se añadieron yoduro de amonio (724 mg), sulfato de calcio (nombre comercial: Drierite, 626 mg) y trietilamina (697 μL) a una disolución de (4-cloro-2-hidroxifenil)(4-fluorofenil)metanona (251 mg) en acetonitrilo (3 mL) y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una disolución de 3-pentanona (318 μL) en acetonitrilo (1 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 85°C durante la noche y se calentó adicionalmente a reflujo durante la noche después de la adición de tolueno (10 mL). La disolución de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío. Una disolución del residuo resultante en éter isopropílico se lavó sucesivamente con una disolución acuosa 0,1 N de hidróxido de sodio, agua y salmuera, se filtró a través de una columna de diatomita porosa (Chem Elut) y una columna de extracción en fase sólida (Bond Elut jr NH_2 (nombre comercial); Varian Inc.). El producto filtrado se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (gel de sílice Chromatorex NH, Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 100/0 a 95/5) para proporcionar el compuesto del título (113 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

10

15 APCI-MS m/z: 318/320 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) Preparación de [2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-2H-1,3-benzoxazin-7-il]carbamato de terc-butilo

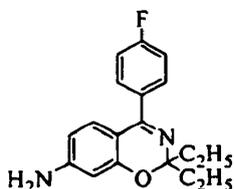


20 Se añadieron 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropil-1,1'-bifenilo (46 mg) y ácido fenilborónico (5,3 mg) a una disolución de acetato de paladio(II) (8,7 mg) en alcohol terc-butílico (2,3 mL), y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a 30°C durante 30 minutos. A la disolución de reacción se le añadieron una disolución del compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (112 mg) en alcohol terc-butílico (8,1 mL), carbamato de terc-butilo (113 mg) y carbonato de potasio (201 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a 90°C durante la noche. Después de enfriar, la disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo. La disolución se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se filtró a través de una columna de diatomita porosa (Chem Elut) y una columna de extracción en fase sólida (nombre comercial; Bond Elut jr NH_2). El producto filtrado se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 95/5 a 75/25) para proporcionar el compuesto del título (119 mg) en forma de un polvo incoloro.

25

30 APCI-MS m/z: 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(3) Preparación de 2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-2H-1,3-benzoxazin-7-amina



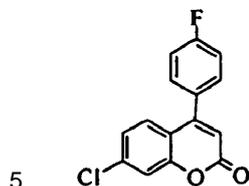
35

40 Se añadió ácido trifluoroacético (2 mL) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (2) descrito anteriormente (117 mg) en cloroformo (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La disolución de reacción se añadió gota a gota a una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 80/20 a 30/70) para proporcionar el compuesto del título (85 mg) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

45 APCI-MS m/z: 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Referencia 5

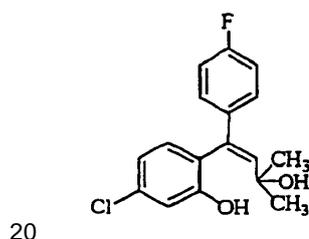
(1) Preparación de 7-cloro-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona



En una atmósfera de argón, una mezcla de (4-cloro-2-hidroxifenil)(4-fluorofenil)metanona (1,00 g) y metil(trifenilfosforaniliden)acetato (3,00 g) en tolueno (15 mL) se calentó a reflujo durante 15 horas. Después de enfriar, la disolución de reacción se vertió en una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 95/5 a 85/15) y el producto se trituró en n-hexano-éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (0,54 g) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

15 APCI-MS m/z: 275/277 [M+H]⁺

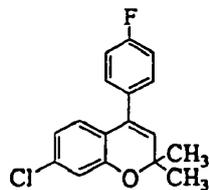
(2) Preparación de 5-cloro-2-[(1Z)-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-3-metilbut-1-eno-1-il]fenol



En una atmósfera de argón, se añadió gota a gota una disolución 3 M de bromuro de metilmagnesio-éter dietílico (9,90 mL) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (2,70 g) en tetrahidrofurano (50 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. A la disolución de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (3,27 g) en forma de un producto bruto (un aceite viscoso de color pardo pálido).

25 ESI-MS m/z: 305/307 [M-H]⁻

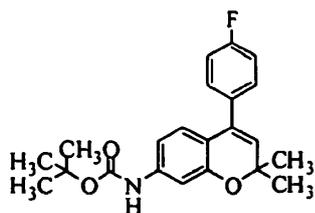
(3) Preparación de 7-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromeno



Enfriando con un baño de hielo/sal, se añadió ácido clorhídrico concentrado (35 mL) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (2) descrito anteriormente (3,26 g) en tetrahidrofurano (35 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La disolución de reacción se vertió en agua con hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 40/1) y el producto se recrystalizó en n-hexano para proporcionar el compuesto del título (2,20 g) en forma de cristales de color amarillo pálido.

40 APCI-MS m/z: 289/291 [M+H]⁺

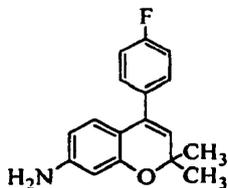
(4) Preparación de [4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]carbamato de terc-butilo



5 Una mezcla de acetato de paladio (20 mg), 2-diciclohexilfosfono-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (75 mg), ácido fenilborónico (11 mg) y terc-butanol (2 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 35°C durante 30 minutos. A la disolución de reacción se le añadió una disolución del compuesto obtenido en el apartado (3) descrito anteriormente (150 mg) en alcohol terc-butílico (1 ml), carbamato de terc-butilo de (185 mg) y carbonato de potasio (360 mg), y la mezcla se calentó a reflujo durante 19 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se filtró a través de una columna de diatomita porosa (Chem Elut) y el producto filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 90/5 a 90/10) para proporcionar el compuesto del título (188 mg) en forma de un aceite viscoso de color pardo pálido.

10 APCI-MS m/z: 387 [M+NH₄]⁺

15 (5) Preparación de [4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]amina

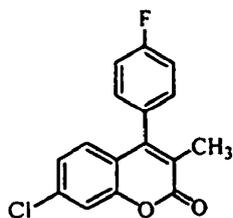


20 Una disolución del compuesto obtenido en el apartado (4) descrito anteriormente (170 mg) en una disolución 4N de cloruro de hidrógeno/dioxano (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la disolución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se filtró a través de una columna de diatomita porosa (Chem Elut) y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (115 mg) en forma de un producto bruto (polvo de color pardo claro).

25 APCI-MS m/z: 270 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 6

(1) Preparación de 7-cloro-4-(4-fluorofenil)-3-metil-2H-cromen-2-ona

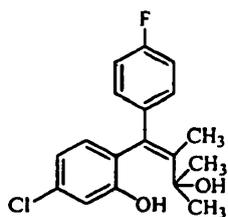


30 Una mezcla de (4-cloro-2-hidroxifenil)(4-fluorofenil)metanona (200 mg) y (carboetoxietiliden)trifenilfosforano (435 mg) se calentó agitando a 200°C durante 15 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la disolución se vertió en una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se filtró a través de una columna de diatomita porosa (Chem Elut). El producto filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 97/3 a 90/10) para proporcionar el compuesto del título (119 mg) en forma de un polvo de color amarillo.

35 APCI-MS m/z: 289/291 [M+H]⁺

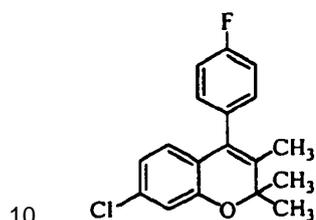
40

(2) Preparación de 5-cloro-2-[(1Z)-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2,3-dimetilbut-1-eno-1-il]fenol



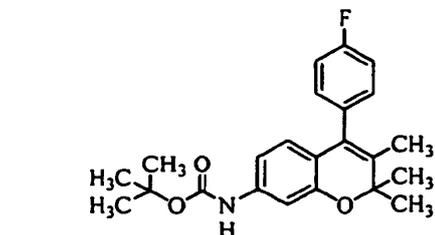
5 El compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (250 mg) y bromuro de metilmagnesio 3M en etanol (0,87 mL) se trataron de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 5(2) para proporcionar el compuesto del título (312 mg) en forma de un producto bruto (polvo de color amarillo pálido).
ESI-MS m/z: 319/321 [M-H]⁻

(3) Preparación de 7-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2,3-trimetil-2H-cromen



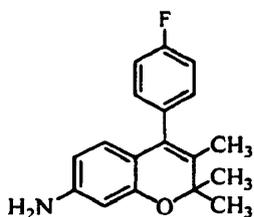
10 El compuesto obtenido en el apartado (2) descrito anteriormente (310 mg) se calentó agitando a 150°C durante 6 horas. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 100/0 a 95/5) para proporcionar el compuesto del título (106 mg) en forma de un polvo incoloro.
15 APCI-MS m/z: 303/305 [M+H]⁺

(4) Preparación de [4-(4-fluorofenil)-2,2,3-trimetil-2H-cromen-7-il] carbamato de terc-butilo



20 El compuesto obtenido en el apartado (3) descrito anteriormente (100 mg) y carbamato de terc-butilo (125 mg) se trataron de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 5(4) para proporcionar el compuesto del título (126 mg) en forma de un polvo de color pardo claro.
25 APCI-MS m/z: 401 [M+NH₄]⁺

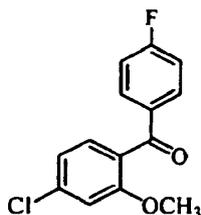
(5) Preparación de [4-(4-fluorofenil)-2,2,3-trimetil-2H-cromen-7-il]amina



30 El compuesto obtenido en el apartado (4) descrito anteriormente (126 mg) y una disolución 4N de ácido clorhídrico-dioxano (3 mL) se trataron de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 5(5) para proporcionar el compuesto del título (66 mg) en forma de un aceite viscoso de color pardo pálido.
APCI-MS m/z: 284 [M+H]⁺

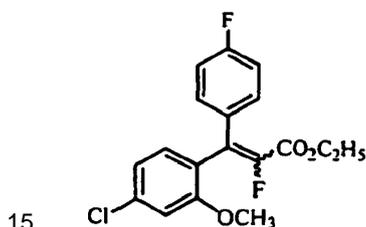
35 Ejemplo de Referencia 7

(1) Preparación de (4-cloro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metanona



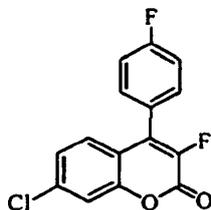
5 Se añadió yoduro de metilo (1,10 mL) a una suspensión de (4-cloro-2-hidroxifenil)(4-fluorofenil)metanona (3,00 g) y carbonato de potasio (3,30 g) en N,N-dimetilformamida (50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La disolución de reacción se filtró a través de Celite y el producto filtrado se vertió en una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 30/1) para proporcionar el compuesto del título (2,95 g) en forma de un polvo de color amarillo pálido.
10 APCI-MS m/z: 265/267[M+H]⁺

(2) Preparación de 3-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)acrilato de etilo



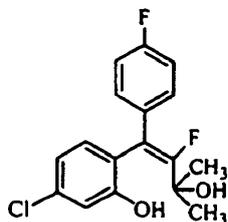
15 Se añadió 2-fluoro-2-fosfonoacetato de trietilo (0,345 mL) a una suspensión de una dispersión oleosa al 60% de hidruro de sodio (65 mg) en tetrahidrofurano (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió una disolución del compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (300 mg) en tetrahidrofurano (1 mL) a la disolución de reacción y la mezcla se agitó durante 21 horas. La disolución en tetrahidrofurano se preparó a partir de hidruro de sodio al 60% en aceite (65 mg) y 2-fluoro-2-fosfonoacetato de trietilo (0,345 mL) de la misma manera que se ha descrito anteriormente. La disolución en tetrahidrofurano se añadió a la disolución de reacción anterior. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución de reacción se vertió en una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 98/2 a 85/15) para proporcionar el compuesto del título (una mezcla de isómero E e isómero Z; 380 mg) en forma de un aceite incoloro.
20
25 APCI-MS m/z: 353/355 [M+H]⁺
30

(3) Preparación de 7-cloro-3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2H-cromen-2-ona



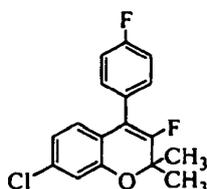
35 Una disolución 1,0 M de tribromuro de boro-diclorometano (3,2 mL) se añadió gota a gota a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (2) descrito anteriormente (375 mg) en diclorometano (20 mL) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la disolución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se evaporó para eliminar el diclorometano. Se añadió agua al residuo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se filtró a través de una columna de diatomita porosa (Chem Elut) y el producto filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 95/5 a 80/20) para proporcionar el compuesto del título (286 mg) en forma de un polvo incoloro.
40 APCI-MS m/z: 293/295 [M+H]⁺

(4) Preparación de 5-cloro-2-[(1E)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-3-metilbut-1-eno-1-il]fenol



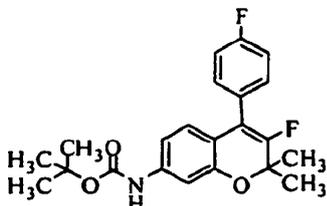
5 El compuesto obtenido en el apartado (3) descrito anteriormente (283 mg) y una disolución de bromuro de metilmagnesio 3M en etanol (1 mL) se trataron de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 5(2) para proporcionar el compuesto del título (314 mg) en forma de un producto bruto (un aceite viscoso incoloro). ESI-MS m/z: 323/325 [M-H].

10 (5) Preparación de 7-cloro-3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromeno



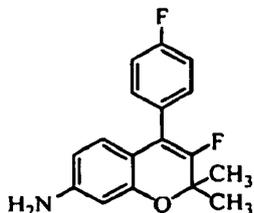
15 El compuesto obtenido en el apartado (4) descrito anteriormente (314 mg) y ácido clorhídrico concentrado (4 mL) se trataron de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 5(3) para proporcionar el compuesto del título (132 mg) en forma de un polvo incoloro. APCI-MS m/z: 307/309 [M+H]⁺

20 (6) Preparación de [3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]carbamato de terc-butilo



25 El compuesto obtenido en el apartado (5) descrito anteriormente (125 mg) y carbamato de terc-butilo (145 mg) se trataron de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 5(4) para proporcionar el compuesto del título (157 mg) en forma de un aceite viscoso de color pardo. APCI-MS m/z: 405 [M+NH₄]⁺

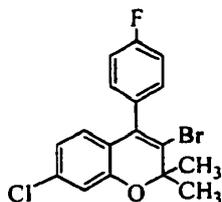
(7) Preparación de [3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]amina



30 El compuesto obtenido en el apartado (6) descrito anteriormente (157 mg) y una disolución 4N de ácido clorhídrico-dioxano (4 mL) se trataron de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 5(5) para proporcionar el compuesto del título (108 mg) en forma de un aceite viscoso de color amarillo pálido. APCI-MS m/z: 288 [M+H]⁺

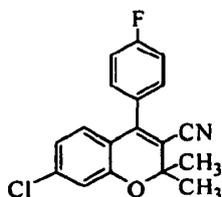
Ejemplo de Referencia 8

(1) Preparación de 3-bromo-7-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromeno



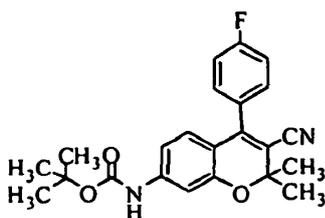
- 5 Se añadió perbromuro de bromuro de piridinio (1,00 g) a una disolución de 7-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromeno (un compuesto obtenido en Ejemplo de Referencia 5(3); 1,00 g) en diclorometano (15 mL) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa al 15% de tiosulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/cloroformo = 100/0 a 95/5) para proporcionar el compuesto del título (1,26 g) en forma de un polvo incoloro.
- 10 APCI-MS m/z: 367/369 [M+H]⁺

15 (2) Preparación de 7-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-3-carbonitrilo



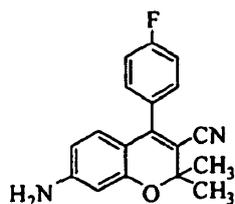
- 20 Una mezcla del compuesto obtenido en el apartado (6) descrito anteriormente (500 mg), cianuro de cinc (160 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (475 mg) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se calentó a 100°C durante 18 horas. Después de enfriar, a la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo y agua, y la mezcla se filtró. El producto filtrado se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se filtró a través de una columna de diatomita porosa (Chem Elut). El producto filtrado se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 98/2 a 93/7) para proporcionar el compuesto del título (358 mg) en forma de un polvo incoloro.
- 25 APCI-MS m/z: 331/333 [M+NH₄]⁺

(3) Preparación de [3-ciano-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]carbamato de terc-butilo



- 30 El compuesto obtenido en el apartado (2) descrito anteriormente (340 mg) y carbamato de terc-butilo (380 mg) se trataron de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 5(4) para proporcionar el compuesto del título (427 mg) en forma de un polvo de color amarillo pálido.
- 35 APCI-MS m/z: 412 [M+NH₄]⁺

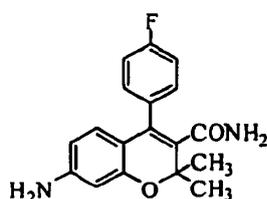
(4) Preparación de 7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-3-carbonitrilo



- 5 El compuesto obtenido en el apartado (3) descrito anteriormente (250 mg) y una disolución 4N de ácido clorhídrico-dioxano (5 mL) se trataron de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 5(5) para proporcionar el compuesto del título (148 mg) en forma de un polvo de color amarillo.
APCI-MS m/z: 295 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 9

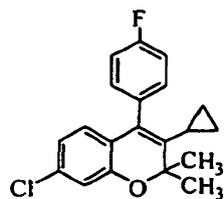
- 10 Preparación de 7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-3-carboxamida



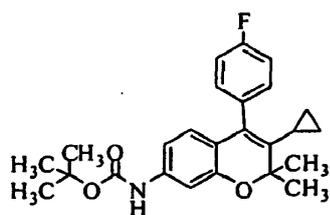
- 15 Se añadió ácido clorhídrico 6 N (15 mL) a una disolución de [3-ciano-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]carbamato de terc-butilo (un compuesto obtenido en Ejemplo de Referencia 8(3); 150 mg) en dioxano (5 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 90 horas. La disolución de reacción se concentró a vacío, el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se filtró a través de una columna de diatomita porosa (Chem Elut) y el producto filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: cloroformo/metanol = 100/0 a 95/5) para proporcionar el compuesto del título (26 mg) en forma de un polvo de color amarillo.
20 APCI-MS m/z: 313 [M+H]⁺

Ejemplo de Referencia 10

- 25 (1) Preparación de 7-cloro-3-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromeno

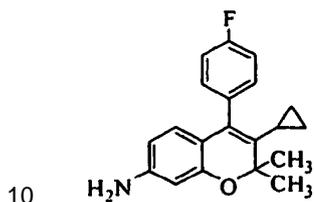


- 30 Una mezcla de 3-bromo-7-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromeno (un compuesto obtenido en Ejemplo de Referencia 8(1); 200 mg), ácido ciclopropilborónico (100 mg), fosfato de potasio (410 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (65 mg) en dioxano (5 mL) se calentó a reflujo durante 23 horas. Después de enfriar, a la disolución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se filtró a través de una columna de diatomita porosa (Chem Elut), y el producto filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/cloroformo = 100/0 a 95/5) para proporcionar el compuesto del título (114 mg) en forma de un aceite viscoso incoloro.
35 APCI-MS m/z: 329/331 [M+H]⁺
- 40 (2) Preparación de [3-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]carbamato de terc-butilo



5 El compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (112 mg) y carbamato de terc-butilo (240 mg) se trataron de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 5(4) para proporcionar el compuesto del título (117 mg) en forma de un polvo de color pardo claro.
APCI-MS m/z: 427 [M+NH₄]⁺

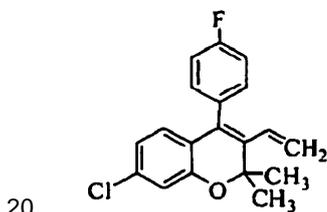
(3) Preparación de [3-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-2, 2-dimetil-2H-cromen-7-il]amina



10 El compuesto obtenido en el apartado (2) descrito anteriormente (115 mg) y una disolución 4N de ácido clorhídrico-dioxano (4 mL) se trataron de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 5(5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto (un polvo de color amarillo).

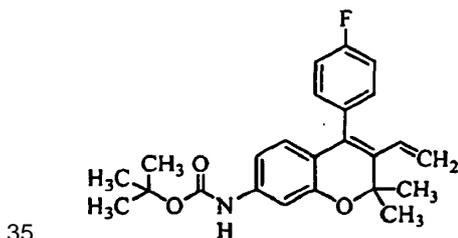
15 Ejemplo de Referencia 11

(1) Preparación de 7-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-vinil-2H-cromeno



20 Una mezcla de 3-bromo-7-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromeno (un compuesto obtenido en Ejemplo de Referencia 8(1); 220 mg), tributil(vinil)estaño (350 μL) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (140 mg) en dioxano se calentó a reflujo durante 23 horas. Después de enfriar, la disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo, a esto se le añadió una disolución acuosa saturada de fluoruro de potasio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de reacción se filtró a través de Celite y el producto filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se filtró a través de una columna de diatomita porosa (Chem Elut) y el producto filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/cloroformo = 100/0 a 95/5) para proporcionar el compuesto del título (157 mg) en forma de un aceite viscoso de color amarillo pálido.
30 APCI-MS m/z:315/317[M+H]⁺

(2) Preparación de [4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-vinil-2H-cromen-7-il]carbamato de terc-butilo



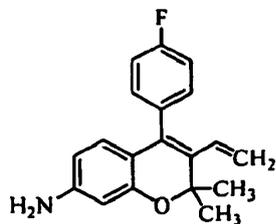
35

El compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (155 mg) y carbamato de terc-butilo (280 mg) se trataron de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 5(4) para proporcionar el compuesto del título (185 mg) en forma de un polvo de color amarillo.

APCI-MS m/z: 413 [M+NH₄]⁺

5

(3) Preparación de [4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-vinil-2H-cromen-7-il]amina

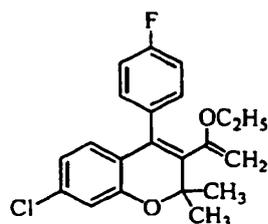


10 El compuesto obtenido en el apartado (2) descrito anteriormente (182 mg) y una disolución 4N de ácido clorhídrico-dioxano (4 mL) se trataron de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 5(5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto.

Ejemplo de Referencia 12

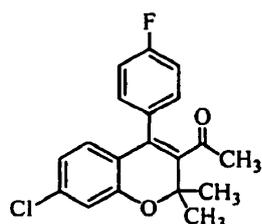
15

(1) Preparación de 7-cloro-3-(1-etoxivinil)-4(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromeno



20 Una mezcla de 3-bromo-7-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromeno (un compuesto obtenido en Ejemplo de Referencia 8(1); 220 mg) y tributil(vinil)estaño (405 µL) se trataron de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 11(1) para proporcionar el compuesto del título (144 mg) en forma de un polvo de color amarillo pálido. APCI-MS m/z: 359/361 [M+H]⁺

25 (2) Preparación de 1-[7-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-3-il]etanon

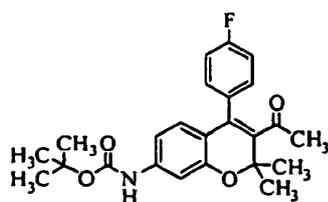


30 El compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (140 mg) y una disolución 4N de ácido clorhídrico-dioxano (5 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución de reacción se concentró a vacío, y al residuo resultante se le añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se filtró a través de una columna de diatomita porosa (Chem Elut) y el producto filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: n-hexano/acetato de etilo = 98/2 a 90/10) para proporcionar el compuesto del título (121 mg) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

35

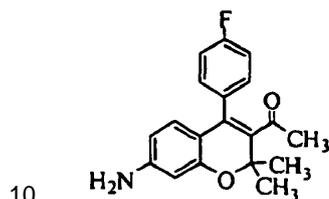
APCI-MS m/z: 331/333 [M+H]⁺

(3) Preparación de [3-acetil-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]carbamato de terc-butilo



5 El compuesto obtenido en el apartado (2) descrito anteriormente (118 mg) y carbamato de terc-butilo (130 mg) se trataron de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 5(4) para proporcionar el compuesto del título (147 mg) en forma de un polvo de color amarillo.
APCI-MS m/z: 412 [M+H]⁺

(4) Preparación de 1-[7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-3-il]etanona



10 El compuesto obtenido en el apartado (3) descrito anteriormente (147 mg) y una disolución 4N de ácido clorhídrico-dioxano (4 mL) se trataron de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 5(5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto.

15 Ejemplo de Referencia 13 a 30

Los compuestos de partida correspondientes se trataron de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 1 para proporcionar los compuestos de las Tablas 11-13.

20

Tabla 11

Ejemplo de Referencia	Estructura	Propiedades fisicoquímicas
13		aceite viscoso de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 253 [M+H] ⁺
14		polvo de color amarillo pálido MS(APCI)m/z: 271 [M+H] ⁺
15		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 321 [M+H] ⁺

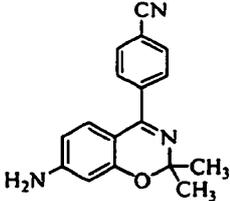
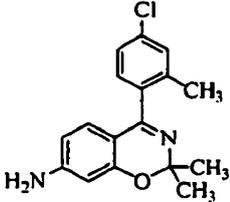
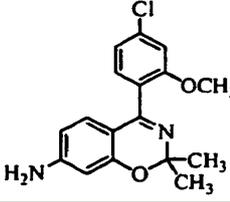
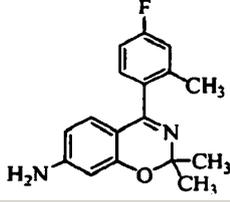
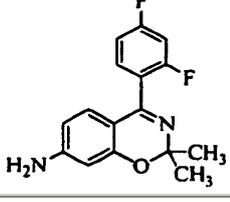
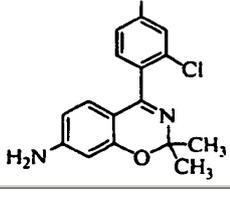
Ejemplo de Referencia	Estructura	Propiedades fisicoquímicas
16		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 278 [M+H] ⁺
17		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 301/303 [M+H] ⁺
18		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 317/319 [M+H] ⁺

Tabla 12

Ejemplo de Referencia	Estructura	Propiedades fisicoquímicas
19		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 285 [M+H] ⁺
20		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 289 [M+H] ⁺
21		aceite viscoso de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 305/307 [M+H] ⁺

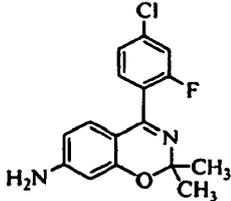
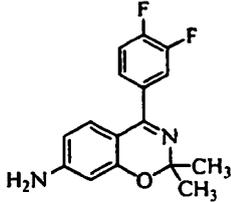
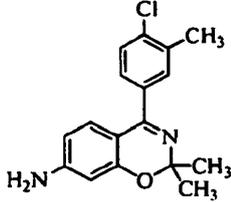
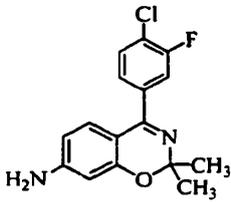
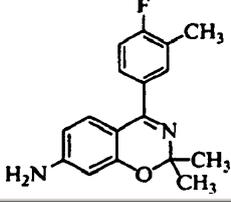
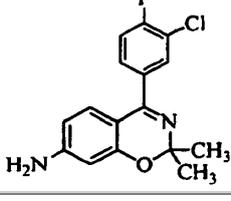
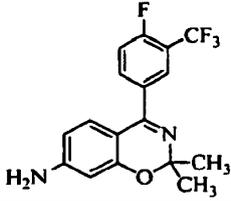
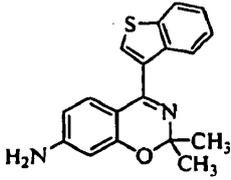
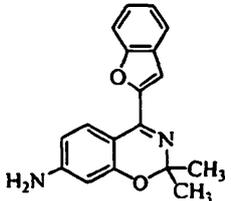
Ejemplo de Referencia	Estructura	Propiedades fisicoquímicas
22		aceite viscoso de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 305/307 [M+H] ⁺
23		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 289 [M+H] ⁺
24		aceite viscoso de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 301/303 [M+H] ⁺

Tabla 13

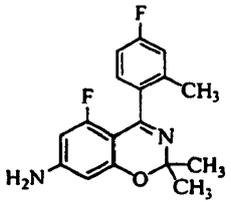
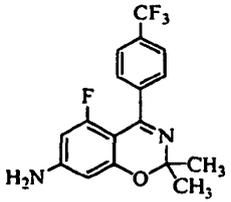
Ejemplo de Referencia	Estructura	Propiedades fisicoquímicas
25		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 305/307 [M+H] ⁺
26		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 285 [M+H] ⁺
27		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 305/307 [M+H] ⁺

Ejemplo de Referencia	Estructura	Propiedades fisicoquímicas
28		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 339 [M+H] ⁺
29		polvo de color rosa pálido MS (APCI) m/z: 309 [M+H] ⁺
30		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 293 [M+H] ⁺

Ejemplos de Referencia 31-32

- 5 Los compuestos de partida correspondientes se trataron de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 2 para proporcionar los compuestos de la Tabla 14.

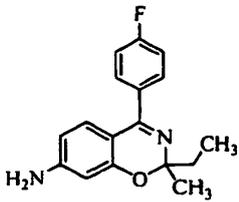
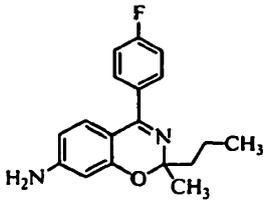
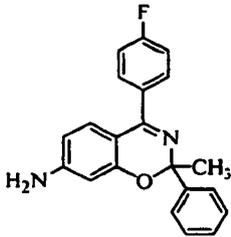
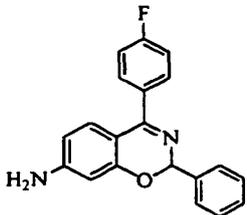
Tabla 14

Ejemplo de Referencia	Estructura	Propiedades fisicoquímicas
31		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 303 [M+H] ⁺
32		polvo de color amarillo pálido MS (APCI) m/z: 339 [M+H] ⁺

Ejemplos de Referencia 31-32

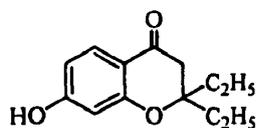
- 10 Los compuestos de partida correspondientes se trataron de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 4 para proporcionar los compuestos de la Tabla 15.

Tabla 15

Ejemplo de Referencia	Estructura	Propiedades fisicoquímicas
33		polvo incoloro MS (APCI) m/z: 285 [M+H] ⁺
34		aceite viscoso de color amarillo MS (APCI) m/z: 299 [M+H] ⁺
35		aceite viscoso de color amarillo MS (APCI) m/z: 333 [M+H] ⁺
36		polvo de color amarillo MS (APCI) m/z: 319 [M+H] ⁺

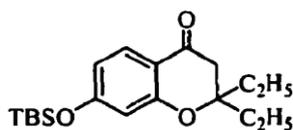
Ejemplo de Referencia 37

5 (1) Preparación de 2,2-dietil-7-hidroxi-3,4-dihidro-2H-cromen-ona



10 Se añadieron pirrolidina (9,3 g) y pentan-3-ona (11,3 g) a una disolución de 1-(2,4-dihroxifenil)etanona (14 g) en metanol (150 mL) y la disolución se agitó durante 24 horas y a continuación se calentó a reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y al residuo se le añadió agua (10 mL). A la mezcla se le añadió una disolución 1 N de ácido clorhídrico para ajustar su pH de 5 a 6, y se extrajo con acetato de etilo (25 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente; éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar el compuesto del título (8 g) en forma de un polvo incoloro.

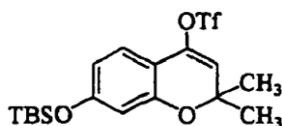
(2) Preparación de 2,2-dietil-7-terc-butildimetilsiloxi-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ona



TBS: grupo terc-butildimetilsililo

Se añadió imidazol (5 g) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (8 g) en tetrahidrofurano (100 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la disolución de reacción se le añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (13 g) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera (20 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el producto filtrado se concentró a vacío. El residuo oleoso resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente; éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1) para proporcionar el compuesto del título (3,5 g) en forma de un polvo incoloro.

(3) Preparación de ácido (2,2-dietil-7-terc-butildimetilsililoxi-2H-cromen-4-il)trifluorometanosulfónico

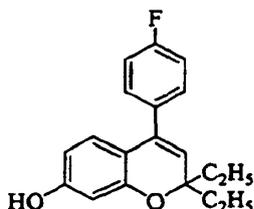


TBS: grupo terc-butildimetilsililo

Tf: grupo trifluorometanosulfonilo

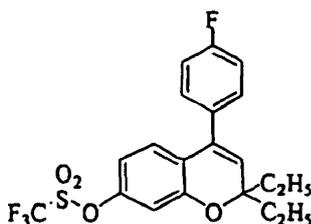
Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (4,4 g) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (2) descrito anteriormente (3,5 g) en diclorometano (50 mL) enfriando con hielo a -30°C , y a esto se le añadió 2,6-lutidina (1,68 g). La mezcla se templó gradualmente a temperatura ambiente agitando durante 5 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 mL) a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano (20 mL x 3) y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente; éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1) para proporcionar el compuesto del título (3,5 g) en forma de un polvo incoloro.

(4) Preparación de 4-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-2,2-dietil-2H-cromeno



Una mezcla del compuesto obtenido en el apartado (3) descrito anteriormente (3,5 g), ácido 4-fluorofenilborónico (1 g), carbonato de cesio (12,7 g) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (350 mg, 10% en peso) en dimetoxietano/agua (3/1; 60 mL) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. La disolución de reacción se concentró a vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar el compuesto del título (2 g) en forma de un polvo incoloro.

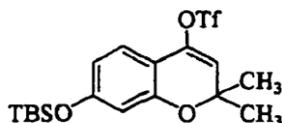
(5) Preparación de 4-(4-fluorofenil)-2,2-dietil-7-trifluorometanosulfoniloxi-2H-cromeno



Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (735 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (4) descrito anteriormente (600 mg) en diclorometano (10 mL) enfriando con hielo a -30°C , y a esto se le añadió 2,6-lutidina (280 mg). La mezcla se templó gradualmente a temperatura ambiente agitando durante 5 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano (10 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente; éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1) para proporcionar el compuesto del título (650 mg) en forma de un polvo incoloro.

10 Ejemplo de Referencia 38

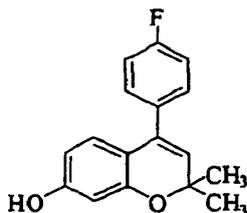
(1) Preparación de trifluorometanosulfonato de 2,2-dimetil-7-terc-butildimetilsililoxi-2H-cromen-4-ilo



TBS: grupo terc-butildimetilsililo
Tf: grupo trifluorometanosulfonilo

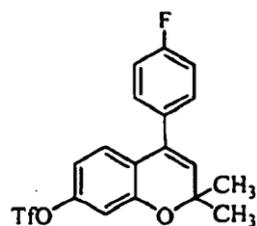
15 El compuesto de partida correspondiente se trató de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 37(1) a (3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo incoloro.

20 (2) Preparación de 4-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-2,2-dimetil-2H-cromeno



25 El compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (8 g) y ácido 4-fluorofenilborónico (3,07 g) se trataron de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 37(4) para proporcionar el compuesto del título (4,6 g) en forma de un polvo incoloro.

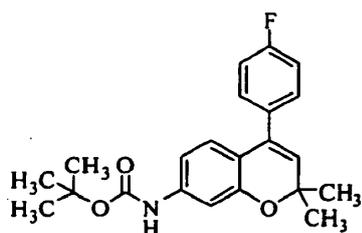
(3) Preparación de [4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]trifluorometanosulfonato



Tf: grupo trifluorometanosulfonilo

30 El compuesto obtenido en el apartado (2) descrito anteriormente (4,1 g) se trató de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 37(5) para proporcionar el compuesto del título (4,6 g) en forma de un polvo incoloro.

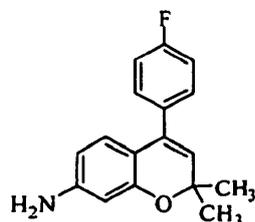
35 (4) Preparación de [4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]carbamato de terc-butilo



Una mezcla del compuesto obtenido en el apartado (3) descrito anteriormente (5,9 g), carbamato de terc-butilo (2,06 g), carbonato de cesio (9,6 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (420 mg), bifeníl-2-il-dibutilfosfato (840 mg) y 1,4-dioxano (30 mL) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 10 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el producto filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente; éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1) para proporcionar el compuesto del título (2,8 g) en forma de un polvo de color amarillo.

APCI-MS m/z: 387 [M+NH₄]⁺

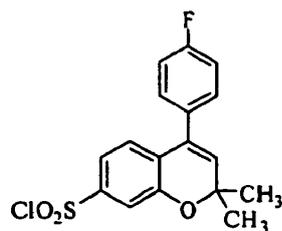
(5) Preparación de 4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-amina



Una mezcla del compuesto obtenido en el apartado (4) descrito anteriormente (2,8 g) y una disolución 2M de ácido clorhídrico-diclorometano (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice (Disolvente; éter de petróleo/acetato de etilo = 25/1) para proporcionar el compuesto del título (1,9 g) en forma de un polvo de color amarillo.

APCI-MS m/z: 270 [M+H]⁺

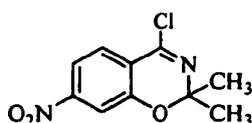
(6) Preparación de cloruro de 4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-sulfonilo



A una disolución del compuesto obtenido en el apartado (5) descrito anteriormente (1,5 g) en acetonitrilo (30 mL) se le añadió acético ácido (2,62 mL) y a continuación se añadió a esto ácido clorhídrico (2,62 mL) a lo largo de un período de 2 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió una disolución acuosa de nitrito de sodio (4,24 g) en agua (1,62 mL) a lo largo de un período de un minuto, y la mezcla se agitó a 5°C durante 20 minutos. El recipiente de reacción se presurizó con gas dióxido de azufre durante 35 minutos (la temperatura interna estuvo por debajo de 10°C). A continuación se añadió una disolución acuosa (1,62 mL) de cloruro cúprico(II) (754 mg) a la disolución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió agua (30 mL) a la disolución de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano (30 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (2 g) en forma de un producto bruto, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

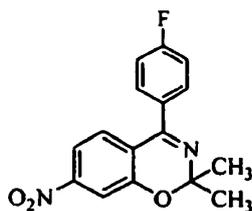
Ejemplo de Referencia 39

(1) Preparación de 4-cloro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,3-benzoxazina



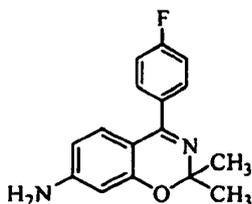
Se añadió pentacloruro de fósforo (5,5 g) a una disolución de 2,2-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-1,3-benzoxazin-4-ona (4 g) en cloruro de fosforilo (15 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se calentó a 60°C y se agitó a la misma temperatura durante la noche. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (300 mL). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (2,34 g) en forma de un aceite de color pardo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(2) Preparación de 4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,3-benzoxazina



Una mezcla del compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (1,75 g), ácido 4-fluorofenilborónico (1,53 g), carbonato de potasio (1,55 g) y una cantidad catalítica de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) en dimetoxietano (30 mL) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo (30 mL) y salmuera saturada (30 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/0 a 10/1) para proporcionar el compuesto del título (1,0 g) en forma de un polvo de color amarillo. APCI-MS m/z: 301 [M+H]⁺

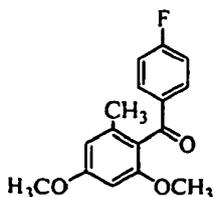
(3) Preparación de 4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-amina



Una mezcla del compuesto obtenido en el apartado (2) descrito anteriormente (2,2 g), hierro reducido (2,0 g), cloruro de amonio (780 mg), etanol (40 mL) y agua (10 mL) se calentó a reflujo durante una hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución de reacción se filtró a través de Celite y el producto filtrado se concentró a vacío. Se añadieron diclorometano (50 mL) y agua (50 mL) al residuo, y la capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (40 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (2,0 g) en forma de un polvo de color amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

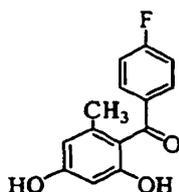
Ejemplo de Referencia 40

(1) Preparación de (4-fluorofenil)(2,4-dimetoxi-1-metilfenil)cetona



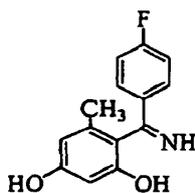
Se añadió cloruro de 4-fluorobenzoilo (7,76 mL) a una disolución de 3,5-dimetoxitolueno (10 g) en diclorometano (200 mL) y cloruro de aluminio (13,7 g) a la disolución enfriada a -40°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y la mezcla se extrajo con diclorometano (200 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente; éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1) para proporcionar el compuesto del título (7,5 g) en forma de un polvo de color amarillo.

(2) Preparación de (4-fluorofenil)(2,4-dihidroxi-1-metilfenil)cetona



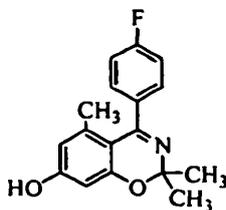
Se añadió tribromuro de boro (7 mL) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (7,5 g) en diclorometano (120 mL) y la mezcla se agitó a 40°C durante 5 horas. La disolución de reacción se vertió en agua con hielo y la mezcla se extrajo con diclorometano (200 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con ácido clorhídrico 1N, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1) para proporcionar el compuesto del título (5,5 g) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

(3) Preparación de (4-fluorofenil)(2,4-dihidroxi-1-metilfenil)carboimina



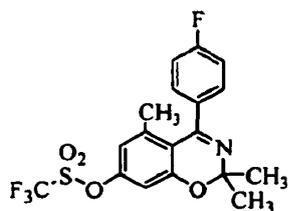
Se añadió cloruro de titanio (2 mL) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (2) descrito anteriormente (2,46 g) en tolueno anhidro (120 mL) a -30°C en atmósfera de nitrógeno, y a continuación se introdujo allí gas amoníaco durante 30 minutos. La mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de carbonato de potasio (40 mL) y la mezcla se agitó adicionalmente durante una hora. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente: éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para proporcionar el compuesto del título (750 mg) en forma de un polvo de color amarillo.

(4) Preparación de 4-fluorofenil-7-hidroxi-2,2-dimetil-5-metil-2H-1,3-benzoxazina



Una mezcla del compuesto obtenido en el apartado (3) descrito anteriormente (500 mg), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (50 mg) y 1,2-dimetoxipropano (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa de bicarbonato de sodio (10 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se recrystalizó en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (320 mg) en forma de un polvo de color amarillo.

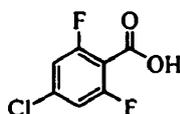
(5) Preparación de (4-fluorofenil-2,2-dimetil-5-metil-2H-1,3-benzoxazin-7-il)trifluorometanosulfonato



5 El compuesto obtenido en el apartado (4) descrito anteriormente (320 mg) se trató de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 37(5) para proporcionar el compuesto del título (350 mg) en forma de un aceite de color amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

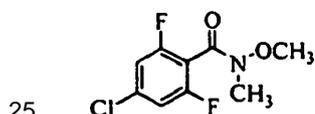
Ejemplo de Referencia 41

10 (1) Preparación de ácido 4-cloro-2,6-difluorobenzoico



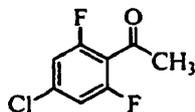
15 Una disolución de 1-cloro-3,5-difluorobenceno(1 g) en tetrahidrofurano anhidro(20 ml) se desgasificó agitando y se sustituyó por gas nitrógeno varias veces. Se enfrió a -78°C, y a esto se le añadió gota a gota n-butil litio (5,4 mL) en atmósfera de nitrógeno a lo largo de un período de 30 minutos. La mezcla se agitó a -78°C en atmósfera de nitrógeno durante 8 horas. Después de la adición de hielo seco, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentró a vacío, y al residuo se le añadió una disolución acuosa 2 N de hidróxido de sodio. La capa acuosa se lavó con éter dietílico (10 mL) y la capa orgánica se eliminó. La disolución acuosa se aciduló con ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,06 g), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 (2) Preparación de 4-cloro-2,6-difluoro-N-metil-N-metoxibenzamida



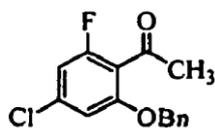
25 Se añadieron hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU; 2,36 g), diisopropiletilamina (1,68 g) y N,O-dimetilhidroxilamina (0,604 g) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (1,0 g) en dimetilformamida (10 mL) a 25°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2,5 horas. La disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,99 g) en forma de un polvo de color amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 (3) Preparación de 1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)etanona



40 Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (1,7 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (2) descrito anteriormente (1,0 g) en tetrahidrofurano (10 mL) en atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la mezcla se agitó a 20°C durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,713 g) en forma de un líquido de color amarillo.

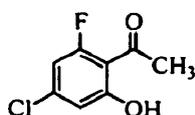
45 (4) Preparación de 1-(2-benciloxi-4-cloro-6-fluorofenil)etanona



Bn: grupo bencilo

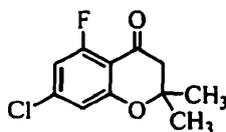
Se añadió hidruro de sodio (64 mg) a una disolución de alcohol bencílico (173 mg) en dimetilformamida (3 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a 20°C durante una hora. A la disolución de reacción se le añadió una disolución del compuesto obtenido en el apartado (3) descrito anteriormente (0,2 g) en tetrahidrofurano (1,3 mL), y la mezcla se agitó a 20°C durante 3 horas. La disolución de reacción se vertió en una disolución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2). La disolución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,21 g) en forma de un polvo de color amarillo.

(5) Preparación de 1-(4-cloro-6-fluoro-2-hidroxifenil)etanona



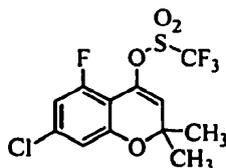
Se añadió paladio sobre carbono (30 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (4) descrito anteriormente (100 mg) en metanol (5 mL) en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se desgasificó en atmósfera de nitrógeno y se sustituyó por gas hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó a 20°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el producto filtrado y los lavados (metanol: 10 mL x 2) se combinaron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (31,1 mg) en forma de un líquido de color amarillo.

(6) Preparación de 7-cloro-5-fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ona



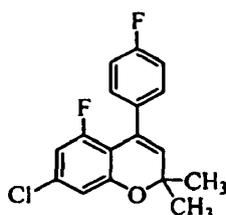
El compuesto obtenido en el apartado (5) descrito anteriormente (2,817 g) se trató de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 37(1) para proporcionar el compuesto del título (3,69 g) en forma de un polvo de color pardo amarillento pálido.

(7) Preparación de trifluorometanosulfonato de 7-cloro-5-fluoro-2,2-dimetil-2H-cromen-4-ilo



El compuesto obtenido en el apartado (6) descrito anteriormente (1,0 g) se trató de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 37(3) para proporcionar el compuesto del título (101 mg) en forma de un líquido de color amarillo.

(8) Preparación de 7-cloro-5-fluoro-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromeno



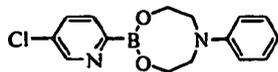
Se añadieron ácido 4-fluorofenilborónico (68,5 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (50 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (7) descrito anteriormente (100 mg) en dimetilformamida/agua (5 mL/0,5 mL) en

atmósfera de nitrógeno a 20°C, y a continuación se añadió a esto carbonato de cesio (159,3 mg). La mezcla se agitó a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (71 mg) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

5

Ejemplo de Referencia 42

(1) Preparación de éster de N-fenildietanolamina de ácido 5-cloro-2-piridinborónico



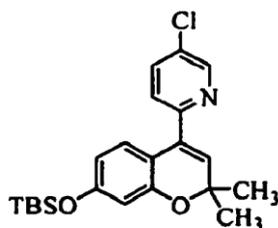
10

Se añadió una disolución en hexano de n-butil litio (2,5 M, 46,2 mL) a una disolución de 2-bromo-5-cloropiridina (18,5 g) y borato de triisopropilo (26,7 mL) en tetrahidrofurano anhidro (200 mL) a -70°C agitando y en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante la noche. A la disolución de reacción se le añadió una disolución de N-fenil-dietanolamina (17,4 g) en tetrahidrofurano (40 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La disolución de reacción se concentró a vacío, y se añadió al residuo alcohol isopropílico (el mismo procedimiento se repitió dos veces). La mezcla se suspendió en alcohol isopropílico (100 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título (36 g) en forma de un polvo de color amarillo.

15

20

(2) Preparación de 4-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-dimetil-7-(terc-butildimetilsililo)-2H-cromeno



TBS: grupo terc-butildimetilsililo

25

Una mezcla del compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (20 g), ácido [2,2-dietil-7-(terc-butildimetilsililo)-2H-cromen-4-il]trifluorometanosulfónico (un compuesto objetivo del Ejemplo de Referencia 38(1); 10 g), acetato de paladio (0,3 g), trifenilfosfina (1,2 g), yoduro de cobre (2 g) y carbonato de potasio (5 g) se calentó a reflujo y en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3), y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente; éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (4,0 g) en forma de un polvo de color pardo.

30

(3) Preparación de 4-(5-cloropiridin-2-il)-7-hidroxi-2,2-dimetil-2H-cromeno



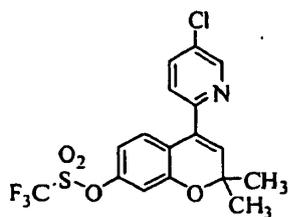
35

A una disolución del compuesto obtenido en el apartado (2) descrito anteriormente (2 g) en tetrahidrofurano (20 mL) se le añadió una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (10 mL) agitando a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. La disolución de reacción se diluyó con una disolución acuosa de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,5 g) en forma de un polvo de color pardo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40

(4) Preparación de trifluorometanosulfonato de 4-(5-cloropiridin-2-il)-7-hidroxi-2,2-dimetil-2H-cromen-7-ilo

45

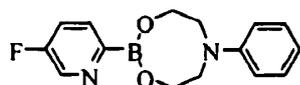


El compuesto obtenido en el apartado (3) descrito anteriormente (1,5 g) se trató de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 37(5) para proporcionar el compuesto del título (1,4 g) en forma de un polvo de color pardo.

5

Ejemplo de Referencia 43

(1) Preparación de éster de N-fenildietanolamina de ácido 5-fluoro-2-piridinborónico

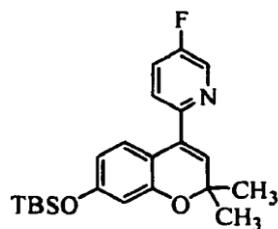


10

2-Bromo-5-fluoropiridina (13 g) y N-fenil-dietanolamina (13,4 g) se trataron de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 42(1) para proporcionar el compuesto del título (17 g) en forma de un polvo de color amarillo.

15

(2) Preparación de 4-(5-fluoropiridina-2-il)-2,2-dimetil-7-(terc-butildimetilsililo)-2H-cromen



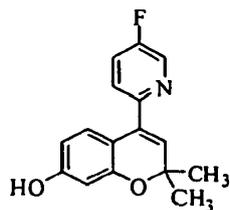
TBS: grupo terc-butildimetilsililo

20

El compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (10 g) y ácido [2,2-dietil-7-(terc-butildimetilsililo)-2H-cromen-4-il]trifluorometanosulfónico (un compuesto objetivo en Ejemplo de Referencia 38; 7 g) se trataron de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 42(2) para proporcionar el compuesto del título (2,3 g) en forma de un polvo de color pardo.

25

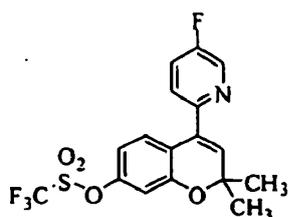
(3) Preparación de 4-(5-fluoropiridina-2-il)-2,2-dimetil-7-hidroxi-2H-cromeno



30

El compuesto obtenido en el apartado (2) descrito anteriormente (2 g) se trató de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 42(3) para proporcionar el compuesto del título (1,6 g) en forma de un polvo de color pardo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(4) Preparación de trifluorometanosulfonato de 4-(5-fluoropiridina-2-il)-7-hidroxi-2,2-dimetil-2H-cromen-7-ilo

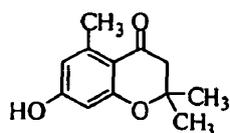


El compuesto obtenido en el apartado (3) descrito anteriormente (1,4 g) se trató de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 42(4) para proporcionar el compuesto del título (0,8 g) en forma de un aceite incoloro.

5

Ejemplo de Referencia 44

(1) Preparación de 7-hidroxi-2,2,5-trimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ona

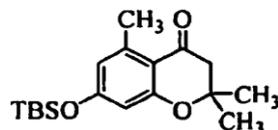


10

Se añadieron 5-metilbenzen-1,3-diol anhidro (3,678 g), ácido 3,3-dimetilacrílico (3,3 mL) y cloruro de aluminio (14,76 g) a cloruro de fosforilo (45 mL) y la mezcla se sacudió a temperatura ambiente durante 6 horas. La disolución de reacción se vertió en hielo, y los precipitados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron. Los precipitados se purificaron por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente; éter de petróleo/acetato de etilo = 25/1) para proporcionar el compuesto del título (3,8 g) en forma de un polvo incoloro.

15

(2) Preparación de 7-(terc-butildimetilsililo)-2,2,5-trimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ona



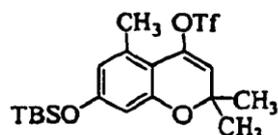
20

TBS: grupo terc-butildimetilsililo

Se añadió imidazol (1,88 g) a una disolución del compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (3,8 g) en tetrahidrofurano (80 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (4,2 g) a la disolución de reacción, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas. La disolución de reacción se concentró a vacío, y el residuo se lavó con salmuera (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Disolvente; éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1) para proporcionar el compuesto del título (4,5 g) en forma de un polvo incoloro.

25

(3) Preparación de 7-(terc-butildimetilsililo)-2,2,5-trimetil-2H-cromen-4-ilo trifluorometanosulfonato



30

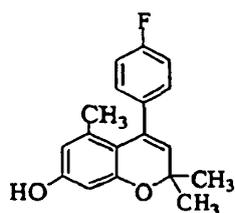
TBS: grupo terc-butildimetilsililo

Tf: grupo trifluorometanosulfonilo

El compuesto obtenido en el apartado (2) descrito anteriormente (4,5 g) se trató de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 37(3) para proporcionar el compuesto del título (5,8 g) en forma de un polvo de color amarillo.

35

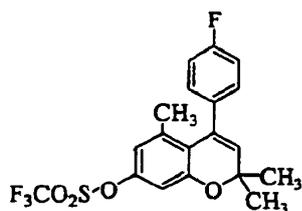
(4) Preparación de 4-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-2,2,5-trimetil-2H-cromeno



El compuesto obtenido en el apartado (3) descrito anteriormente (5,8 g) se trató de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 37(4) para proporcionar el compuesto del título (1,82 g) en forma de un polvo de color amarillo.

5

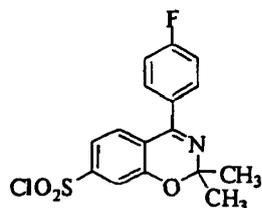
(5) Preparación de [4-(4-fluorofenil)- 2,2,5-trimetil-2H-cromen-7-il] trifluorometanosulfonato



10 El compuesto obtenido en el apartado (4) descrito anteriormente (1,8 g) se trató de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 37(5) para proporcionar el compuesto del título (2,5 g) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo de Referencia 45

15 Preparación de cloruro de 4-fluorofenil-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-sulfonilo



20 Una disolución de nitrito de sodio (153 mg) en agua (2,4 mL) se añadió gota a gota a una disolución de 4-fluorofenil-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-amina (un compuesto objetivo del Ejemplo de Referencia 38(3); 600 mg) en acético ácido (18 mL) y ácido clorhídrico concentrado (6 mL) a -5°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadió una mezcla de dióxido de azufre, ácido acético, cloruro cúprico y agua a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (200 mL) y la mezcla se extrajo con éter (50 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con salmuera (50 mL) y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (400 mg) en forma de un aceite de color amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

Ejemplo de Referencia 46-53

30

Los compuestos de partida correspondientes se trataron de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 37 para proporcionar los compuestos en Tabla 16 y 17.

Tabla 16

Ejemplo de Referencia	estructura	propiedades fisicoquímicas
46		aceite incoloro

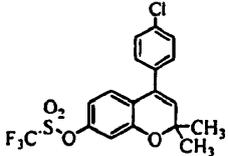
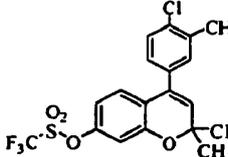
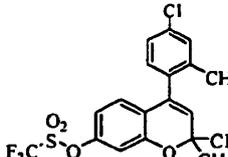
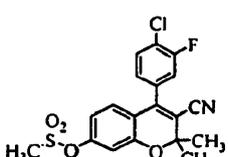
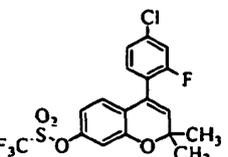
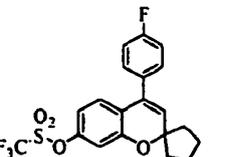
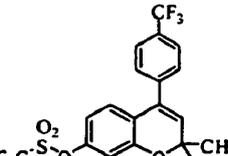
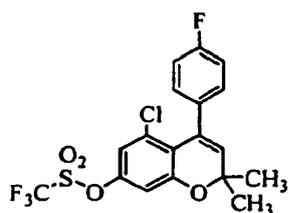
Ejemplo de Referencia	estructura	propiedades fisicoquímicas
47		aceite incoloro
48		aceite incoloro
49		aceite incoloro
50		aceite incoloro

Tabla 17

Ejemplo de Referencia	estructura	propiedades fisicoquímicas
51		aceite incoloro
52		polvo incoloro
53		polvo de color amarillo pálido

5 Ejemplo de Referencia 54

Preparación de trifluorometanosulfonato de [5-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-ilo]

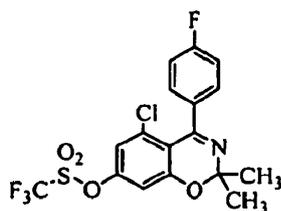


El compuesto de partida correspondiente se trató de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 44 para proporcionar el compuesto del título (1,6 g) en forma de un aceite incoloro.

5

Ejemplo de Referencia 55

Preparación de trifluorometanosulfonato de [5-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-ilo]

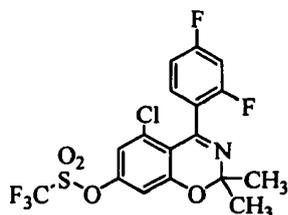


10

El compuesto de partida correspondiente se trató de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 40 para proporcionar el compuesto del título(100 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

15 Ejemplo de Referencia 56

Preparación de trifluorometanosulfonato de [5-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-ilo]



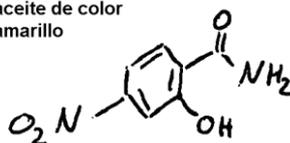
20

El compuesto de partida correspondiente se trató de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 40 para proporcionar el compuesto del título(380 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

25 Ejemplo de Referencia 57

(1) Preparación de 2-hidroxi-4-nitrobenzamida

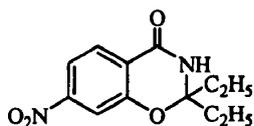
aceite de color
amarillo



30 Se añadieron dimetilformamida (5 gotas) y cloruro de oxalilo (23,6 g) a una disolución de ácido 2-acetoxi-4-nitrobenzoico (un compuesto del Ejemplo de Referencia 1(1); 20 g) en diclorometano anhidro (200 mL) a 0°C agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de reacción se concentró y el residuo se diluyó con tetrahidrofurano seco (200 mL). A la disolución se le añadió una disolución de amoníaco/tetrahidrofurano a -10°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. La disolución de reacción se vertió en salmuera saturada (1 L) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico acuoso 4M y se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 2). La capa orgánica combinada se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (13,75 g) en forma de un polvo incoloro, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

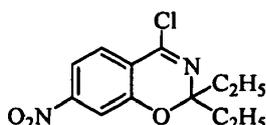
40 (2) Preparación de 2,2-dietil-7-nitro-2,3-dihidro-4H-1,3-benzoxazin-4-ona



5 Una suspensión del compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (5 g), 3-pentanona (6,6 g) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (1,6 g) en tolueno (70 mL) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo resultante se recrystalizó en acetato de etilo/diclorometano (1:1) para proporcionar el compuesto del título (5 g) en forma de un polvo incoloro.

10

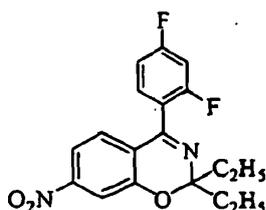
(3) Preparación de 4-cloro-2,2-dietil-7-nitro-2H-1,3-benzoxazina



15 El compuesto obtenido en el apartado (2) descrito anteriormente (1,5 g) se trató de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 39(1) para proporcionar el compuesto del título (1 g) en forma de un aceite de color amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

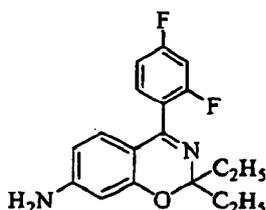
20

(4) Preparación de 2,2-dietil-4-(2,4-difluorofenil)-7-nitro-2H-1,3-benzoxazina



25 El compuesto obtenido en el apartado (3) descrito anteriormente (1,0 g) y ácido 2,4-difluorofenilborónico (1,2 g) se trataron de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 39(2) para proporcionar el compuesto del título (0,6 g) en forma de un aceite de color amarillo.

(5) Preparación de 2,2-dietil-4-(2,4-difluorofenil)-2H-1,3-benzoxazin-7-amina



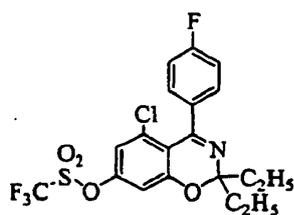
30

El compuesto obtenido en el apartado (4) descrito anteriormente (600 mg) se trató de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 39(3) para proporcionar el compuesto del título (500 mg) en forma de un polvo de color amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

Ejemplo de Referencia 58

Preparación de (5-cloro-2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-2H-1,3-benzoxazin-7-il) trifluorometanosulfonato

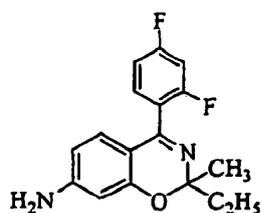


El compuesto de partida correspondiente se trató de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 40(3), (4) y (5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

5

Ejemplo de Referencia 59

Preparación de 2-etil-4-(2,4-difluorofenil)-2-metil-2H-1,3-benzoxazin-7-amina



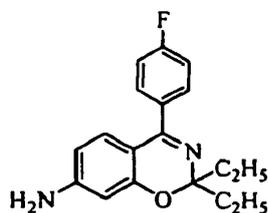
10

El compuesto de partida correspondiente se trató de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 57 para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

Ejemplo de Referencia 60

(1) Preparación de 2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-2H-1,3-benzoxazin-7-amina

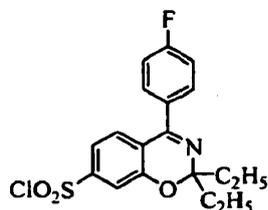


20

El compuesto de partida correspondiente se trató de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 57(4) y (5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

(2) Preparación de cloruro de 2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-2H-1,3-benzoxazin-7-sulfonilo



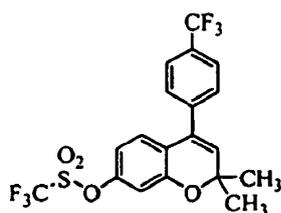
30

El compuesto obtenido en el apartado (1) descrito anteriormente (700 mg) se trató de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 45 para proporcionar el compuesto del título (600 mg) en forma de un polvo de color amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

Ejemplo de Referencia 61

Preparación de [2,2-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-2H-cromen-7-il] trifluorometanosulfonato



El compuesto de partida correspondiente se trató de la misma manera que el Ejemplo de Referencia 37 para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido.

5

Experimento

[Análisis de unión al receptor de aldosterona]

10 (1) Preparación de la fracción citosólica de riñón:

Riñones derivados de ratas macho Sprague-Dawley post-adrenalectomía (7 semanas de edad) se homogeneizaron en la siguiente disolución tampón y el producto homogeneizado se centrifugó a 100.000 x g durante 1 hora para proporcionar un sobrenadante en forma de una fracción citosólica de riñón (concentración de proteína: 15 mg/mL) para el presente análisis de unión.

15

Composición de la disolución tampón:

Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), Sacarosa 250 mM, Cloruro de potasio 50 mM, Cloruro de magnesio 3 mM, Molibdato de sodio 20 mM y Mercaptoetanol 1 mM (2) Análisis de unión:

20

Una mezcla de 5 µL de una disolución de cada compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido, 200 µL de fracción citosólica de riñón, 50 µL de solución salina fisiológica (o 50 µL de solución de aldosterona no marcada (concentración final: 1 µM y 50 µL de solución de [³H]-aldosterona (aprox. 2 nM) se incubó en un tubo de ensayo a 4°C durante la noche. A esto se le añadieron 100 µL de carbón recubierto de dextrano/tampón Tris-HCl 10 mM y la mezcla se incubó a 4°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos y al sobrenadante (150 µL) se le añadieron 5 mL de un líquido de centelleo (Clearsol I, Nakarai Tesque). La radiactividad se midió mediante un contador de centelleo líquido (TRI CARB 2200C A, Packard). La concentración de cada compuesto de ensayo requerida producir una inhibición de 50% de la unión de la aldosterona a los receptores (CI₅₀; µM) se calculó sobre la base de la radiactividad cuantificada anteriormente. Por otra parte, la constante de disociación (K_i) de cada compuesto de ensayo se calculó por medio de la ecuación de Cheng y Prusoffs (K_i = CI₅₀(1+[L]/K_d), en donde [L] es la concentración de [³H]-aldosterona y K_d es la constante de afinidad de la aldosterona).

25

30

(3) Resultados:

35

Los resultados del presente análisis de unión se muestran en la siguiente Tabla 18. Por su parte, los símbolos (++) y (+++) se definen a continuación:

++: 0,5 µM < K_i < µM

+++ : K_i < 0,5 µM

40

Tabla 18

Compuestos de Ensayo	K _i
Ejemplo 1	+++
Ejemplo 6	+++
Ejemplo 8	+++
Ejemplo 10	++
Ejemplo 26	+++
Ejemplo 42	+++
Ejemplo 47	+++
Ejemplo 55(2) compuesto (a)	+++
Ejemplo 53(3)	+++

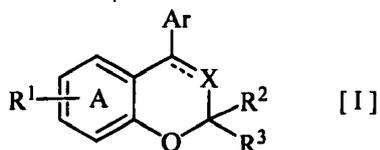
Compuestos de Ensayo	Ki
Ejemplo 61	++

Aplicabilidad industrial

- 5 El compuesto [I] de la presente invención muestra una alta afinidad por el receptor mineralocorticoide (RM) y de ese modo una actividad moduladora (p. ej., actividad antagónica) sobre el receptor, y por lo tanto es útil como medicamento para la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades asociadas con el receptor y/o la aldosterona, tales como enfermedades cardiovasculares incluyendo la hipertensión y la insuficiencia cardíaca.

REIVINDICACIONES

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



5 en donde el anillo A es un anillo de benceno que tiene un sustituyente R^1 , fusionado a un anillo heterocíclico de 6 miembros adyacente y sustituido adicionalmente de manera opcional con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C_1-C_8 distinto de R^1 ,

R^1 es un grupo alquil(C_1-C_8)sulfonilamino o un grupo alquil(C_1-C_8)aminosulfonilo,

10 R^2 y R^3 son iguales o diferentes y are un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_8 , o un grupo arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros, estando dicho grupo arilo sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno, o se combinan entre sí para formar un grupo oxo, o se combinan entre sí en su extremo junto con el átomo de carbono adyacente para formar un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} ,

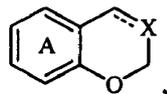
X es un grupo de =N-, =C(R^4)- o -CH(R^4)-,

15 R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alquenoilo C_2-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo alcanilo C_1-C_7 , un grupo carbamoilo o un grupo cicloalquenoilo C_3-C_8 ,

Ar es un grupo arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno, estando dicho grupo arilo sustituido opcionalmente con los mismos o diferentes uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C_1-C_8 , un grupo trihalogenoalquilo C_1-C_8 y un grupo alcoxi

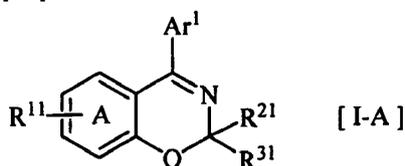
20 C_1-C_8 , y la línea discontinua significa la presencia o ausencia de un enlace doble,

R^1 está unido a la posición 7 del siguiente radical anular fusionado de fórmula general [I]:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 2. El compuesto bicíclico fusionado de acuerdo con la reivindicación 1, que está representado por la fórmula general [I-A]:



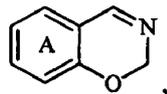
30 en donde el anillo A es un anillo de benceno que tiene un sustituyente R^{11} , fusionado a un anillo heterocíclico de 6 miembros adyacente y sustituido adicionalmente de manera opcional con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C_1-C_8 distinto de R^{11} ,

R^{11} es un grupo alquil(C_1-C_8)sulfonilamino o un grupo alquil(C_1-C_8)aminosulfonilo,

35 R^{21} y R^{31} son iguales o diferentes y son un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_8 o un grupo arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros, estando dicho grupo arilo sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno, y

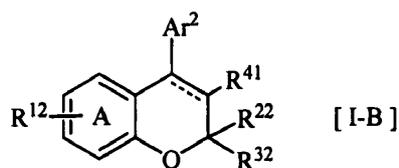
Ar¹ es un grupo arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno, estando dicho grupo arilo sustituido opcionalmente con los mismos o diferentes uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C_1-C_8 , un grupo trihalogenoalquilo C_1-C_8 y un grupo alcoxi

40 R^{11} está unido a la posición 7 del siguiente radical anular fusionado de fórmula general [I-A]:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 3. El compuesto bicíclico fusionado de acuerdo con la reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula [I-B]:



en donde el anillo A es un anillo de benceno que tiene un sustituyente R^{12} , fusionado a un anillo heterocíclico de 6 miembros adyacente y sustituido adicionalmente de manera opcional con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C_1-C_8 distinto de R^{12} ,

R^{12} es un grupo alquil(C_1-C_8)sulfonilamino o un grupo alquil(C_1-C_8)aminosulfonilo,

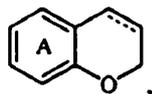
R^{22} y R^{32} son iguales o diferentes y son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_8 , o se combinan entre sí en su extremo junto con el átomo de carbono adyacente para formar un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , o se combinan entre sí para formar un grupo oxo,

R^{41} es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alqueno C_2-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo alcanilo C_1-C_7 , un grupo carbamoilo o un grupo cicloalqueno C_3-C_8 ,

Ar^2 es un grupo arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno, estando dicho grupo arilo sustituido opcionalmente con los mismos o diferentes uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C_1-C_8 , un grupo trihalogenoalquilo C_1-C_8 y un grupo alcoxi C_1-C_8 , y

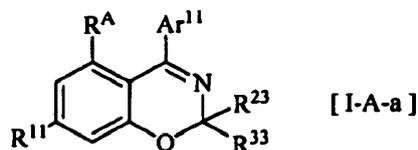
la línea discontinua significa la presencia o ausencia de un enlace doble,

R^{12} está unido a la posición 7 del siguiente radical anular fusionado de fórmula general [I-B]:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de la siguiente fórmula general [I-A-a]:



en donde R^{11} es un grupo alquil(C_1-C_6)sulfonilamino o un grupo alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo,

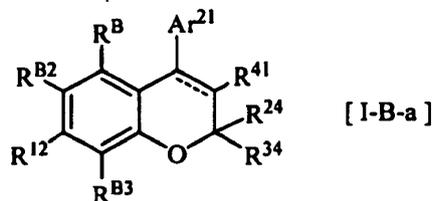
R^A es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ,

uno cualquiera de R^{23} y R^{33} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , y el otro es un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo fenilo,

Ar^{11} es un grupo cíclico aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, cuyo grupo cíclico puede contener un heteroátomo seleccionado entre un átomo de azufre y un átomo de oxígeno sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C_1-C_6 ,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de la siguiente fórmula general [I-B-a]:



en donde R^{12} es un grupo alquil(C_1-C_6)sulfonilamino o un grupo alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, R^B , R^{B2} y R^{B3} son iguales o diferentes y son un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y un grupo alquilo C_1-C_6 ,

R^{24} y R^{34} son iguales o diferentes y son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , se combinan entre sí en su extremo junto con el átomo de carbono adyacente para formar un grupo cicloalquilo, o se combinan entre sí para formar un grupo oxo,

R^{41} es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alqueno C_2-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo alcanilo C_1-C_7 , un grupo carbamoilo, o un grupo cicloalqueno C_3-C_8 ,

Ar²¹ es un grupo cíclico aromático de 6 miembros sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo trihalogenoalquilo C₁-C₆, cuyo grupo cíclico puede contener uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomo, y la línea discontinua significa la presencia o ausencia de un enlace doble, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

- 10 N-[4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-cloro-2-metilfenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-cloro-3-metilfenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-cloro-3-fluorolfenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 15 N-[4-(4-cloro-2-fluorolfenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[5-cloro-4-(4-fluorolfenil)-2,2-dimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2,2-dietil-4-(4-fluorolfenil)-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[2-etil-4-(4-fluorolfenil)-2-metil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida; y
 20 N-[4-(4-fluorolfenil)-2,2,5-trimetil-2H-1,3-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida,
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

- 25 N-[4-(4-fluorolfenil)-2,2,3-trimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida;
 N-[3-ciano-4-(4-fluorolfenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida;
 N-[3-fluoro-4-(4-fluorolfenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluorolfenil)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-cloro-2-metilfenil)-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida;
 N-[3-ciano-4-(4-fluorolfenil)-2,2-dietil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida;
 N-[3-ciano-2,2-dimetil-4-fenil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida;
 30 N-[4-(4-clorofenil)-3-ciano-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-cloro-3-metilfenil)-3-ciano-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-cloro-3-fluorolfenil)-3-ciano-2,2-dimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida;
 N-[4-(4-fluorolfenil)-2,2,5-trimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida; y
 35 N-[3-ciano-4-(4-fluorolfenil)-2,2,5-trimetil-2H-cromen-7-il]metanosulfonamida
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como ingrediente activo.

40 9. La composición de la reivindicación 8 para su uso como un modulador del receptor mineralocorticoide.

10. El modulador del receptor mineralocorticoide de la reivindicación 9 para su uso como un antagonista del receptor mineralocorticoide o un antagonista de aldosterona.

45 11. El modulador del receptor mineralocorticoide de la reivindicación 10 para su uso como un agente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o afecciones clínicas asociadas con un aumento de la actividad del receptor mineralocorticoide y/o un aumento del nivel de aldosterona.

50 12. El modulador del receptor mineralocorticoide de la reivindicación 11 para su uso como diurético.

13. El modulador del receptor mineralocorticoide de la reivindicación 11 para su uso como agente para el tratamiento y/o la prevención de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, el infarto cardíaco, la angina de pecho, la hipertrofia cardíaca, la cardiomiopatía, la fibrosis cardíaca/vascular, la disfunción de barorreceptores, el aumento de fluidos corporales o la arritmia.

55 14. El modulador del receptor mineralocorticoide de la reivindicación 11 para su uso como agente para el tratamiento y/o la prevención del aldosteronismo primario/secundario, la enfermedad de Addison, el síndrome de Cushing o el síndrome de Bartter.

60