

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 458 352**

51 Int. Cl.:

C07D 213/63	(2006.01)	C07D 498/04	(2006.01)	C07D 413/10	(2006.01)
C07D 235/26	(2006.01)	A61K 31/536	(2006.01)		
C07D 263/58	(2006.01)	A61K 31/5415	(2006.01)		
C07D 265/36	(2006.01)	C07C 255/53	(2006.01)		
C07D 285/14	(2006.01)	A61P 3/10	(2006.01)		
C07D 317/46	(2006.01)	C07C 255/54	(2006.01)		
C07D 317/54	(2006.01)	C07D 403/12	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)	C07C 255/57	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)	C07D 317/60	(2006.01)		
C07D 455/02	(2006.01)	C07D 401/10	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2010 E 10709740 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014 EP 2411365**

54 Título: **Compuestos 1,1,1-trifluor-2-hidroxipropilo sustituidos por 2,3-diarilo o por heteroarilo**

30 Prioridad:

26.03.2009 EP 09156267

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

05.05.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HUNZIKER, DANIEL;
LERNER, CHRISTIAN;
MUELLER, WERNER;
OBST SANDER, ULRIKE;
PFLIEGER, PHILIPPE y
WALDMEIER, PIUS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 458 352 T3

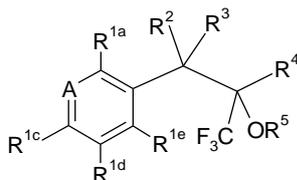
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Compuestos 1,1,1-trifluor-2-hidroxiopropilo sustituidos por 2,3-diarilo o por heteroarilo.

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de 1,1,1-trifluor-2-hidroxiopropilo sustituido por 2,3-diarilo o por heteroarilo, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención actúan como moduladores del receptor de glucocorticoides, con preferencia antagonistas y son útiles para el tratamiento de la diabetes y otros trastornos, por ejemplo la dislipidemia, obesidad, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, desequilibrio suprarrenal o depresión.

- 10 En particular, la presente invención se refiere a compuestos la fórmula general



en la que

A es C-R^{1b} o N;

- 15 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, halógeno-(alquil C₁₋₇)-sulfonilo, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-alcoxi C₁₋₇, hidroxilo-alcoxi C₁₋₇, amino-alcoxi C₁₋₇, ciano, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-amino-alcoxi C₁₋₇, (alquil C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₇, di(alquil C₁₋₇)-amino, di(alqueno C₂₋₇)-amino, (alquil C₁₋₇)-sulfonil-amino, carboxil-(alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo,
- 20 fenilo, dicho fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo, y, además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇;
- 25 feniloxi, cuyo anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇; carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo,
- 30 heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo;
- 35 heteroariloxi, cuyo heteroarilo se elige entre el grupo formado por piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, y está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇; carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo,
- 40 fenil-alcoxi C₁₋₇, cuyo anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇; carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇; y
- 45 heterociclilo o heterociclicarbonilo, cuyo heterociclilo se elige entre el grupo formado por pirrolidina, piperidina y azepina y está sustituido por carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ o (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇;
- 50 R² se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇, carboxil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, triazolil-alquilo C₁₋₇ y fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres átomos de halógeno;
- 55 pR³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

o R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃-C₅;

R⁴ es un anillo heteroarilo elegido entre el grupo formado por 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b]-[1,4]oxazinilo, 4-oxo-4H-quinolizinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2-oxo-1,2-dihidro-quinolinilo y 1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]-tiadiazolilo,

dicho anillo heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇ y halógeno, o

R⁴ es fenilo sustituido por ciano y, además, está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇;

y
R⁵ es hidrógeno o metilo;

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula I son antagonistas de receptores de glucocorticoides (GR).

Los glucocorticoides intervienen en diversas funciones fisiológicas, incluida la respuesta al estrés, las respuestas inmune e inflamatoria así como la estimulación de gluconeogénesis hepática y la utilización de la glucosa en la periferia. Los glucocorticoides actúan a través de un receptor intracelular de glucocorticoides (GR) que pertenece al grupo de los receptores esteroideos nucleados. El GR no activado está localizado en el citoplasma celular y está asociado con diversas proteínas de chaperona. Cuando un ligando activa al receptor, el complejo se traslada al núcleo de la célula e interacciona con el elemento de respuesta a los glucocorticoides, que está situado en varios promotores genéticos. El receptor podría actuar en el núcleo de la célula como homodímero o como heterodímero. Por otra parte, diversos co-activadores o co-represores asociados podrían interactuar también con el complejo. Este amplio abanico de combinaciones posibles conduce a diversas conformaciones de GR y a diversas respuestas fisiológicas posibles.

Las patologías del tipo diabetes, síndrome de Cushing o depresión se han asociado con un hipercortisolismo entre moderado y severo (Chiodini y col., *Eur. J. Endocrinol.* vol. 153, pp. 837-844, 2005; Young, *Stress* vol. 7 (4), pp. 205-208, 2004). Se ha demostrado que la administración de antagonistas de GR es clínicamente activa en la depresión (Flores y col., *Neuropsychopharmacology* vol. 31, pp. 628-636, 2006) o en el síndrome de Cushing (Chu y col., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* vol. 86, pp. 3568-3573, 2001). Estas evidencias clínicas ilustran el valor clínico potencial de un antagonista potente y selectivo de los GR en muchas indicaciones, por ejemplo en la diabetes, la dislipidemia, la obesidad, la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares o la depresión (Von Geldern y col., *J. Med. Chem.* vol. 47 (17), pp. 4213-4230, 2004; Hu y col., *Drug Develop. Res.* vol. 67, pp. 871-883, 2006; Andrews, *Handbook of the stress and the brain*, vol. 15, pp. 437-450, 2005). Esta estrategia podría mejorar también la sensibilidad periférica a la insulina (Zinker y col., *Meta. Clin. Exp.* vol. 57, pp. 380-387, 2007) y proteger las células beta del páncreas (De-launey y col., *J. Clin. Invest.* vol. 100, pp. 2094-2098, 1997).

Los pacientes diabéticos tienen un nivel elevado de glucosa en sangre en ayunas, que se ha relacionado en clínica con un desequilibrio en el control de la gluconeogénesis (DeFronzo, *Med. Clin. N. Am.* vol. 88, pp. 787-835, 2004). El proceso de la gluconeogénesis hepática está controlado por los glucocorticoides. La administración clínica de un antagonista no específico de los GR (RU486/mifepristona) conduce rápidamente a una disminución del nivel de glucosa en plasma en ayunas en personas voluntarias normales (Garrel y col., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* vol. 80 (2), pp. 379-385, 1995) y crónicamente a una disminución del HbA1c plasmático en los pacientes del síndrome de Cushing (Nieman y col., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* vol. 61 (3), pp. 536-540, 1985). Por otro lado, cuando se administra este fármaco a animales deficitarios de leptina normaliza el nivel de glucosa en plasma en ayunas (ratones ob/ob, Gettys y col., *Int. J. Obes.* vol. 21, pp. 865-873, 1997) así como la actividad de las enzimas gluconeogénicas (ratones db/db, Friedman y col., *J. Biol. Chem.* vol. 272 (50), pp. 31475-31481, 1997). Se han producido ratones "knock-out" específicos de hígado y estos animales presentan una hipoglucemia moderada cuando se alimentan durante 48 h, excluyendo el riesgo de hipoglucemia severa (Opherk y col., *Mol. Endocrinol.* vol. 18 (6), pp. 1346-1353, 2004). Se sabe también que la mifepristona estimula el eje formado por el hipotálamo, la glándula pituitaria y la glándula adrenal (HPA) mediante la activación del mecanismo de realimentación, que conduce a un aumento de los corticosteroides que circulan en la sangre (Gaillard y col., *Pro. Natl. Acad. Sci.* vol. 81, pp. 3879-3882, 1984). La mifepristona induce además algunos síntomas de insuficiencia adrenal después de un tratamiento de largo duración (hasta 1 año, ver la revisión de Sitruk-Ware y col., *Contraception* vol. 68, pp. 409-420, 2003).

Para los moduladores de los GR que se vayan a utilizar en indicaciones tales como la diabetes, la dislipidemia, la obesidad, la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares es necesario limitar el riesgo de activar o de inhibir el eje HPA. Pueden aplicarse diversas estrategias para lograr este objetivo, por ejemplo tener un fármaco de selectividad hepática entre moderada y alta o conseguir un fármaco que no penetre en el cerebro. La selectividad hepática puede lograrse introduciendo en la molécula vectores cuya diana es el hígado o limitando el volumen de distribución de la sustancia en el organismo. Al revés, para los moduladores de los GR que tengan que emplearse en indicaciones del tipo desequilibrio suprarrenal/HPA, insomnio o depresión será necesario obtener un fármaco que tengan una selectividad cerebral entre moderada y alta.

Es, pues, objeto de la presente invención proporcionar moduladores potentes y muy selectivos de los receptores de glucocorticoides (GR), con preferencia antagonistas de GR, con selectividades de varios tejidos. Tales moduladores de GR son útiles como sustancias terapéuticamente activas, en especial para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con la modulación de los receptores de glucocorticoides.

5 La WO 03/082787 describe compuestos o un tautómero, profármaco, solvato, o sus sales, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y métodos para modular la función receptora de glucocorticoides y métodos de tratar estados de enfermedad o condiciones mediadas por la función receptora de glucocorticoides o caracterizadas por procesos inflamatorios, alérgicos, o proliferativos en un paciente que utilice estos compuestos.

10 En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificada, de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, con mayor preferencia de uno a diez átomos de carbono.

15 El término "alquilo inferior" o "alquilo C₁₋₇", solo o en combinación, significa un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, con preferencia un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y con preferencia especial un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo C₁₋₇ de cadena lineal o ramificada son el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, los isómeros del pentilo, los isómeros del hexilo y los isómeros del heptilo, con
20 preferencia el metilo y el etilo y con preferencia especial el metilo.

El término "alqueno inferior" o "alqueno C₂₋₇" significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene un enlace olefínico y de 1 a 7, con preferencia de 1 a 6 y con preferencia especial de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alqueno son el etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo e isobutenilo. Un ejemplo preferido es el 2-propenilo.

El término "cicloalquilo" o "cicloalquilo C₃₋₇" indica un resto carbocíclico saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Son especialmente preferidos el
30 ciclobutilo y el ciclopentilo.

El término "cicloalquilalquilo inferior" o "(cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇" indica un resto alquilo inferior, ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por cicloalquilo. Un ejemplo preferido es el ciclopropilmetilo.

35 El término "alcoxi inferior" o "alcoxi C₁₋₇" indica un resto R'-O-, en el que R' es alquilo inferior y el término "alquilo inferior" tiene el significado definido anteriormente. Los ejemplos de restos alcoxi inferior son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi, con preferencia metoxi y etoxi y con preferencia especial el etoxi.

40 El término "alcoxialcoxi inferior" o "(alcoxi C₁₋₇)-alcoxi C₁₋₇" indica restos alcoxi inferior, ya definido antes, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alcoxi inferior se ha reemplazado por otro resto alcoxi. Se incluyen también los grupos en los que el segundo resto alcoxi está sustituido por otro resto alcoxi. Entre los restos alcoxi-alcoxi inferior preferidos están el 1-metoximetoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi y 2-(2-metoxietoxi)-etoxi.

45 El término "hidroxialquilo inferior" o "hidroxi-alquilo C₁₋₇" indica restos alquilo inferior ya definidos antes, en los que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un resto hidroxilo. Entre los restos hidroxialquilo inferior preferidos están el hidroximetilo y el hidroxietilo.

50 El término "hidroxialcoxi inferior" o "hidroxi-alcoxi C₁₋₇" indica un resto alcoxi inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Un resto hidroxialcoxi inferior preferido es el 2-hidroxietoxi.

55 El término "aminoalcoxi inferior" o "amino-alcoxi C₁₋₇" indica un resto alcoxi inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo amino. Un resto aminoalcoxi inferior preferido es el 2-aminoetoxi.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo, siendo preferidos el flúor, el cloro y el bromo.

60 El término "halógeno-alquilo inferior" o "halógeno-alquilo C₁₋₇" significa un resto alquilo inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de sus átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un átomo de halógeno, con preferencia por flúor o cloro, con preferencia especial por flúor. Entre los restos alquilo inferior halogenados preferidos están el trifluorometilo, difluorometilo, trifluoretilo, 2,2-difluoretilo, fluorometilo y clorometilo, siendo especialmente preferidos el trifluorometilo y el 2,2-difluoretilo.

65 El término "halógeno-alcoxi inferior" o "halógeno-alcoxi C₁₋₇" indica un resto alcoxi inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un átomo de halógeno, con preferencia

por flúor o cloro, con preferencia especial por flúor. Entre los restos alcoxi inferior halogenados preferidos están el trifluormetoxi, difluormetoxi, fluormetoxi y clorometoxi, siendo especialmente preferido el trifluormetoxi.

5 El término “(alcoxi inferior)-carbonilo” o “(alcoxi C₁₋₇)-carbonilo” indica un resto –CO-OR’, en el que R’ es alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado definido previamente. Los restos (alcoxi inferior)-carbonilo preferidos son el metoxicarbonilo y el etoxicarbonilo.

10 El término “(alcoxi inferior)-carbonil-alquilo” o “(alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇” indica un resto alquilo inferior ya definido antes, en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un resto (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo. Un resto (alcoxi inferior)-carbonil-alquilo preferido es el -CH₂-COOCH₃.

El término “(alcoxi inferior)-carbonil-alcoxi” o “(alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇” indica un resto alcoxi inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un resto (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo. Un resto (alcoxi inferior)-carbonil-alcoxi preferido es el t-butoxicarbonilmetoxi (-O-CH₂-COO-C(CH₃)₃).

15 El término “(alcoxi inferior)-carbonilaminoalcoxi” o “(alcoxi C₁₋₇)-carbonilamino-alcoxi C₁₋₇” indica un resto alcoxi ya definido antes, en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un resto (alcoxi C₁₋₇)-carbonilamino. Un resto (alcoxi inferior)-carbonilaminoalcoxi es el -O-CH₂-CH₂-NH-COO-C(CH₃)₃.

20 El término “carboxilo” significa un resto –COOH.

El término “carboxilalquilo inferior” o “carboxil-alquilo C₁₋₇” indica un resto alquilo inferior, ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un resto carboxilo. Entre los restos carboxil-alquilo inferior preferidos están el carboxilmetilo (-CH₂-COOH) y el carboxiletilo (-CH₂-CH₂-COOH), siendo especialmente preferido el carboxilmetilo.

25 El término “carboxil-alcoxi inferior” o “carboxil-alcoxi C₁₋₇” indica un resto alcoxi inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un resto carboxilo. Un resto carboxil-alcoxi inferior preferido es el carboxilmetoxi (-O-CH₂-COOH).

30 El término “aminocarbonilo” significa un resto -O-CH₂-CO-NH₂.

El término “aminocarbonilalcoxi” o “aminocarbonil-alcoxi C₁₋₇” significa un resto alcoxi inferior ya definido antes, en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por aminocarbonilo. Un resto aminocarbonilalcoxi preferido es el resto -O-CH₂-CO-NH₂.

35 El término “carboxilalquilaminocarbonil inferior” o “carboxil-(alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo” indica un grupo -C(O)-NH-R^x, en el que R^x es carboxil-alquilo C₁₋₇, ya definido antes.

40 El término “di(alquil C₁₋₇)-amino” significa un resto -NR’R”, en el que R’ y R” son alquilo inferior ya definido antes.

El término “di(alquenil C₁₋₇)-amino” significa un resto –NR’R”, en el que R’ y R” son restos alquenilo inferior, ya definido antes. Un resto dialquenilamino preferido es el dialilamino.

45 El término “(alquil C₁₋₇)-sulfonilo” significa un resto -S(O)₂-R, en el que R es alquilo inferior, ya definido antes.

El término “(alquil C₁₋₇)-sulfonilamino” significa un resto –NH-S(O)₂-R, en el que R es alquilo inferior ya definido antes.

50 El término “halógeno-(alquil C₁₋₇)-sulfonilo” significa un resto –O-S(O)₂-R”, en el que R” es halógeno-alquilo inferior, ya definido antes. Un halógeno-alquilsulfonilo preferido es el trifluormetanosulfonilo.

El término “feniloxi” significa un resto -O-fenilo.

55 El término “fenilalquilo inferior” o “fenil-alquilo C₁₋₇” indica un resto alquilo ya definido antes, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un resto fenilo. El resto fenilo puede estar a su vez sustituido. Los restos fenilalquilo inferior preferidos son el bencilo y el fenetilo.

60 El término “fenilalcoxi inferior” o “fenil-alcoxi C₁₋₇” significa un resto alcoxi inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un resto fenilo. El resto fenilo puede estar, a su vez, sustituidos. Un resto fenilalcoxi inferior preferido es el benciloxi.

65 El término “heteroarilo” significa un general un resto aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno y puede tener además uno o dos átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, por ejemplo el piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo y tienilo. El término “heteroarilo” significa además un resto bicíclico aromático o un resto parcialmente insaturado que contiene dos anillos de 5 ó 6 eslabones, en el que uno o ambos anillos

5 pueden contener uno, dos o tres átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, por ejemplo el 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazinilo, 4-oxo-4H-quinolizino, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2-oxo-1,2-dihidro-quinolinilo y 1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]tiadiazolilo. Los restos heteroarilo preferidos son el piridilo, el piridazinilo, el pirimidinilo y el pirazinilo.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” indica aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres o de los ácidos libres, y no son molestas en sentido biológico ni en ningún otro sentido.

10 Las sales se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo con el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y similares, o con ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido glicólico, el ácido pirúvico, el ácido oxálico, el ácido málico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido cinámico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico, la N-acetilcisteína y similares. Estas sales pueden obtenerse además por adición de una base inorgánica o una base orgánica a un ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a: las sales de sodio, de potasio, de litio, de amonio, de calcio, de magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a: sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo la isopropilamina, la trimetilamina, la dietilamina, la trietilamina, la tripropilamina, la etanolamina, la lisina, la arginina, la N-etil-piperidina, las resinas de poliimina y similares. Los compuestos de la fórmula I pueden estar presentes también en forma de zwitteriones. Son sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los compuestos de la fórmula I los clorhidratos.

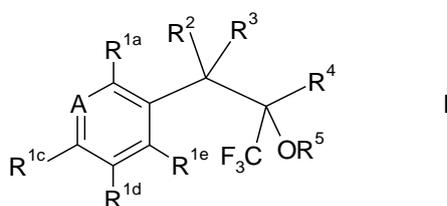
25 Los compuestos de la fórmula I pueden estar también solvatados, p.ej. hidratados. La solvatación puede tener lugar en el curso del proceso de obtención o bien p.ej. como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhidro de la fórmula I o II (hidratación). El término “sales farmacéuticamente aceptables” incluye también a los solvatos fisiológicamente aceptables.

30 “Isómeros” son compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas, pero que difieren en la naturaleza o en la secuencia de unión de sus átomos o en el ordenamiento de sus átomos en el espacio. Los isómeros que se diferencian por el ordenamiento de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan “diastereoisómeros” y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superimponibles se denominan “enantiómeros” o algunas veces isómeros ópticos.

35 El término “una cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto significa una cantidad de compuesto que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad o prolongar la supervivencia de un sujeto tratado. La determinación de la cantidad terapéuticamente eficaz es incumbencia de los expertos en la materia. La cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención puede variar dentro de amplios límites y puede determinarse de una manera de por sí conocida. Tal dosis puede ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular, incluido el compuesto o compuestos específicos que se van a administrar, la vía de administración, el estado patológico a tratar así como el estado general de salud del paciente tratado. En general, en el caso de la administración oral o parenteral a adultos humanos que pesan aproximadamente 70 kg podría ser adecuada una dosis diaria de 0,1 mg a 5 g, con preferencia de 0,1 mg a 1 g, con mayor preferencia de 0,5 mg a 500 mg y con preferencia muy especial de 1 mg a 300 mg, aunque el límite superior puede rebasarse si se considera indicado. La dosis diaria puede administrarse en forma de dosis única o bien dividirse en varias subdosis o para la administración parenteral puede tomarse en forma de infusión continua.

50 El término “vehículo farmacéuticamente aceptable” incluye a todos y cada uno de los materiales compatibles con la administración farmacéutica e incluyen a los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y otros materiales y compuestos compatibles con la administración farmacéutica. Excepto en el caso que el medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla la utilización de los mismos en las composiciones de la invención. Pueden incorporarse también a las composiciones otros compuestos activos complementarios.

55 La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general



en la que

A es C-R^{1b} o N;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por

5 hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, halógeno-(alquil C₁₋₇)-sulfonilo, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-alcoxi C₁₋₇, hidroxilo-alcoxi C₁₋₇, amino-alcoxi C₁₋₇, ciano, carboxilo, carboxilo-alquilo C₁₋₇, carboxilo-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-amino-alcoxi C₁₋₇, (alquil C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₇, di(alquil C₁₋₇)-amino, di(alqueno C₂₋₇)-amino, (alquil C₁₋₇)-sulfonil-amino, carboxilo-(alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo,

10 fenilo, dicho fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxilo-alquilo C₁₋₇, carboxilo-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo, y, además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇;

15 fenilo, cuyo anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇; carboxilo, carboxilo-alquilo C₁₋₇, carboxilo-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo,

20 heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, piridazino, pirimidino y pirazino, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxilo-alquilo C₁₋₇, carboxilo-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo;

25 heteroarilo, cuyo heteroarilo se elige entre el grupo formado por piridilo, piridazino, pirimidino y pirazino, y está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇; carboxilo, carboxilo-alquilo C₁₋₇, carboxilo-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo,

30 fenil-alcoxi C₁₋₇, cuyo anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxilo-alquilo C₁₋₇, carboxilo-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇; y

35 heterociclilo o heterociclicarbonilo, cuyo heterociclilo se elige entre el grupo formado por pirrolidina, piperidina y azepina y está sustituido por carboxilo, carboxilo-alquilo C₁₋₇, carboxilo-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇;

40 R² se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇, carboxilo-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, triazolil-alquilo C₁₋₇ y fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres átomos de halógeno;

45 R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

o R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₅;

R⁴ es un anillo heteroarilo elegido entre el grupo formado por

50 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b]-[1,4]oxazinilo, 4-oxo-4H-quinolizino, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2-oxo-1,2-dihidro-quinolinilo y 1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]tiadiazolilo,

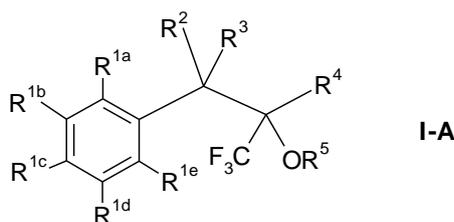
dicho anillo heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇ y halógeno, o

55 R⁴ es fenilo sustituido por ciano y, además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇; y

R⁵ es hidrógeno o metilo;

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

60 Los compuestos preferidos de la fórmula I de la invención son aquellos, en los que A es C-R^{1b}, es decir, los compuestos que tienen la fórmula I-A



en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados definidos anteriormente.

Son preferidos además los compuestos de la fórmula I según la invención, en los que uno de R^{1c} y R^{1d} se elige entre el grupo formado por:

fenilo, dicho fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo, y, además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇;

feniloxi, cuyo anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇; carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo,

heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo;

heteroariloxi, cuyo heteroarilo se elige entre el grupo formado por piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, y está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇; carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo,

fenil-alcoxi C₁₋₇, cuyo anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇; y

heterociclilo o heterociclicarbonilo, cuyo heterociclilo se elige entre el grupo formado por pirrolidina, piperidina y azepina y está sustituido por carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇.

Dentro de este grupo son más preferidos los compuestos de la fórmula I, en los que uno de R^{1c} y R^{1d} se elige entre el grupo formado por:

fenilo, dicho fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo, y, además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇;

feniloxi, cuyo anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇; carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo, y

fenil-alcoxi C₁₋₇, cuyo anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇.

Son especialmente preferidos por ejemplo los compuestos de la fórmula I, en los que uno de R^{1c} y R^{1d} es fenilo, dicho fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, y, además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇, con mayor preferencia elegidos entre halógeno y alcoxi C₁₋₇.

Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en los que uno de R^{1c} y R^{1d} es fenilo, cuyo anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo.

5 Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en los que uno de R^{1c} y R^{1d} es fenil-alcoxi C₁₋₇, cuyo anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo.

10 Son preferidos además los compuestos de la fórmula I según la presente invención, en los que uno de R^{1c} y R^{1d} se elige entre el grupo formado por:

15 heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo;

20 heteroariloxi, cuyo heteroarilo se elige entre el grupo formado por piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, y está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇; carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo, y

25 heterociclilo o heterociclicarbonilo, cuyo heterociclilo se elige entre el grupo formado por pirrolidina, piperidina y azepina y está sustituido por carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇.

30 Son especialmente preferidos por ejemplo los compuestos de la fórmula I, en los que uno de R^{1c} y R^{1d} es heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, dicho heteroarilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo, y, además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇. Con preferencia especial, uno de R^{1c} y R^{1d} es heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, dicho heteroarilo está sustituido por carboxilo o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, y, además,

35 opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre halógeno y halógeno-alquilo C₁₋₇.
 40 Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en los que uno de R^{1c} y R^{1d} es heteroariloxi, cuyo heteroarilo se elige entre el grupo formado por piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, y está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y carboxilo.

45 Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en los que uno de R^{1c} y R^{1d} es heterociclilo o heterociclicarbonilo, cuyo heterociclilo se elige entre el grupo formado por pirrolidina, piperidina y azepina y está sustituido por carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇. El heterociclilo preferido es la piperidina, sustituida por carboxil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo o (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇.

50 Son preferidos además los compuestos de la fórmula I según la presente invención, en los que uno de R^{1c} y R^{1d} se elige entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y carboxil-(alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo.

55 Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en los que R^{1a} es halógeno o halógeno-alquilo C₁₋₇, con mayor preferencia R^{1a} es halógeno, con preferencia especial es cloro.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I según la invención, en los que tres de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} son hidrógeno.

Son preferidos además los compuestos de la fórmula I según la presente invención, en los que R² es alquilo C₁₋₇. Con preferencia especial, R² es metilo.

60 Son preferidos los compuestos de la fórmula I según la presente invención, en los que R³ es hidrógeno. Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en los que R² es metilo y R³ es hidrógeno.

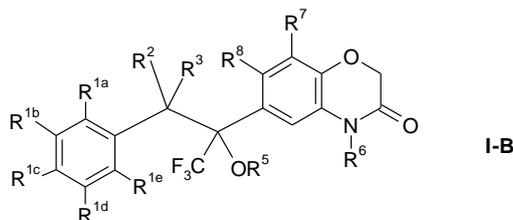
Son preferidos además los compuestos de la fórmula I según la presente invención, en los que R⁴ es un anillo heteroarilo elegido entre el grupo formado por:

65 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b]-[1,4]oxazinilo, 4-oxo-4H-quinolizino, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazolilo, ben-

zo-[1,3]dioxolilo, 2-oxo-1,2-dihidro-quinolinilo y 1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]tiadiazolilo, dicho anillo heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇ y halógeno.

5 Dentro de este grupo son preferidos los compuestos de la fórmula I según la invención, en los que R⁴ es un anillo heteroarilo elegido entre 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazinilo y 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, dicho anillo heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇ y halógeno.

10 Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I según la invención que tienen la fórmula



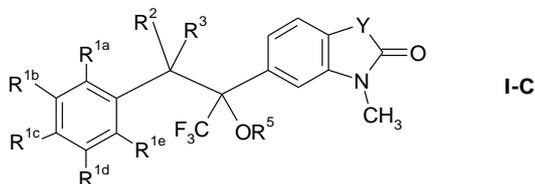
en la que de R^{1a} a R^{1e}, R², R³ y R⁵ tienen los significados definidos anteriormente, R⁶ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y alqueno C₂₋₇, y

15 R⁷ y R⁸ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno o halógeno, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I según la invención, en los que R⁴ es un anillo heteroarilo elegido entre 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazolilo y 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazolilo, dicho anillo heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇ y halógeno.

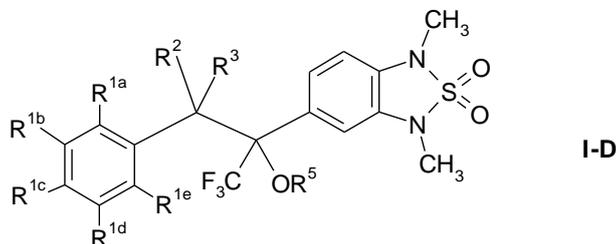
20

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I según la invención que tienen la fórmula



25 en la que de R^{1a} a R^{1e}, R², R³ y R⁵ tienen los significados definidos anteriormente e Y es N(CH₃) u O, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

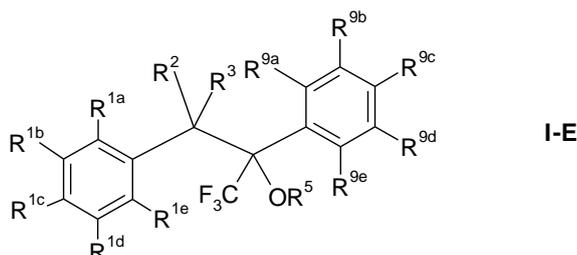
Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en los que R⁴ es 1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]tiadiazolilo, es decir, los compuestos que tienen la fórmula



30 en la que de R^{1a} a R^{1e}, R², R³ y R⁵ tienen los significados definidos anteriormente, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Son preferidos además los compuestos de la fórmula I según la presente invención en la que R⁴ es fenilo sustituido por ciano y, además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I según la invención que tienen la fórmula



en la que de R^{1a} a R^{1e}, R², R³ y R⁵ tienen los significados definidos anteriormente, uno de R^{9c} o R^{9d} es ciano y los demás de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} y R^{9e} se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇,
 5 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en los que R⁴ se elige entre el grupo formado por 4-ciano-3,5-dimetilfenilo, 4-cianofenilo y 3-cianofenilo.

10 Son preferidos además los compuestos de la fórmula I según la invención, en los que R⁵ es hidrógeno.

Los siguientes son compuestos preferidos de la fórmula I de la presente invención:

- 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi-metil}-benzoato de etilo,
 15 ácido 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoximetil}-benzoico,
 {4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-acetato de etilo,
 20 ácido {4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-acético,
 3-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de etilo,
 ácido 3-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
 25 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo,
 ácido 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
 30 2-cloro-4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo,
 ácido 2-cloro-4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
 35 ácido (3-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-fenil)-acético,
 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo,
 ácido 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
 40 ácido 2-cloro-5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzoico,
 45 ácido 4'-cloro-3'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 4'-cloro-3'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico,
 (1-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-benzoil)-piperidin-4-il)-acetato de metilo,
 50 ácido (1-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-benzoil)-piperidin-4-il)-acético,
 ácido 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-benzoilamino}-butírico,
 55 ácido 3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,

- ácido 3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico,
- ácido 3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-2-carboxílico,
- 5 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
- ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
- 10 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico o enantiómero (1R, 2R),
- ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico o enantiómero (1S, 2S),
- ácido 3-{3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-il}-propiónico,
- 15 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
- ácido 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
- 20 ácido 3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico,
- 3'-cloro-2-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
- ácido 3'-cloro-2-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
- 25 3'-cloro-3-metoxi-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
- ácido 3'-cloro-3-metoxi-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
- ácido {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-il}-acético,
- 30 ácido 3'-cloro-6-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico,
- 4,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxilato de etilo,
- 35 ácido 4,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico,
- ácido {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-il}-acético,
- 1-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenil}-piperidina-4-carboxilato de etilo,
- 40 ácido 3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-benzoico,
- ácido (4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi)-fenil)-acético,
- 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-(8-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
- 45 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-(8-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxílico,
- {3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-(8-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-iloxi}-acetato de etilo,
- 50 ácido {3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-(8-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-iloxi}-acético,
- 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-oxo-4H-quinolizin-1-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
- ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-oxo-4H-quinolizin-1-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
- 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
- 55 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
- 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
- 60 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
- ácido 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
- ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
- 65

- ácido 2-cloro-5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
 5 ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 3-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
 10 ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotínico,
 ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 ácido 3,3'-dicloro-4'-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 15 ácido 3'-cloro-4'-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 4,3'-dicloro-4'-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-carboxílico,
 20 ácido 3'-cloro-4'-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bifenil-3-carboxílico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotínico,
 ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 25 4'-[2-(4-alil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3'-cloro-3-fluor-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 30 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bifenil-3-carboxílico,
 35 ácido {3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-iloxi}-acético,
 ácido 3,3'-dicloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 40 ácido 3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-carboxílico,
 ácido 4,3'-dicloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-carboxílico,
 45 ácido 3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-metoxi-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 2,3'-dicloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 50 ácido {3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-il}-acético,
 ácido {3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-il}-acético,
 ácido 5-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenil}-piridina-2-carboxílico,
 55 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona,
 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzoico,
 ácido 3-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 60 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
 ácido (4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-fenil)-acético,
 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 65

- ácido 5-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
 ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 5 ácido (4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-fenoxi)-acético,
 ácido (3-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-fenoxi)-acético,
 10 ácido 5-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-piridina-2-carboxílico,
 ácido 2-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-metoxi-benzoico,
 15 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 3-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 20 ácido 5-cloro-2-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotínico,
 25 ácido 4-[4-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil)-3-cloro-fenoxi]-2-cloro-benzoico,
 ácido 5-cloro-2-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 ácido 2-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 30 ácido 5-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-pirazina-2-carboxílico,
 ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 ácido 6-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 35 ácido 4-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 ácido 2-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-5-trifluormetil-isonicotínico,
 40 ácido 2-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-6-trifluormetil-nicotínico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-trifluormetil-piridina-2-carboxílico,
 ácido 2-cloro-3-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-isonicotínico,
 45 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-trifluormetil-nicotínico,
 50 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona,
 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 55 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico o enantiómero (1R, 2R),
 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico o enantiómero (1S, 2S),
 3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-3-carboxilato de etilo,
 60 ácido 3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico,
 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 65 ácido 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,

- 3'-cloro-2-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 ácido 3'-cloro-2-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
- 5 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil}-nicotinato de metilo,
 ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil}-nicotínico,
 {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-iloxi}-acetato de etilo,
- 10 ácido {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-iloxi}-acético,
 3'-cloro-3-metoxi-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
- 15 ácido 3'-cloro-3-metoxi-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona,
 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
- 20 ácido 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-(7-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-(7-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxílico,
- 25 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-(7-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo,
 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-(7-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
- 30 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-oxo-4-trifluormetil-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
 4-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo,
 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo,
- 35 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotinato de metilo,
 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotínico,
 6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo,
- 40 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo,
 ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 ácido 3'-cloro-4'-[2-(4-ciano-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bifenil-3-carboxílico,
 ácido 3'-cloro-4'-[2-(3-ciano-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico,
- 45 ácido 3'-cloro-4'-[2-(3-ciano-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 3'-cloro-4'-[2-(3-ciano-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bifenil-3-carboxílico,
 ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
- 50 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
- 55 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bifenil-3-carboxílico,
 ácido 3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico,
- 60 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,
- 65

- ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
 ácido 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
 5 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2,2,4-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 10 5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona,
 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona,
 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
 15 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo,
 5-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo,
 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo,
 20 ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
 ácido 3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico,
 25 ácido 3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico,
 ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 30 2-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo,
 4-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo,
 35 ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 ácido 4-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil}-nicotinato de metilo,
 40 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil}-piridina-2-carboxilato de metilo,
 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil}-piridina-2-carboxilato de etilo,
 45 ácido 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil}-piridina-2-carboxílico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil}-piridina-2-carboxílico,
 ácido 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil}-nicotínico,
 50 5-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona,
 5-[2-(4-bromo-2-trifluormetil-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona,
 5-[2-(2-cloro-4-pirimidin-5-il-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona,
 5-[2-(2-cloro-4-piridazin-4-il-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona,
 55 5-[2-[2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)-fenil]-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona,
 5-[2-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona,
 3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-3'-trifluormetil-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-piridazina-3-carboxilato de metilo,
 60 ácido 3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-3'-tri-fluormetil-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-piridazina-3-carboxílico,
 2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-pirimidina-5-carboxilato de metilo,
 65

- ácido 2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-pirimidina-5-carboxílico,
6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo,
- 5 ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,
2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-metil-propionato de etilo,
ácido 2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-metil-propiónico,
- 10 2-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo,
ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,
- 15 4-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo,
ácido 4-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,
5-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo,
- 20 ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,
6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-trifluormetil-nicotinato de etilo,
- 25 ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-trifluormetil-nicotínico,
2-cloro-4-{3-cloro-4-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo o enantiómero (1S,2S),
2-cloro-4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo o enantiómero (1R,2R),
- 30 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico o enantiómero (1S, 2S),
ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico o enantiómero (1R, 2R),
- 35 ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-trifluormetil-benzoico,
5-cloro-6-{3-cloro-4-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo o enantiómero (1S,2S),
5-cloro-6-{3-cloro-4-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo o enantiómero (1R,2R),
- 40 ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico o enantiómero (1S,2S),
ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico o enantiómero (1R,2R),
- 45 2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-pirimidina-5-carboxilato de metilo,
2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-pirimidina-5-carboxilato de metilo,
5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-pirazina-2-carboxilato de metilo,
- 50 ácido 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-pirazina-2-carboxílico,
2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-2-metil-propionato de etilo,
- 55 ácido 2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-2-metil-propiónico,
{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzooxazol-5-il)-propil]-benzoilamino}-acetato de tert-butilo,
ácido {3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzooxazol-5-il)-propil]-benzoil-amino}-acético,
- 60 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos especialmente preferidos de la fórmula I de la presente invención son los siguientes:

- 65 ácido 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,

ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico o enantiómero (1S, 2S),

ácido 3,3'-dicloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxílico,

5 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico o enantiómero (1R, 2R),

ácido 3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico,

ácido 4-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,

10 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,

ácido 6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,

ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,

ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,

15 ácido 4-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,

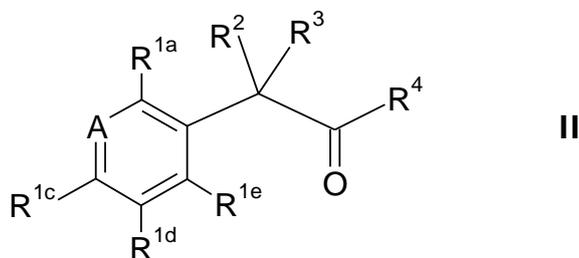
ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico o enantiómero (1R, 2R),

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

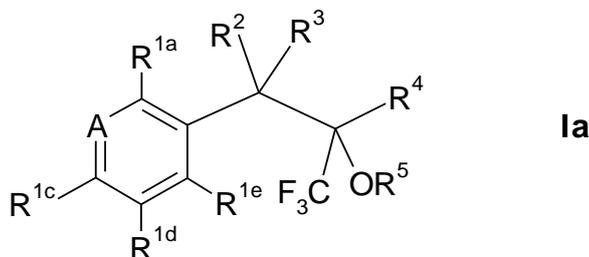
20 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I constituyen también compuestos preferidos de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, por ejemplo racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse por ejemplo por resolución de los racematos, por síntesis asimétrica o cromatografía asimétrica (cromatografía con un adsorbente o un eluyente quirales). La invención abarca todas estas formas. Los compuestos de la fórmula I en su calidad de diastereómeros ópticamente puros constituyen una forma preferida de ejecución de la invención.

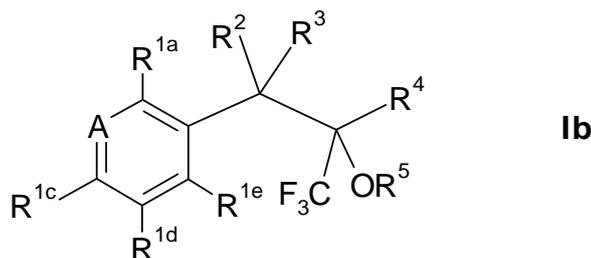
Otro aspecto de la presente invención es un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula I ya definida antes, dicho proceso consiste en: tratar un compuesto de la fórmula II



35 en la que A, de R^{1a} a R^{1e}, R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos anteriormente, con trifluorometiltrimetilsilano y un fluoruro apropiado, para obtener un compuesto de la fórmula Ia



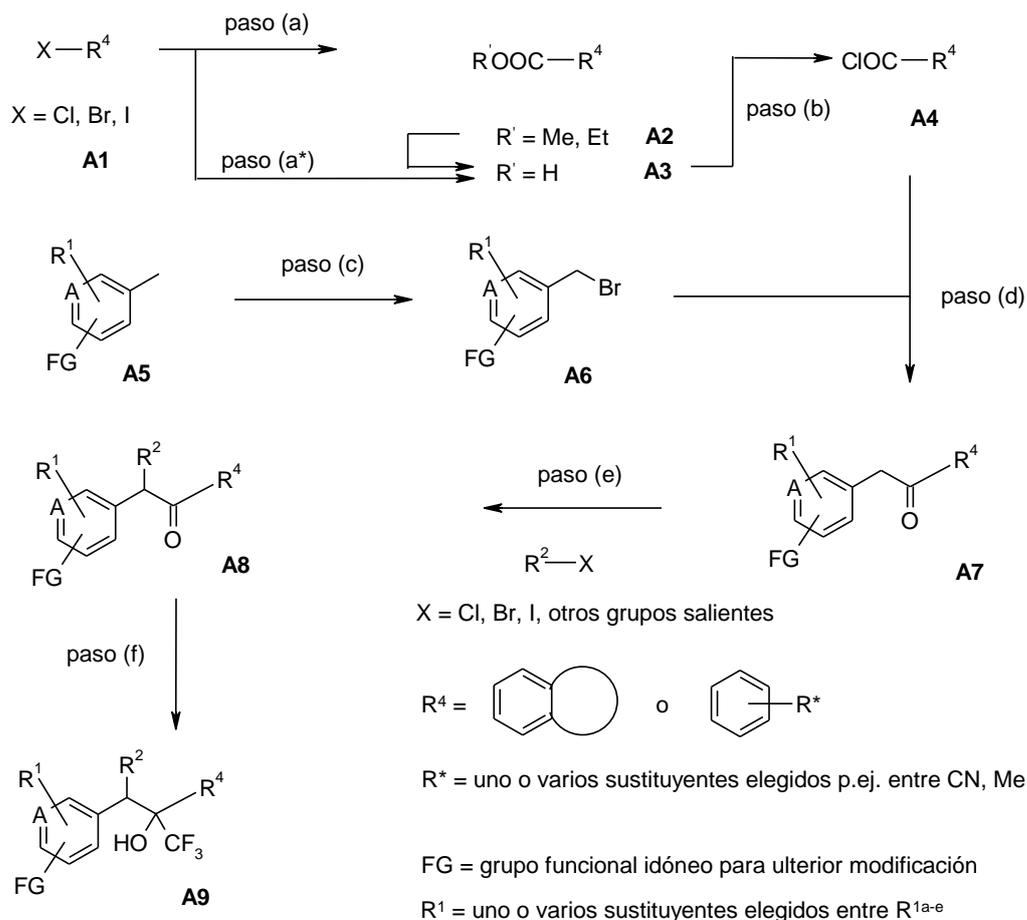
40 en la que R⁵ es hidrógeno, y, si se desea, alquilar el compuesto de la fórmula Ia con yoduro de metilo en presencia de una base del tipo NaH para obtener un compuesto de la fórmula Ib



en la que R⁵ es metilo, y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable.

- 5 Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos que se describen a continuación, por los métodos descritos en los ejemplos o por métodos similares. Los expertos en química orgánica ya conocen las condiciones apropiadas para cada uno de los pasos de reacción. Los métodos generales de síntesis de los compuestos de la fórmula general I se describen en la sección siguiente. Tendrán que aplicarse diferentes métodos de síntesis con el fin de generar los distintos subgrupos de compuestos de la fórmula I descritos en esta solicitud de patente. En el esquema 1 se describe el primer método de obtención posible con una reacción de Negishi como pasos clave de la síntesis para obtener el compuesto intermedio clave de la fórmula A9, que permite la posterior síntesis de los compuestos de la fórmula general I. Nótese que R¹ es uno o varios grupos tomados entre R^{1a-c} ya definidos previamente, que pueden estar presentes o ausentes. El FG es un grupo funcional tomado entre R^{1a-c} ya definidos previamente, que puede modificarse para conseguir la ulterior funcionalización y R², R³, R⁴ y R⁵ son grupos ya definidos previamente. Otros grupos R, por ejemplo el R', R'', R* y R⁶⁻¹⁰ se definen en los esquemas que siguen o pueden elegirse por ejemplo entre los grupos de sustituyentes periféricos ya definidos previamente.
- 15

Esquema 1



- 20 Los materiales de partida para este método de síntesis son por ejemplo heterociclos fusionados de la fórmula A1, tales como los benzoimidazolonas, benzooxazolonas y benzooxazinonas o similares, provistos de grupos funcionales apropiados, por ejemplo halógenos (cloro, bromo, yodo) en las posiciones apropiadas. Los materiales de partida de la fórmula A1 son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse con arreglo a procedimientos ya

conocidos, descritos en la bibliografía química. Otros compuestos intermedios claves de la síntesis son los correspondientes derivados ácido carboxílico (ácidos carboxílicos libres o los correspondientes ésteres de ácidos carboxílicos) de la fórmula A2 y A3, respectivamente. Una vez más, algunos de estos compuestos son productos comerciales; pero su obtención es también fácil p.ej. a partir de los haluros A1 por un paso de reacción estándar de carbonilación (paso (a)). Las condiciones adecuadas para el paso (a) son por ejemplo: tratamiento de A1 con monóxido de carbono en presencia de un catalizador adecuado de paladio, que se genera por adición del derivado apropiado de paladio, por ejemplo el acetato de paladio, el cloruro de paladio o similares y un ligando apropiado, por ejemplo el 1,3-bis(di-fenilfosfino)-propano (DPPP). Se conocen muchos ligandos más que son productos comerciales y pueden emplearse potencialmente para este paso de reacción. La elección del disolvente y los aditivos disolventes determinará si se forman los ésteres de la fórmula A2 o los ácidos libres de la fórmula A3. Por ejemplo, el uso del DMSO como disolvente base y del metanol o etanol como aditivo permitirá obtener los correspondientes ésteres de ácidos carboxílicos de la fórmula A2 (paso (a)), mientras que el uso del DMSO y de agua como aditivo conducirá directamente a los ácidos carboxílicos libres de la fórmula A3 (paso (a*)). Como alternativa, los ácidos carboxílicos de la fórmula A3 pueden obtenerse fácilmente a partir de los ésteres de la fórmula A2 ya sea por saponificación con una base del tipo NaOH, KOH o similares, ya sea por tratamiento con ácidos inorgánicos acuosos fuertes del tipo HCl, HBr o H₂SO₄ o similares, a diversas temperaturas.

Un primer requisito previo para el paso de condensación de tipo Negishi (paso (d)) es la formación de un cloruro de ácido apropiado de la fórmula A4. Los cloruros de ácido pueden obtenerse por métodos estándar, por ejemplo por tratamiento de un ácido carboxílico libre A3 con cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de DMF o por tratamiento con SOCl₂ (paso (b)). El cloruro de ácido A4 puede obtenerse "in situ" o puede aislarse.

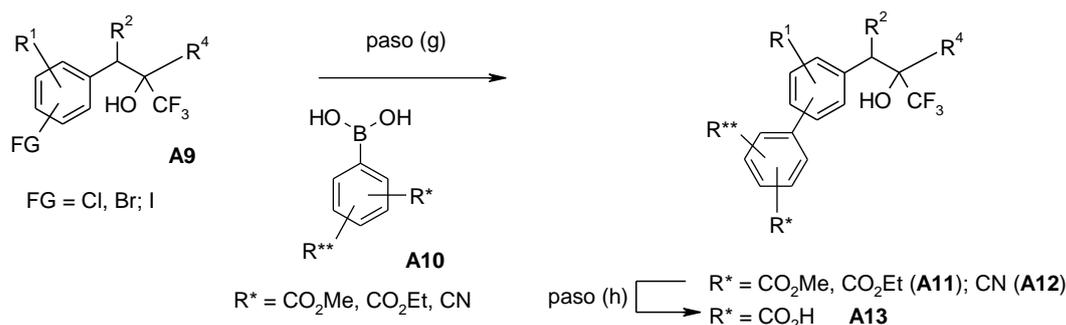
Otro requisito previo para la condensación de Negishi es la disponibilidad de un haluro de bencilo apropiado de la fórmula A6, por ejemplo un bromuro de bencilo. Los bromuros de bencilo de la fórmula A6 son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse fácilmente a partir de derivados apropiados de tolueno de la fórmula A5 por tratamiento p.ej. con N-bromosuccinimida, que es el reactivo más generalizado para efectuar una bromación (paso (c)). Son también posibles otros métodos para la síntesis del compuesto A6, por ejemplo el tratamiento de un alcohol bencílico apropiado con HBr, pero no se representan en el esquema 1.

Para la condensación de Negishi propiamente dicha, se trata un cloruro de ácido apropiado A4 con cinc en polvo y un catalizador de paladio apropiado, por ejemplo el tetrakis-(trifenilfosfina)paladio(0), y después con el componente bromuro de bencilo A6, formándose una cetona de la fórmula A7 como principal producto de la condensación. Una vez más, en este tipo de reacción pueden emplearse potencialmente otros sistemas ya conocidos de catalizador, pudiendo las condiciones variarse dentro de amplios márgenes, por ejemplo las temperaturas y disolventes.

Otras transformaciones de la cetona A7 para las síntesis de los antagonistas de GRA de la fórmula I incluyen la alquilación de A7 con un haluro de alquilo apropiado R²-X (X = Cl, Br, I) en presencia de una base adecuada, por ejemplo LDA, tert-BuOK, NaH, LiHMDS o similares, a temperaturas comprendidas entre -78 y 100°C, en un disolvente apropiado, por ejemplo DMF, THF, DCM o similares, formándose compuestos intermedios alquil-cetona de la fórmula A8 (paso (e)). Después se convierten las cetonas A8 en los trifluormetil-alcoholes clave A9 por tratamiento con el reactivo de Ruppert y una fuente apropiada de fluoruros, por ejemplo el fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de tetrametilamonio o similares, en un disolvente apropiado por ejemplo DCM, THF, éter o similares, a temperaturas adecuadas, comprendidas entre -50°C y 50°C (paso (f)).

Los compuestos intermedios clave de la fórmula A9 despliegan normalmente altas actividades en el ensayo del GR, sin embargo, por lo general se requieren otras modificaciones ulteriores para introducir propiedades adicionales importantes, por ejemplo la selectividad para el tejido hepático. Puede recurrirse a varios métodos para obtener, por ejemplo, derivados de ácido carboxílico de la fórmula general (I).

Esquema 2

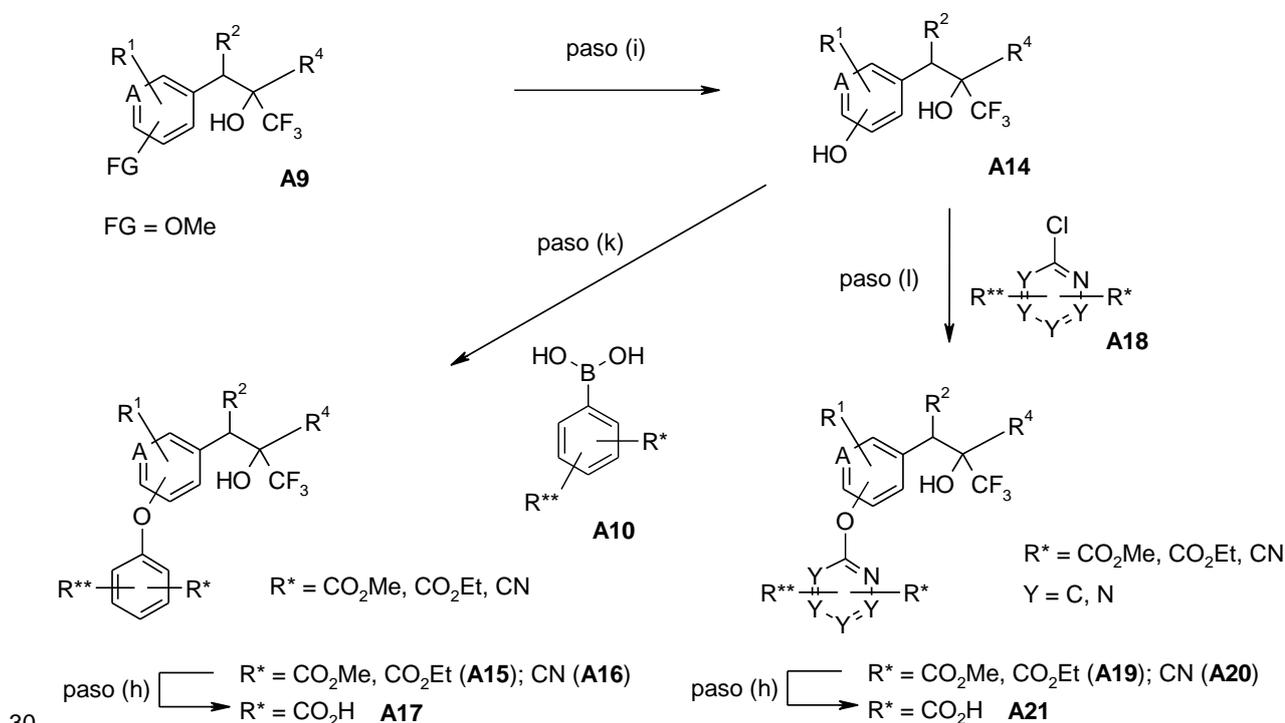


Por ejemplo, si FG del compuesto intermedio A9 es un halógeno, por ejemplo cloro o con preferencia bromo o yodo, el compuesto A9 puede seguir modificándose por una condensación catalizada con paladio con ácidos borónicos

apropiados o ésteres de ácidos borónicos que lleven un grupo funcional ácido carboxílico enmascarado A10 (normalmente en forma de los correspondientes ésteres o nitrilos, ver esquema 2), en presencia de un catalizador idóneo, obteniéndose los derivados ácido carboxílico enmascarado A11 o A12 (paso (g)). Una vez más, para esta reacción puede recurrirse potencialmente a muchos sistemas diferentes de catalizadores, sin embargo ha demostrado ser especialmente beneficioso el uso del aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II)-diclorometano. Los productos de condensación que llevan grupos éster (A11) pueden convertirse seguidamente en los derivados ácido carboxílico libre A13 ya sea por saponificación en medio básico con bases diluidas, por ejemplo LiOH, NaOH, KOH o similares, en disolventes adecuados en sistemas de disolvente (agua, alcoholes, mezclas de diversos disolventes ya mencionados y disolventes apróticos, por ejemplo THF, dioxano, DMF o similares), a temperaturas comprendidas entre -20°C y 120°C (paso (h)). Los productos de condensación que llevan nitrilos de la fórmula A12 pueden convertirse también en ácidos carboxílicos de la fórmula A13 por reacción de los correspondientes iminoéteres con soluciones alcohólicas de ácidos, por ejemplo HCl, HBr o similares, a diversas temperaturas, comprendidas con preferencia entre 0 y 100°C, y posterior hidrólisis del iminoéter para formar el éster correspondiente e hidrólisis del ésteres, del modo antes descrito. Pueden aplicarse para la hidrólisis de los nitrilos otros métodos ya conocidos en química orgánica, por ejemplo el tratamiento con KOH, NaOH acuosos o similares con o sin adición de un disolventes orgánico o de una mezcla de disolventes orgánicos, por ejemplo dioxano, MeOH, THF o similares, a diversas temperaturas, comprendidas con preferencia entre -20°C y la temperatura de reflujo del disolvente. Los ácidos carboxílicos se unen directamente al anillo aromático o bien mediante diversos engarces, por ejemplo cadenas alquilo o alcoxi. Los materiales de partida de la fórmula A10 son productos comerciales, compuestos descritos en la bibliografía química o compuestos que pueden obtenerse por métodos bien conocidos de química orgánica.

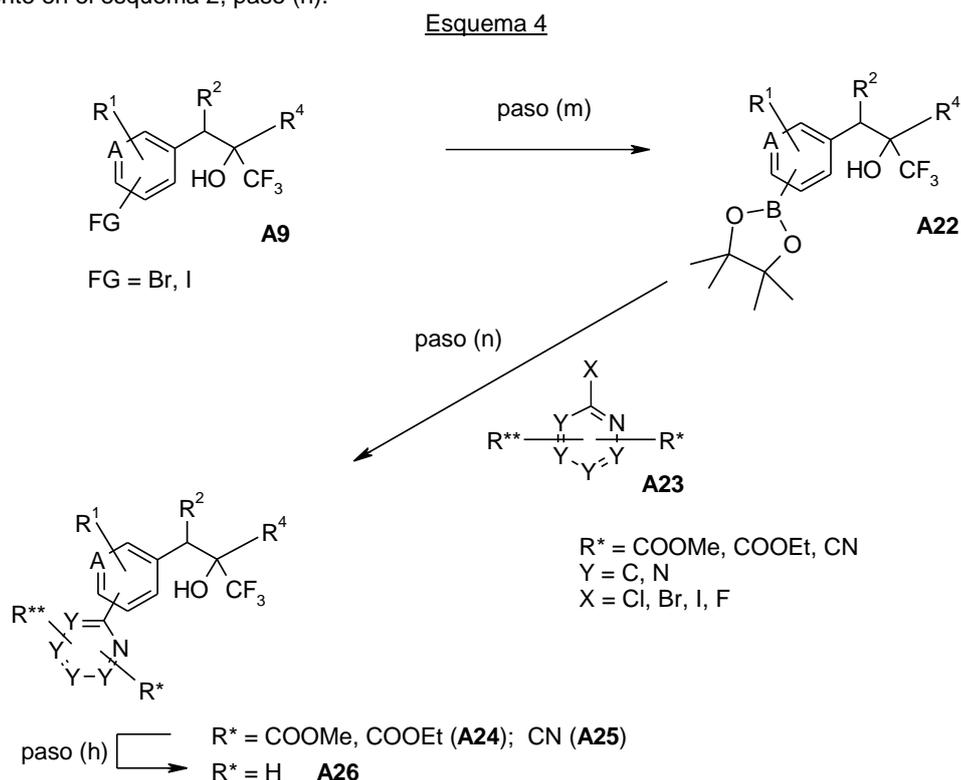
Otro método de modificación de los compuestos intermedios clave A9 puede utilizarse cuando el FG del compuesto intermedio A9 es un grupo metoxi, tal como se representa en el esquema 3. En este caso, el grupo metoxi puede convertirse fácilmente en el fenol libre A14 por tratamiento con ácidos inorgánicos fuertes, por ejemplo HBr, HCl o similares a temperaturas elevadas comprendidas entre 20 y 150°C, o, como alternativa, en condiciones muchos más suaves, empleando por ejemplo BBr₃ en disolventes apróticos, por ejemplo DCM, THF o similares, a temperaturas comprendidas entre -50°C y 50°C (paso (i)).

Esquema 3



El fenol libre A14 propiamente dicho es apropiado para varias reacciones de condensación. Por un lado puede recurrirse por ejemplo a una condensación mediada por cobre (II) con ácidos borónicos oportunamente sustituidos A10 (o los correspondientes ésteres de pinacol), en presencia de piridina, DMAP, trietilamina o similares, en disolventes apróticos, por ejemplo DCM, ACN o similares, obteniéndose difeniléteres protegidos que llevan ésteres (A15) o nitrilos (A16) (condensación de Chan-Lam, paso (k)). Una vez más, el éster A15 o el nitrilo A16, pueden convertirse respectivamente, en el ácido carboxílico libre A17 en las condiciones descritas previamente para los compuestos A11 y A12, respectivamente (ver la descripción del esquema 2, paso (h)).

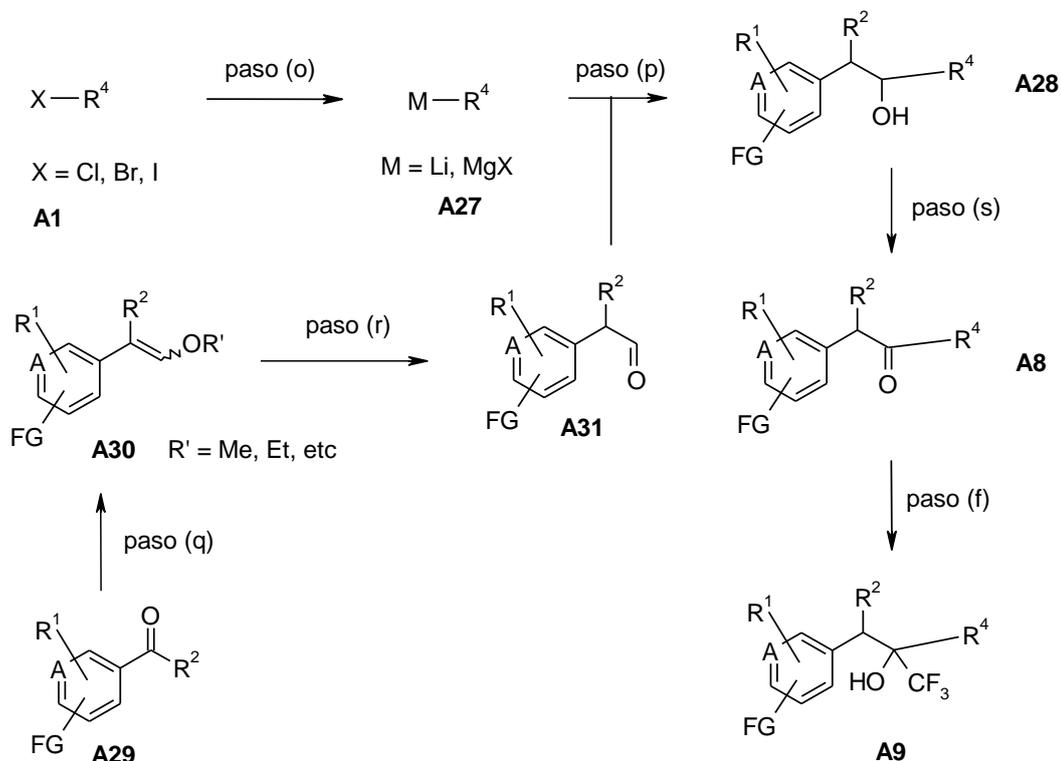
- Por otro lado, los diversos heteroarilfeniléteres A21 pueden obtenerse por dos métodos diferentes (esquema 3, paso (l)). En primer lugar puede condensarse el fenol A14 con una cloropiridina oportunamente funcionalizada A18 por tratamiento con DABCO y otra base amínica, por ejemplo trietilamina, diisopropilamina o similares, en un disolvente polar, por ejemplo DMF, obteniéndose el heteroaril-feniléter A19 y A20, respectivamente. En segundo lugar, si el A18 es un derivado cloropirazina o cloropirimidina o similares, es ventajoso aplicar otras condiciones para el paso (l). En este caso se trata simplemente el fenol A14 con una base, por ejemplo NaH, tert-BuOK o similares, en un disolvente apropiado, por ejemplo DMF, THF o similar, y después se añade el A18, obteniéndose los heteroaril-feniléteres A19 y A20, respectivamente.
- 10 De modo similar al anterior, si el producto de la condensación contiene un grupo funcional éster de ácido carboxílico (A19) o un grupo funcional nitrilo (A20), entonces podrá convertirse en el ácido carboxílico libre A21 del modo descrito anteriormente en el esquema 2, paso (h).



- 15 Otra opción más para la modificación del compuesto intermedio A9, si FG es bromo o yodo, se representa en el esquema 4. En este método se convierte el A9 en el borolano A22, por ejemplo por tratamiento con bis-(pinacolato)-diboro y un catalizador apropiado de paladio, por ejemplo el dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio o similares y acetato potásico en dioxano, DMF o similares, a temperaturas elevadas comprendidas entre 50°C y 130°C (paso (m)). Puede aislarse el borolano A22 o bien puede obtenerse "in situ". Después puede utilizarse el borolano A22 para las siguientes reacciones de condensación cruzada catalizadas con paladio, similares a las descritas en el esquema 2. Sin embargo, en este caso puede utilizarse para el paso (n) un amplio abanico de haluros de arilo y de heteroarilo A23 (que a menudo son productos comerciales). Por lo tanto, por tratamiento del borolano A22 con un haluro de arilo o de heteroarilo A23 y un catalizador apropiado de paladio, por ejemplo un aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II)-diclorometano y una base, por ejemplo Na₂CO₃, K₂CO₃ o similares, en dioxano u otros disolventes apropiados a temperaturas comprendidas entre 25°C y 100°C se podrán obtener productos de condensación provistos de los ésteres A24 o nitrilos A25. Una vez más se podrá explorar un gran número de catalizadores de paladio, para utilizarlos en el paso de reacción (n).
- 20
- 25
- 30 De modo similar al antes descrito, el compuesto A24 que contiene un grupo funcional éster de ácido carboxílico o el A25 que contiene un grupo nitrilo pueden convertirse en el ácido carboxílico libre A26 del modo descrito en el esquema 2, paso (h).

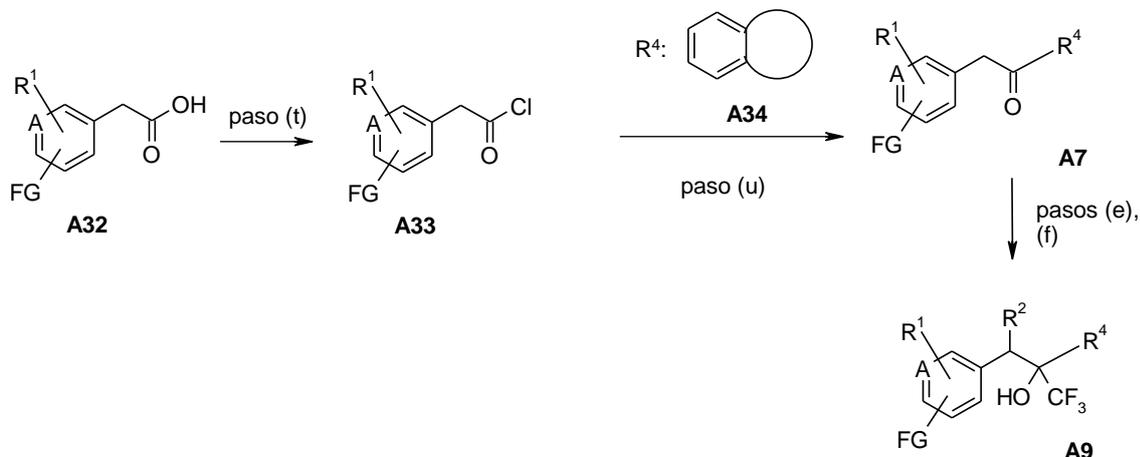
- 35 Otro posible método de síntesis de compuestos intermedios A8 y A9 consiste en una reacción de Grignard con posterior oxidación del alcohol resultante como pasos sintéticos claves, tal como se representa en el esquema 5.

Esquema 5



- Los materiales de partida idóneos para este método de síntesis son por ejemplo heterociclos de la fórmula A1, por ejemplo benzimidazonas, benzooxazonas y benzooxazinonas o similares, con grupos funcionales adecuados, por ejemplo halógenos (cloro, bromo, yodo), en las posiciones apropiadas. Los materiales de partida de la fórmula A1 son productos comerciales o compuestos que pueden obtener por métodos bien conocidos descritos en la bibliografía química. El reemplazo del átomo de halógeno Y por un metal, por ejemplo litio o magnesio, empleando reactivos tales como el n-butillitio, cloruro de isopropilmagnesio o metales elementales, por ejemplo magnesio o litio, con preferencia a temperaturas comprendidas entre $-78^{\circ}C$ y $100^{\circ}C$, en un disolvente apropiado, del tipo THF, MTBE, éter de dietilo, dioxano y similares, permite obtener los compuestos intermedios metalados A27 (paso (o)), a los que se añaden los compuestos intermedios aldehído A31 para obtener los alcoholes A28 (paso (p)). Los aldehídos de la fórmula A31 son productos comerciales, compuestos descritos en la bibliografía química o que pueden obtenerse por métodos bien conocidos de química orgánica. Una posibilidad de obtención de los aldehídos A31 consiste en convertir una cetona apropiada de la fórmula A29 mediante una reacción de Wittig, por ejemplo por tratamiento con cloruro de (metoximetil)-trifenilfosfonio y una base apropiada, por ejemplo tert-butóxido potásico, LDA, LHMDs y similares, en un disolvente apropiado, por ejemplo THF, MTBE, éter de dietilo, dioxano y similares, a una temperatura apropiada, comprendida con preferencia entre $-78^{\circ}C$ y $100^{\circ}C$, para obtener un enol-éter A30 (paso (q)). El A30 se hidroliza después por tratamiento con soluciones acuosas de ácidos, por ejemplo el HCl, HBr, H_2SO_4 o similares, a diversas temperaturas, situadas con preferencia entre $0^{\circ}C$ y $100^{\circ}C$ para generar el aldehído A31 (paso (r)). Los materiales de partida de la fórmula A29 son productos comerciales, compuestos descritos en la bibliografía química o compuestos que pueden obtener por métodos bien conocidos de química orgánica. El alcohol A28 se oxida a cetona A8 por tratamiento con un agente oxidante apropiado, por ejemplo el 4-metil-morfolina-4-óxido y perrutenato de tetrapropilamonio, peryodinato de Dess-Martin o similares, un disolvente adecuado del tipo diclorometano, acetonitrilo o similares, a diversas temperaturas, comprendidas con preferencia entre $0^{\circ}C$ y la temperatura de reflujo del disolvente (paso (s)). En la bibliografía técnica se han descritos muchos otros métodos de oxidación, que pueden aplicarse para oxidar el alcohol A28. Las cetonas A8 se convierten después en los trifluorometil-alcohol clave A9 del modo descrito en el esquema 1, paso (f).
- Otro método para la síntesis de compuestos intermedios de las fórmulas A7 y A9 consiste en una reacción de Friedel-Crafts representada en el esquema 6.

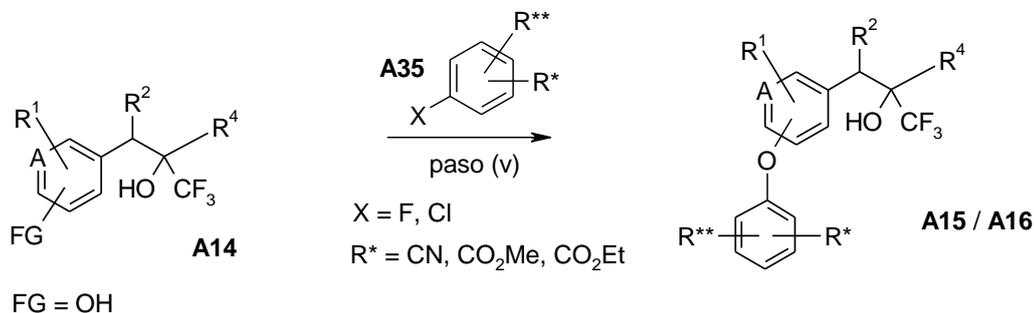
Esquema 6



Se convierte un ácido fenilacético de la fórmula A32 en el correspondiente cloruro de ácido de la fórmula A33 (paso (t)). Los cloruros de ácido pueden obtenerse por métodos estándar, por ejemplo por tratamiento de ácido carboxílico A32 con cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de DMF o por tratamiento con SOCl_2 . El cloruro de ácido A33 puede obtenerse "in situ" o puede aislarse. Por tratamiento del A33 con heterociclos fusionados apropiados de la fórmula A34, por ejemplo benzoimidazonas, benzooxazonas y benzooxazinonas o similares en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo AlCl_3 o similares, en un disolvente apropiado, por ejemplo DCM, DCE, CS_2 o similares, a diversas temperaturas, comprendidas con preferencia entre -20°C y la temperatura de reflujo del disolvente, se obtienen las cetonas de la fórmula A7, que después se convierten en los compuestos intermedios de la fórmula A9 en los pasos (e) y (f) del modo antes descrito para el esquema 1. Los materiales de partida de las fórmulas A32, A33 y A34 son productos comerciales, compuestos descritos en la bibliografía química o compuestos que pueden obtener por métodos bien conocidos de química orgánica.

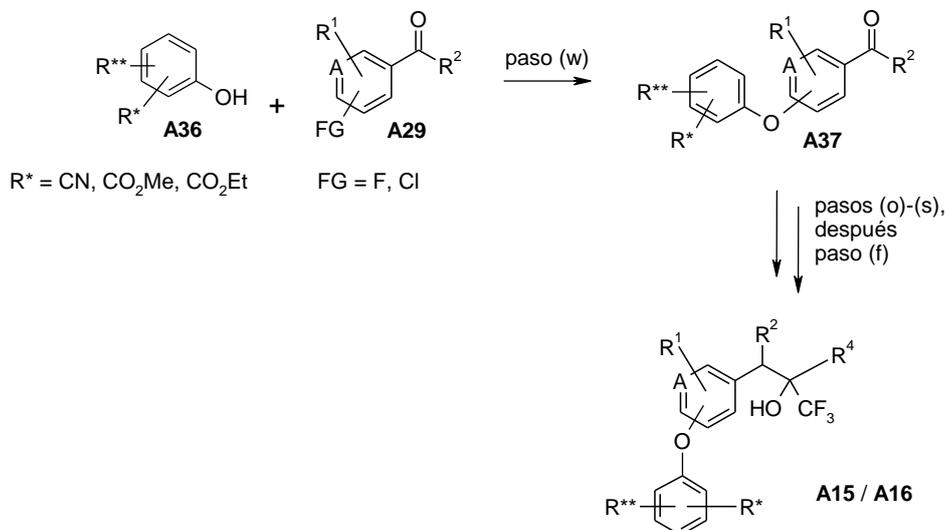
Otra posibilidad para la síntesis de los éteres de diarilo de la fórmula A15 y/o A16 (ver esquema 7) consiste en hacer reaccionar los fenoles de la fórmula A14 con un haluro de arilo apropiado, con preferencia un fluoruro de arilo, de la fórmula A35 empleando una base idónea, por ejemplo carbonato de cesio, hidruro sódico, carbonato potásico o similares, en un disolvente apropiado, por ejemplo DMF, DMSO, DMA o similares, a diversas temperaturas, comprendidas con preferencia entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente (esquema 7, paso (v)). Los ácidos carboxílicos enmascarados se unen directamente al anillo aromático o bien a través de diversos engarces, por ejemplo cadenas alquilo o alcoxi. Los materiales de partida de la fórmula A35 son productos comerciales, compuestos descritos en la bibliografía química o compuestos que pueden obtenerse por métodos bien conocidos de química orgánica. Los compuestos intermedios de las fórmulas A15 o A16 pueden seguir transformándose del modo indicado antes (ver por ejemplo el esquema 3, paso (h)).

Esquema 7



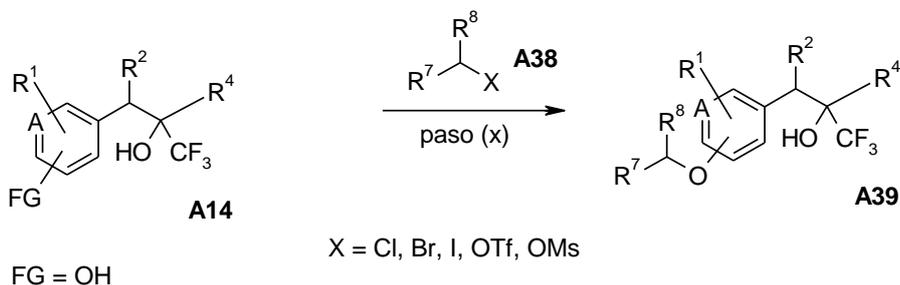
Otro método adicional para obtener éteres de diarilo de la fórmula A15/A16 es el representado en el esquema 8.

Esquema 8



- 5 Si el grupo FG del compuesto intermedio A29 es un átomo de halógeno, por ejemplo cloro o con preferencia flúor, en una posición apropiada, se podrá hacer reaccionar el A29 con un fenol de la fórmula A36 empleando una base apropiada, por ejemplo carbonato de cesio, hidruro sódico, carbonato potásico o similares, en un disolvente apropiado, por ejemplo DMF, DMSO, DMA o similares, a diversas temperaturas, comprendidas con preferencia entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente (paso (w)). Los materiales de partida de la fórmula A36 y A29 son productos comerciales, compuestos descritos en la bibliografía química o compuestos que pueden obtenerse por métodos bien conocidos de química orgánica. Los compuestos intermedios de la fórmula A37 se convierten después en los compuestos intermedios de las fórmulas A15/A16 del modo representado en el esquema 5, pasos (o) – (s) y paso (f). Los compuestos intermedios de las fórmulas A15/A16 pueden seguir transformándose del modo antes descrito (ver esquema 3, paso (h)).
- 10
- 15 Otra posibilidad de modificar los fenoles de la fórmula A14 se describe en el esquema 9: el fenol A14 puede tratarse con una base, por ejemplo hidruro sódico, tert-butilato potásico, carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato de plata o similares, y después tratarse con un agente alquilante A38 en disolventes apropiados, por ejemplo THF, DMF o similares, a diversas temperaturas, formándose los compuestos alquilados de la fórmula A39. Después pueden convertirse los éteres A39 que llevan un grupo funcional previo al ácido carboxílico (p.ej. un grupo nitrilo o éster) en los ácidos carboxílicos correspondientes aplicando condiciones estándar.
- 20

Esquema 9

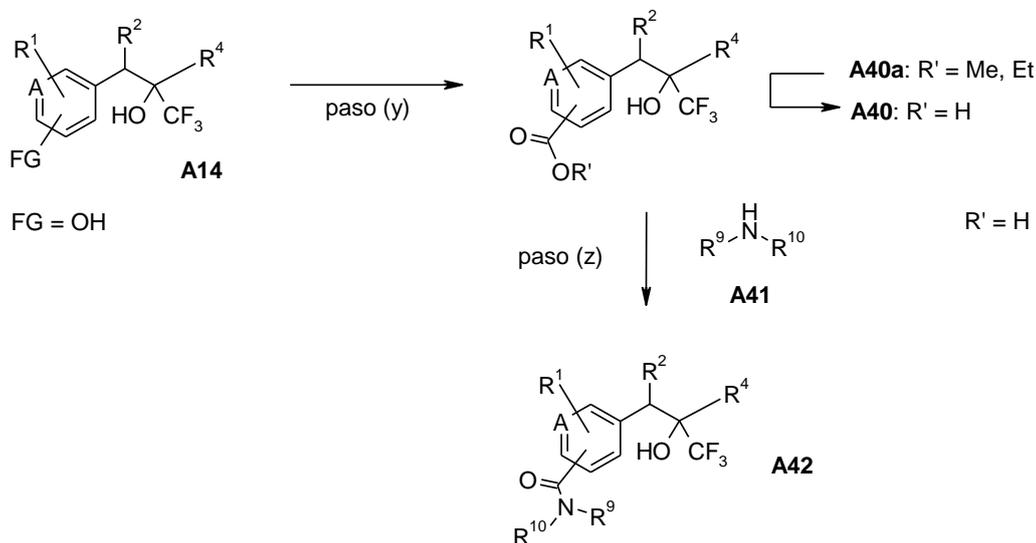


- 25 Otra posibilidad más de modificar los fenoles de la fórmula A14 se representa en el esquema 10: los fenoles de la fórmula A14 pueden transformarse en triflatos o similares y después someterse a una reacción de carbonilación catalizada con paladio (paso (y)) para formar los ácidos carboxílicos A40 o los ésteres correspondientes de la fórmula A40a. Los catalizadores y los ligandos apropiados para esta transformación son por ejemplo el acetato de paladio(II) y un 1,3-bis(difenilfosfino)propano bidentado, en un disolvente apropiado, por ejemplo DMF o DMSO; sin embargo pueden explorarse también otros componentes idóneos y emplearse potencialmente para esta reacción.
- 30 Los ésteres de ácidos carboxílicos A40a ($\text{R}' = \text{Me}, \text{Et}$) pueden hidrolizarse aplicando condiciones estándar, formándose los ácidos carboxílicos libres A40 ($\text{R}' = \text{H}$). Los ácidos carboxílicos A40 pueden convertirse en amidas de la fórmula A42 por reacción con aminas A41 en presencia de un agente de condensación apropiado, por ejemplo HBTU, HATU, DCC, EDC o similares, con una base adecuada, por ejemplo trietil-amina, N,N-diisopropiletilamina o similares, a diversas temperaturas, comprendidas con preferencia entre temperatura ambiente y la temperatura de
- 35

reflujo del disolvente, en un disolvente idóneo, por ejemplo DCM, DCE, dioxano, THF, DMF, DMA o similares. Pueden aplicarse muchos otros métodos para la formación del enlace amida. Las amidas A42 que llevan un grupo previo a ácido carboxílico (p.ej. un grupo nitrilo o éster) pueden convertirse en los ácidos carboxílicos correspondientes aplicando condiciones estándar ya descritas anteriormente.

5

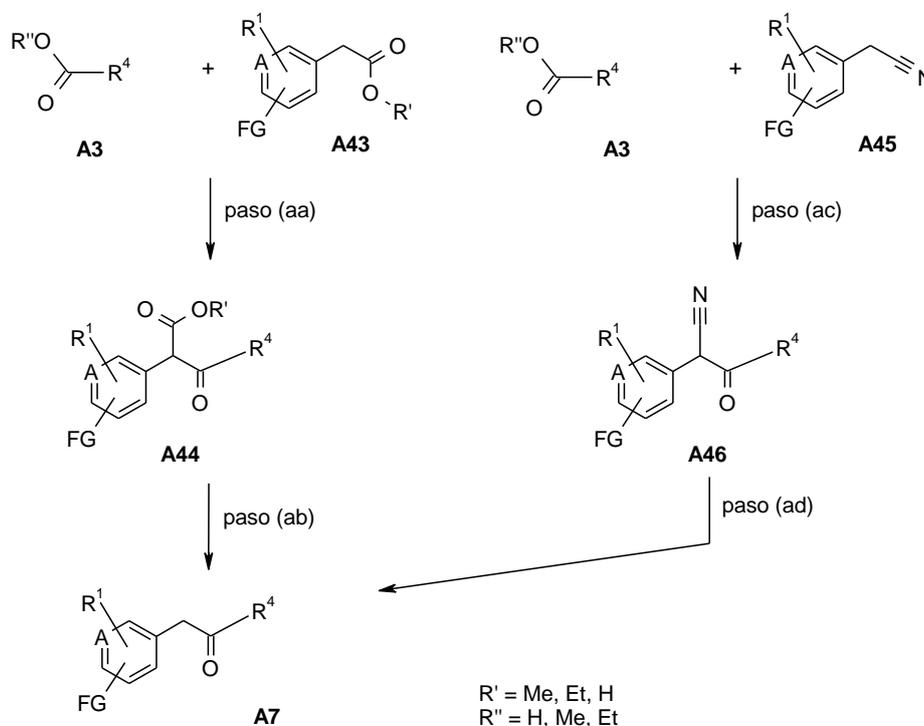
Esquema 10



En el esquema 11 se representa un método alternativo de síntesis de cetonas de la fórmula A7. Este método se basa como paso de reacción clave en una condensación de Claisen de productos previos de síntesis.

10

Esquema 11



15 Un ácido carboxílico A3 ($\text{R}'' = \text{H}$) se activa oportunamente, p.ej. por reacción con el 1,1'-carbonildiimidazol y se hace reaccionar con éster del ácido fenil-acético A43 (R' es p.ej. Me, Et), que se desprotona "in situ" con una base apropiada, por ejemplo el NaH o tert-butilato potásico o similares, formándose el compuesto de la fórmula A44 (paso aa). La reacción se lleva a cabo a una temperatura entre -10°C y 0°C , en un disolvente adecuado del tipo DMF o THF. Después se saponifica el compuesto A44 y se descarboxila, p.ej. por calentamiento del A44 en una mezcla de

DMSO, agua y NaCl a una temperatura de 140°C para formar la cetona A7 (paso (ab)). En algunos ejemplos es posible desprotonar un ácido carboxílico de la fórmula A43 ($R' = H$) dos veces, empleando un exceso (>2 equivalentes) de una base fuerte, del tipo cloruro de tert-butilmagnesio, LHMDs, LDA, NaH o similares, un disolvente adecuado del tipo THF, éter de dietilo, dioxano, DMF o similares, con preferencia a temperaturas comprendidas entre -20°C y 100°C, y tratando la mezcla resultante con un éster de la fórmula A3 ($R'' = Me, Et$ o similares), formándose después de la acidificación y la descarboxilación normalmente espontánea las cetonas de la fórmula A7.

Como alternativa, la cetona A7 puede obtenerse del modo descrito en los pasos (ac) y (ad) del esquema 11: se desprotona un fenil-acetonitrilo A45 con una base adecuada, por ejemplo el tert-pentilato potásico, hidruro sódico, tert-butilato potásico o similares, un disolvente adecuado del tipo THF o DMF, y se hace reaccionar con un éster de un ácido heteroarilcarboxílico A3 ($R'' = Me, Et$ o similares) para formar un compuesto de la fórmula A46 (paso (ac)). Después se hidroliza el nitrilo de la fórmula A46 y se descarboxila, p.ej. calentando a reflujo una mezcla del A46 con ácido bromhídrico concentrado y después añadiendo una base del tipo $NaHCO_3$, formándose la cetona de la fórmula A7 (paso (ad)).

Todos los materiales de partida son productos comerciales, compuestos que ya se han descrito en la bibliografía química o compuestos que pueden obtenerse por métodos bien conocidos de química orgánica.

Los compuestos de la fórmula I contienen estereocentros y pueden separarse opcionalmente en los enantiómeros ópticamente puros o en los diastereoisómeros por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. por cromatografía HPLC a través de una columna quiral.

Tal como se ha descrito anteriormente, los compuestos de la fórmula I de la presente invención pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con la modulación de los receptores de glucocorticoides (GR).

En este contexto, la expresión "enfermedades asociadas con la modulación de los receptores de glucocorticoides (GR)" significa enfermedades que pueden tratarse y/o prevenirse con la modulación de los receptores de glucocorticoides (GR), es decir, con preferencia mediante el tratamiento con un antagonista de receptor de glucocorticoide.

Tales enfermedades abarcan, pero no se limitan a: la diabetes, con preferencia la diabetes de tipo 2, la dislipidemia, la obesidad, el síndrome metabólico, la hipertensión, el desequilibrio suprarrenal, las enfermedades cardiovasculares, el síndrome de Cushing, la inmunosupresión relacionada con el estrés y los trastornos neurológicos, por ejemplo la depresión.

En un aspecto preferido, la expresión 'enfermedades asociadas con la modulación de receptores de glucocorticoides' se refiere a la diabetes, con preferencia la diabetes de tipo 2, la dislipidemia, la obesidad, la hipertensión, el desequilibrio suprarrenal, las enfermedades cardiovasculares y la depresión. Con mayor preferencia, la expresión 'enfermedades asociadas con la modulación de receptores de glucocorticoides' se refiere a la diabetes, con preferencia la diabetes de tipo 2.

Excepcionalmente, los compuestos de la presente invención pueden ser también útiles para tratar enfermedades inmunes, autoinmunes e inflamatorias, cuando activan selectivamente al receptor de glucocorticoides.

La invención se refiere, pues, también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto ya definido antes y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere además a compuestos definidos en páginas anteriores para el uso como sustancias terapéuticamente activas, en particular sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con la modulación del receptor de glucocorticoides.

La invención se refiere además al uso de los compuestos de la fórmula I definida antes para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con la modulación del receptor de glucocorticoides.

La invención se refiere además al uso de los compuestos de la fórmula I definida antes para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con la modulación del receptor de glucocorticoides. Es preferido el uso de los compuestos de la fórmula I definida antes para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o la prevención de la diabetes.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse también en una terapia de combinación con otros fármacos antidiabéticos. Los fármacos antidiabéticos idóneos para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: insulina y análogos de insulina (p.ej. insulina LysPro, formulaciones inhalables que contienen insulina); sulfonilureas y análogos (p.ej. cloropropamida, glibenclamida, tolbutamida, tolazamida, acetohexamida, glipicida, gliburida, glimepirida); biguanidas (p. ej. metformina clorhidrato, fenformina, buformina); inhibidores de alfa-glucosidasa (acarbose, epalrestat, miglitol, voglibosa), antagonistas de alfa2 e imidazolininas (p.ej. midaglizol, isaglidol, deriglidol, idazoxan, efaroxan, fluparoxan); tiazolidinonas y agonistas de PPAR-gamma (p.ej. ciglitazona, pioglitazona clorhidrato, troglitazona, rosiglitazona maleato, balaglitazona); agonistas de

PPAR-alfa (p.ej. fenofibrato, gemfibrozilo); agonistas duales de PPAR alfa/gamma (p.ej. muraglitazar, aleglitazar, peliglitazar); inhibidores de dipeptidil-peptidasa-IV (DPP-4) (p.ej. saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina y denagliptina); agonistas de receptor de péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1) (p.ej. exenatida (Byetta™), NN2211 (liraglutida), GLP-1(7-36) amida y sus análogos, GLP-1(7-37) y sus análogos, AVE-0010 (ZP-10), R1583 (tasoglutida), GSK-716155 (albiglutida, GSK/Human Genome Sciences), BRX-0585 (Pfizer/ Biorexis) y CJC-1134-PC (Exendin-4:PC-DAC™); secretagogos de insulina (p.ej. linoglitrida, nateglinida, repaglinida, mitiglinida calcio hidrato, meglitinida); inhibidores de SGLT-2 (p.ej. dapagliflozina (BMS), sergliflozina (Kissei), AVE 2268 (Sanofi-Aventis)); antagonistas de angiotensina AT1 (p.ej. irbesartan, valsartan); agonistas de amilina (p.ej. pramlintida, AC-137) y activadores de glucoquinasa, por ejemplo los compuestos descritos p.ej. en WO 00/58293 A1.

Tal como se ha descrito antes, los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado específicamente que los compuestos de la presente invención son excelentes antagonistas de receptor de glucocorticoide.

Se efectúan los ensayos siguientes con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula I.

Ensayo de fijación de receptores de glucocorticoides

La capacidad de las sustancias de fijarse sobre el receptor de glucocorticoide se determina mediante un kit comercial "far red" de ensayo de competidor de receptor de glucocorticoide proporcionado por la empresa Panvera/Invitrogen (PV4302). Se emplea este kit siguiendo las instrucciones del fabricante. Contiene algún receptor de glucocorticoide recombinante humano, de longitud completa, parcialmente purificado, un coactivado relacionado con los péptidos que estabilizan a los GR, un ligando GR fluorescente de fijación estrecha Fluormone™ GS Far Red como trazador marcado y un tampón de exploración. Todos los reactivos se preparan y el ensayo se realiza siguiendo las recomendaciones del fabricante del kit.

Resumiendo, el péptido estabilizante de GR y el receptor de glucocorticoide recombinante humano se diluyen ambos en el tampón de exploración (pH 7,4) y se mezclan suavemente (no en el vórtice) poco antes de iniciar en ensayo y se guardan sobre hielo hasta el momento del uso. El ligando marcado fluorescente se diluye también en el tampón de exploración inmediatamente antes del ensayo y se guarda sobre hielo hasta el momento del uso. Las sustancias a ensayar se diluyen previamente en DMSO puro y después se les añade un poco de agua para conseguir una solución patrón de compuesto intermedio al 4,2 % en DMSO. Se mezclan suavemente diez microlitros de la solución patrón del compuesto intermedio con 5 µl de ligando marcado fluorescente diluido y 5 µl de receptor de glucocorticoide recombinante humano diluido en una placa de 384 hoyos (placa de vidrio de volumen bajo, ultratransparente, de Greiner, ref. 788896). Se centrifuga la placa, se sella y se incuba a 22°C durante 3 horas en la oscuridad. Se mide la fluorescencia polarizada con un lector del tipo Zeiss-HTS o bien otro equipo equivalente (610-660 nm).

Se ensayan todos los compuestos para determinar la IC₅₀ en un ensayo de diluciones en serie. La concentración que provoca una inhibición del 50% del ligando GR fluorescente Fluormone™ GS Far Red (la IC₅₀) se determina después de ajustar con un modelo sigmoidal de dosis-respuesta a una gráfica del logaritmo de la concentración frente al porcentaje de inhibición medido a diferentes concentraciones. Se calculan los valores K_i a partir de las IC₅₀ empleando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng, Y., Prusoff, W.H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973): $K_i = IC_{50}/[1 + D/Kd]$ en la que D es la concentración del ligando fluorescente y Kd es la constante para la fijación del ligando fluorescente sobre el receptor en las condiciones aplicadas para el ensayo de competición.

Los compuestos de la presente invención presentan valores K_i dentro del intervalo comprendido entre 1 nM y 5000 nM, con preferencia entre 1 nM y 1000 nM y con mayor preferencia entre 1 nM y 30 nM, con preferencia especial entre 1 nM y 10 nM. En la siguiente tabla se recogen los valores medidos de algunos compuestos seleccionados de la presente invención.

ejemplo	K _i (µM)	ejemplo	K _i (µM)
1	0,0097	118	0,001
2	0,002	119	0,0003
3	0,0092	120	0,046
4	0,4262	121	0,0016
5	0,0075	122	0,0005
6	0,0048	123	0,0011
7	0,0111	124	0,0003
8	0,0108	125	0,001
9	0,0089	126	0,0005
10	0,0037	127	0,0007
11	0,0024	128	0,0017
12	0,008	129	0,0011
13	0,0054	130	0,0005
14	0,0039	131	0,0012

ES 2 458 352 T3

ejemplo	K _i (μM)	ejemplo	K _i (μM)
15	0,0037	132	0,003
16	0,0025	133	0,0016
17	0,0556	134	0,109
18	0,6094	135	0,154
19	0,2143	136	0,0013
22	0,0029	137	0,02
23	0,0013	138	0,0006
24	0,0196	139	0,0027
25	0,0028	140	0,022
26	0,0035	141	0,0018
27	0,0406	142	0,0021
28	0,0013	143	0,0017
29	0,0075	144	0,0025
30	0,002	145	0,0031
31	0,0031	146	0,0014
32	0,0013	147	0,0028
33	0,0173	148	0,0016
34	0,0078	149	0,0017
35	0,0026	150	0,0013
36	0,0065	151	0,0185
37	0,0066	152	0,0462
38	0,0018	153	0,0232
39	0,0007	154	0,0337
40	0,0015	155	0,0089
41	0,0015	156	0,1921
42	0,004	157	0,0198
43	0,261	158	0,0022
44	0,0032	159	0,0021
45	0,0021	160	0,0013
46	0,0109	161	0,0036
47	0,002	162	0,0108
48	0,0013	163	0,0351
49	0,016	164	0,0075
50	0,0487	165	0,0009
51	0,0208	166	0,0027
52	0,1218	167	0,0031
53	0,0661	168	0,6095
54	0,2811	169	0,0282
56	0,0003	170	0,2104
57	0,0013	171	0,0004
58	0,0003	172	0,0006
59	0,001	173	0,0011
60	0,0023	174	0,002
61	0,001	175	0,0018
62	0,0021	176	0,0017
63	0,0008	177	0,0013
64	0,0979	178	0,1142
65	0,1275	179	0,0133
66	0,1914	180	0,001
67	0,0402	181	0,0005
68	0,0598	182	0,0033
69	0,0359	183	0,003
70	0,2782	184	0,0008
71	0,0281	185	0,0007
72	0,2223	186	0,0014
73	0,0073	187	0,0021
74	0,0017	188	0,0022
75	0,0019	189	0,0066
76	0,001	190	0,003
77	0,0024	191	0,0014
78	0,0013	192	0,0008
79	0,001	193	0,0009

ejemplo	K _i (μM)	ejemplo	K _i (μM)
80	0,0136	194	0,0007
81	0,0014	195	0,0008
82	0,007	196	0,0016
83	0,0022	197	0,0058
84	0,0119	198	0,0017
85	0,0008	199	0,0021
86	0,0027	200	0,0045
87	0,0037	201	0,0039
88	0,0007	202	0,0018
89	0,0011	203	0,0018
90	0,0004	204	0,0035
91	0,0003	205	0,0025
92	0,0006	206	0,0062
93	0,0003	207	0,37
94	0,0003	209	0,0008
95	0,0053	210	0,0015
96	0,0024	211	0,0012
97	0,005	212	0,001
98	0,0016	213	0,0017
99	0,0012	214	0,0041
100	0,0019	215	0,0014
101	0,0011	216	0,0602
102	0,0005	217	0,001
103	0,0231	218	0,1185
104	0,0016	219	0,0008
105	0,0148	220	0,0011
106	0,0052	222	0,0016
107	0,0004	223	0,5521
108	0,0104	224	0,0008
109	0,0011	225	0,0078
110	0,0021	226	0,0059
111	0,036	227	0,003
112	0,0264	228	0,0106
113	0,0062	229	0,0039
114	0,354	230	0,0353
115	0,0011	231	0,0069
116	0,001	232	0,0924
117	0,0022		

Ensayo de la tirosina-amino-transferasa

La evaluar las actividades funcionales de agonista o antagonista, se ensayan las sustancias en hepatocitos primarios de rata para determinar su capacidad de modular la actividad de la tirosina-amino-transferasa (TAT). La TAT es una enzima controlada por el receptor de glucocorticoide. La fijación de un agonista sobre el receptor de glucocorticoide conduce a un aumento de la actividad de la TAT en los hepatocitos primarios de rata.

Para conseguir una suspensión de células primarias se anestesia una rata Sprague Dawley, se encanula su hígado, se lava con EDTA y después se somete a infusión de colagenasa. Se disocian las células por acción mecánica, se lavan y se purifican con un gradiente de Percoll. Se distribuyen las células en placas de 96 hoyos con colágeno de tipo I (50 000 células/hoyo). Para evaluar la potencial actividad agonista se pone en contacto la sustancia con las células no tratadas durante 24 h. Después se mide la actividad de la TAT del modo descrito por Graner y col., Method in Enzymology, vol. 80, pp. 633-637.

Para evaluar una potencial actividad antagonista se tratan previamente las células en primer lugar con un antagonista potencial. Pasados treinta minutos se efectúa un tratamiento con dexametasona (20 nM). La actividad de la TAT se mide también al cabo de 24 h.

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

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que será familiar a los expertos en la técnica de incorporar los compuestos descritos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables en una forma de administración galénica junto con materiales vehículo sólidos o líquidos, idóneos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos habituales.

5 Los materiales vehículo idóneos son no solo los materiales vehículo inorgánicos, sino también los materiales vehículo orgánicos. Por tanto, como materiales vehículo para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden emplearse por ejemplo la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales. Los materiales vehículo idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (pero, en función de la naturaleza del ingrediente activo, es posible que no sean necesarios los vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales vehículo idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido y similares. Los materiales vehículo idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos. Los materiales vehículo idóneos para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

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

La dosificación de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de amplios límites en función de la enfermedad que se pretende controlar, de la edad y el estado general de salud del paciente y del modo de administrar y, obviamente, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosis diaria de 1 mg a 1000 mg, en especial de 0,5 mg a 100 mg. En función de la dosis es conveniente administrar la dosis diaria dividida en varias subdosis.

Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente aprox. 0,1-500 mg, con preferencia 0,5-100 mg, de un compuesto de la fórmula I.

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

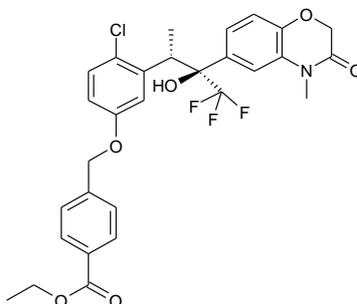
35 Ejemplos

Abreviaturas: DCM = diclorometano, DMAP = N,N-dimetil-4-aminopiridina, DMF = N,N-dimetilformamida, DMSO = sulfóxido de dimetilo, EDC = clorhidrato de la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, EI = impacto de electrones (ionización), HPLC = cromatografía de líquidos de alta eficacia, ISP = spray iónico positivo (modo), RMN = resonancia magnética nuclear, EM = espectro de masas, LC-EM = cromatografía de líquidos + espectro de masas, THF = tetrahidrofurano, CCF = cromatografía de capa fina.

Observaciones generales: las reacciones se efectúan en atmósfera de nitrógeno o de argón, si procede.

Ejemplo 1

45 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoximetil}-benzoato de etilo



Paso 1: 6-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-acetil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

A una solución del ácido (2-cloro-5-metoxi-fenil)-acético (1 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añaden la N,N-dimetilformamida (2 gotas) y el cloruro de oxalilo (1,03 g). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente; se añade tolueno y se evapora de nuevo. Se seca el residuo con alto vacío, obteniéndose el cloruro de ácido en bruto. A una solución enfriada (baño de hielo) de la 4-metil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (830 mg) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se le añade el $AlCl_3$ (1,99 g). Se agita la mezcla durante 10 min y se le añade por goteo una solución del cloruro de ácido en 1,2-dicloroetano (5 ml). Se agita la mezcla a 0°C durante 4,5 h. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y ácido clorhídrico y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica ($MgSO_4$), se

filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía (SiO_2 , ciclohexano/EtOAc de 1:0 => 0:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,6 g) en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 346,1 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Paso 2: 6-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-propionil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

- 5 A una solución de la 6-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-acetil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1,57 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añade el hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral, 208 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3,5 h y se coloca en un baño de hielo. Se añade por goteo una solución del yoduro de metilo (0,677 g) en tetrahidrofurano (1 ml). Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se evapora el disolvente y se disuelve el residuo en EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua, se
10 seca (MgSO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía (SiO_2 , ciclohexano/EtOAc de 1:0 => 1:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,09 g) en forma de goma incolora. EM (m/e) = 360,0 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Paso 3: 6-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

- 15 A una solución de la 6-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-propionil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1,17 g) en tetrahidrofurano (60 ml) se le añade a 0°C una solución del (trifluormetil)trimetilsilano (703 mg) en tetrahidrofurano (10 ml). Se añade el fluoruro de tetrametilamonio (30 mg) y se agita la mezcla a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 15 min. Se añade una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (3,26 ml) y se agita la mezcla durante 20 min. Se evapora el disolvente y se disuelve el residuo en diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía (SiO_2 , ciclohexano/EtOAc de 1:0 => 7:3), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,1 g) en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 428,4 [$\text{M}-\text{H}^+$].

Paso 4: 6-[2-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

- 25 Se enfría a -70°C una solución de la 6-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (553 mg) en diclorometano (13 ml). Se añade una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (5,14 ml) y se agita la mezcla a -70°C durante 1,5 h y a 0°C durante 1 h. Se añade una mezcla de agua-hielo y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrae la mezcla con diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua y se seca (MgSO_4). Se purifica el producto por cromatografía (SiO_2 , ciclohexano/EtOAc de 9:1 => 2:3), obteniéndose el compuesto epigrafiado (542 mg) en forma de espuma blanca mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 414,0 [$\text{M}-\text{H}^+$].

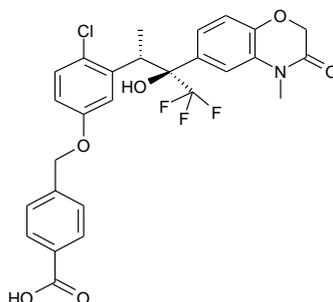
Paso 5: 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoximetil}-benzoato de etilo

- 35 A una solución de la 6-[2-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (83 mg) en N,N-dimetilacetamida (1,6 ml) se le añaden el 4-(bromometil)benzoato de etilo (56 mg) y el carbonato de cesio (72 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se añade agua-hielo y se extrae la mezcla con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua y se seca (MgSO_4). Se purifica el producto por cromatografía (SiO_2 , ciclohexano/EtOAc de 1:0 => 3:2), obteniéndose el compuesto epigrafiado (96 mg) en forma de espuma incolora. EM (m/e, ISP ion neg.) = 578,3 [$\text{M}-\text{H}^+$].

40

Ejemplo 2

ácido 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoximetil}-benzoico

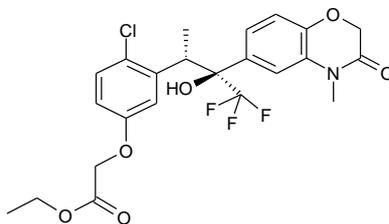


45

A una solución del 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoximetil}-benzoato de etilo (ejemplo 1, 83 mg) en tetrahidrofurano (0,3 ml) y metanol (0,3 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa 1 M de LiOH (0,29 ml). Se agita la mezcla a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 5,5 h. Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se acidifica empleando una solución acuosa 1 M de HCl. Se
50 concentra la mezcla a sequedad. Se purifica el producto por cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 /MeOH de 1:0 => 85:15), obteniéndose el compuesto epigrafiado (49 mg) en forma de espuma incolora. EM (m/e, ISP ion neg.) = 548,2 [$\text{M}-\text{H}^+$].

Ejemplo 3

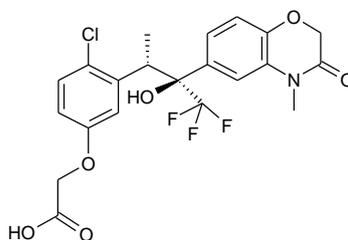
{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-acetato de etilo



- 5 De modo similar al ejemplo 1, paso 5, se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 1, paso 4) con el bromoacetato de etilo y el carbonato de cesio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 500,2 [M-H⁺].

10 Ejemplo 4

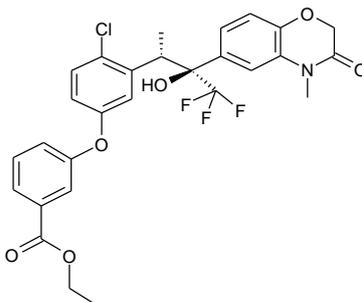
ácido {4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-acético



- 15 De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el {4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-acetato de etilo (ejemplo 3), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (m/e, ISP ion neg.) = 472,1 [M-H⁺].

Ejemplo 5

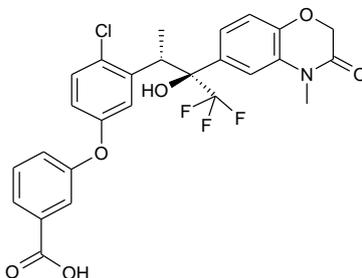
- 20 3-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de etilo



- 25 A una solución de la 6-[2-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 1, paso 4, 150 mg) en CH₂Cl₂ (3 ml) se le añaden el ácido 3-etoxicarbonilfenilborónico (210 mg), el acetato de cobre (II) (197 mg), tamices moleculares y piridina (143 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente en atmósfera de aire con exclusión de la humedad durante 18 horas. Se filtra la mezcla, se diluye con CH₂Cl₂ y se lava con una solución acuosa 1 M de HCl. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra a sequedad. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, ciclohexano/EtOAc de 1:0 => 1:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (195 mg) en forma de espuma incolora. EM (m/e) = 564,2 [M+H⁺].

Ejemplo 6

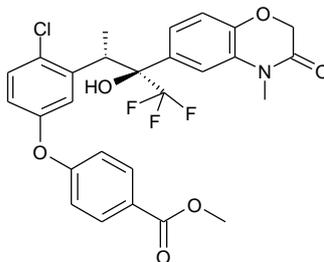
ácido 3-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico



- 5 De modo similar al ejemplo 2, se hidroliza el 3-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de etilo (ejemplo 5), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (m/e, ISP ion neg.) = 534,1 [M-H⁺].

Ejemplo 7

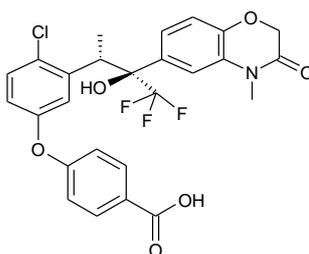
- 10 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo



- 15 De modo similar al ejemplo 5, se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 1, paso 4) con el ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico, el acetato de cobre (II) y la piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 550,2 [M+H⁺].

Ejemplo 8

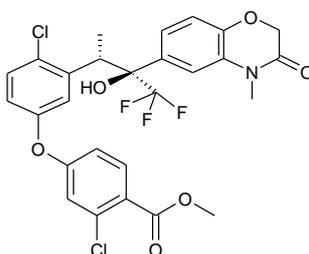
ácido 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico



- 20 De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo (ejemplo 7), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 534,1 [M-H⁺].

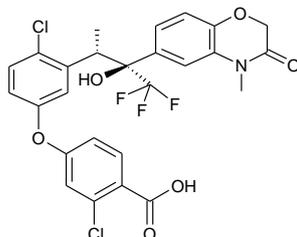
Ejemplo 9

25 2-cloro-4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo



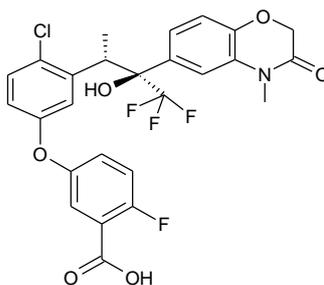
De modo similar al ejemplo 5 se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 1, paso 4) con el ácido 3-cloro-4-metoxicarbonilfenilborónico, el acetato de cobre (II) y la piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (m/e) = 585,9 [M+H⁺].

- 5 Ejemplo 10
 ácido 2-cloro-4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico



- 10 De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 2-cloro-4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo (ejemplo 9), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 568,4 [M-H⁺].

- Ejemplo 11
 15 ácido 5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico



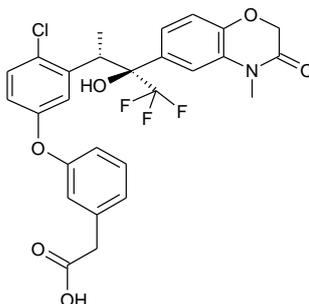
Paso 1: 5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzonitrilo

- 20 De modo similar al ejemplo 5 se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 1, paso 4) con el ácido 3-ciano-4-fluorfenilborónico, el acetato de cobre (II) y la piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 535,2 [M+H⁺].

- Paso 2: ácido 5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico

- 25 A una suspensión del 5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzonitrilo (132 mg) en una solución acuosa 2 M de KOH (7,4 ml) se le añade el dioxano (0,9 ml). Se agita la mezcla a 95°C durante 9 horas y a temperatura ambiente durante 2 días. Se filtra la mezcla y se lava el líquido filtrado con éter de dietilo. Se acidifica la fase acuosa con una solución acuosa 2 M de HCl (7,6 ml) y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra a sequedad. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, diclorometano/MeOH de 1:0 => 4:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (41 mg) en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 552,2 [M-H⁺].

- Ejemplo 12
 35 ácido (3-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-fenil)-acético



Paso 1: (3-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-fenil)-acetonitrilo

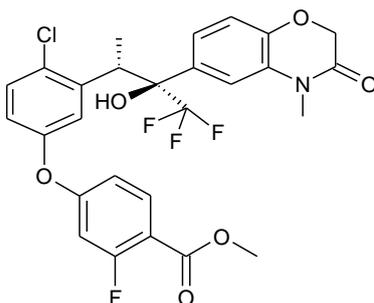
De modo similar al ejemplo 5, se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 1, paso 4) con el ácido 3-cianometilfenilborónico, el acetato de cobre (II) y la piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 531,1 [M+H⁺].

5 Paso 2: ácido (3-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-fenil)-acético

De modo similar al ejemplo 11, paso 2, se hidroliza el (3-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-fenil)-acetonitrilo con una solución acuosa de KOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 548,2 [M-H⁻].

10 Ejemplo 13

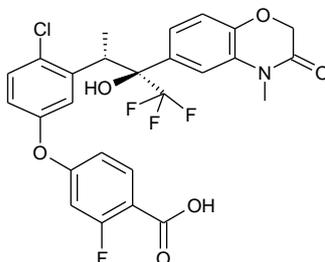
4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo



15 De modo similar al ejemplo 5 se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 1, paso 4) con el ácido 3-fluor-4-metoxicarbonilfenilborónico, el acetato de cobre (II) y la piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (m/e) = 568,3 [M+H⁺].

20 Ejemplo 14

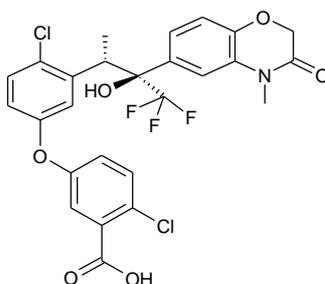
ácido 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico



25 De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo (ejemplo 13), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 552,2 [M-H⁻].

Ejemplo 15

30 ácido 2-cloro-5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico



Paso 1: 2-cloro-5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzonitrilo

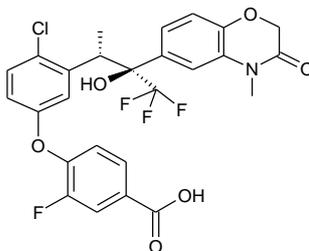
35 De modo similar al ejemplo 5 se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 1, paso 4) con el ácido 4-cloro-3-cianofenilborónico, el acetato de cobre (II) y la piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (m/e) = 551,1 [M+H⁺].

Paso 2: ácido 2-cloro-5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico

De modo similar al ejemplo 11, paso 2, se hidroliza el 2-cloro-5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzonitrilo con una solución acuosa de KOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 568,2 [M-H⁻].

Ejemplo 16

ácido 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzoico



10 Pasos 1 y 2: 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzonitrilo

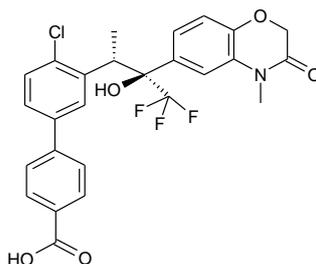
A una solución de la 6-[2-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 1, paso 4, 100 mg) en la N,N-dimetilacetamida (1,8 ml) se le añaden el 3,4-difluorbenzonitrilo (41 mg) y el carbonato de cesio (235 mg). En un horno microondas se calienta la mezcla a 120°C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade agua y se extrae la mezcla con EtOAc. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra a sequedad. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, ciclohexano/EtOAc de 1:0 => 1:1), obteniéndose el 4-{4-cloro-3-[1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-oxo-etil]-fenoxi}-3-fluor-benzonitrilo (92 mg). De modo similar al ejemplo 1, paso 3, se hace reaccionar este compuesto con el trifluorometil-trimetilsilano y el fluoruro de tetrametilamonio, obteniéndose el compuesto epigrafiado (89 mg) en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 535,1 [M+H⁺].

Paso 3: ácido 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzoico

25 De modo similar al ejemplo 11, paso 2, se hidroliza el 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzonitrilo con una solución acuosa de KOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 552,2 [M-H⁻].

Ejemplo 17

30 ácido 4'-cloro-3'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico



35 Paso 1: trifluormetanosulfonato de 4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenilo

A una suspensión de la 6-[2-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 1, paso 4, 394 mg) en diclorometano (15 ml) se le añade la trietilamina (221 mg). Se enfría la mezcla a -20°C y se le añade el anhídrido trifluormetanosulfónico (327 mg). Se agita la mezcla a -20°C durante 20 min y a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluye la mezcla con diclorometano y se lava con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, ciclohexano/EtOAc de 1:0 => 1:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (484 mg) en forma de espuma incolora. EM (m/e) = 548,1 [M+H⁺].

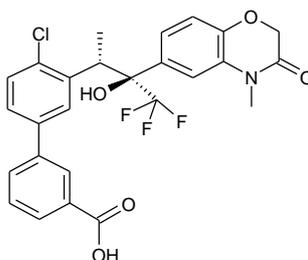
45 Paso 2: ácido 4'-cloro-3'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico

En atmósfera de argón, a una suspensión del trifluormetanosulfonato del 4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenilo (100 mg), el ácido 4-carboxifenilborónico (48 mg) y un aducto de dicloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]-diclorometano (7,5 mg) en dioxano (0,54 ml) se le añaden

agua (0,4 ml) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,27 ml). Se agita la mezcla a 80°C durante 7 h, a 50°C durante 2 días y otra vez a 80°C durante 5 h. Se filtra la mezcla y se añade al líquido filtrado una solución acuosa de KHSO₄. Se extrae la mezcla con EtOAc. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH de 1:0 => 85:15), obteniéndose el compuesto epigrafiado (38 mg) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (m/e, ISP ion neg.) = 518,2 [M-H⁺].

Ejemplo 18

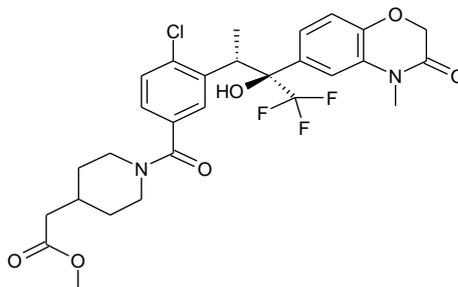
ácido 4'-cloro-3'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico



De modo similar al ejemplo 17, paso 2, se hace reaccionar el trifluormetanosulfonato de 4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenilo (ejemplo 17, paso 1) con el ácido 3-carboxifenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón. EM (m/e, ISP ion neg.) = 518,2 [M-H⁺].

Ejemplo 19

(1-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-benzoiil}-piperidin-4-il)-acetato de metilo



Paso 1: ácido 4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-benzoico

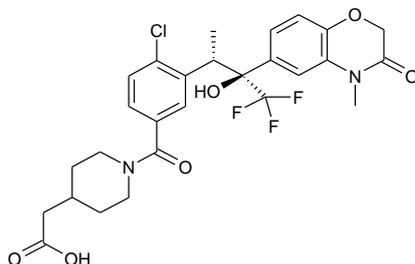
A una suspensión del trifluormetanosulfonato de 4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenilo (ejemplo 17, paso 1, 100 mg) en agua (0,55 ml) se le añaden el acetato de paladio (II) (4,1 mg), el 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (10 mg) y la piridina (0,069 ml). Se añade el molibdenohexacarbonilo y en un horno microondas se calienta la mezcla a 150°C durante 20 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade una solución acuosa de HCl al 25% (0,4 ml) y se filtra la mezcla. Se extrae el líquido filtrado con éter de dietilo. Se extrae la fase orgánica con una solución acuosa 2 M de NaOH. Se acidifica la fase acuosa con HCl acuoso del 25% y se extrae con éter de dietilo. Se concentra la fase orgánica a sequedad. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, diclorometano/MeOH de 1:0 => 85:15), obteniéndose el compuesto epigrafiado (25 mg) en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 442,1 [M-H⁺].

Paso 2: (1-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-benzoiil}-piperidin-4-il)-acetato de metilo

A una solución del ácido 4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-benzoico (74 mg) en tetrahidrofurano (0,63 ml) se le añaden la 4-piperidina-acetato de metilo (32 mg), la N-etildisopropilamina (65 mg) y el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP, 113 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h y se concentra a sequedad. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH de 1:0 => 9:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (82 mg) en forma de espuma incolora. EM (m/e) = 583,2 [M+H⁺].

Ejemplo 20

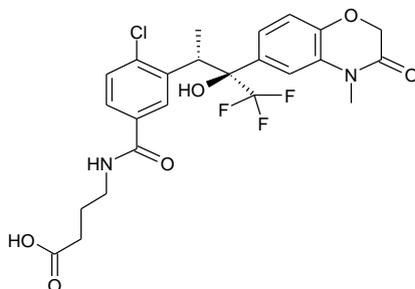
ácido (1-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-benzoil}-piperidin-4-il)-acético



- 5 De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el (1-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-benzoil}-piperidin-4-il)-acetato de metilo (ejemplo 19), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (m/e, ISP ion neg.) = 567,3 [M-H⁺].

Ejemplo 21

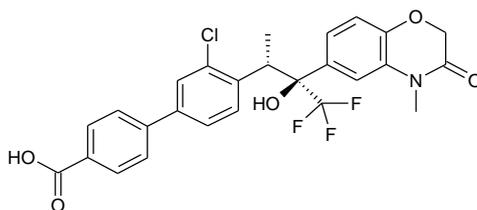
- 10 ácido 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-benzoilamino}-butírico



- 15 De modo similar al ejemplo 19, paso 2, se condensa el ácido 4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-benzoico (ejemplo 19, paso 1) con el clorhidrato del 4-aminobutirato de metilo. Se hidroliza el producto de la reacción de modo similar al ejemplo 2, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 527,2 [M-H⁺].

Ejemplo 22

- 20 ácido 3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico



Paso 1: 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-acetil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

- 25 De modo similar al ejemplo 1, paso 1, se convierte el ácido (4-bromo-2-cloro-fenil)-acético en el cloruro de ácido y después se hace reaccionar con la 4-metil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona en presencia de AlCl₃, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón. EM (m/e, ISP ion neg.) = 392,1 [M-H⁺].

Paso 2: 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-propionil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

- 30 De modo similar al ejemplo 1, paso 2, se hace reaccionar la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-acetil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con hidruro sódico e yoduro de metilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 406,1 [M-H⁺].

Paso 3: 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

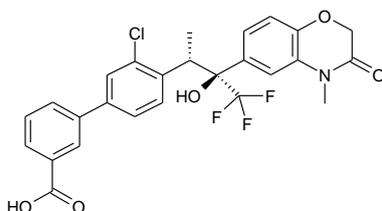
- 35 De modo similar al ejemplo 1, paso 3, se hace reaccionar la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-propionil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con el (trifluormetil)trimetilsilano y el fluoruro de tetrametilamonio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 475,9 [M-H⁺].

Paso 4: ácido 3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico

5 De modo similar al ejemplo 17, paso 2, se hace reaccionar la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con el ácido 4-carboxifenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 518,2 [M-H⁺].

Ejemplo 23

ácido 3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico



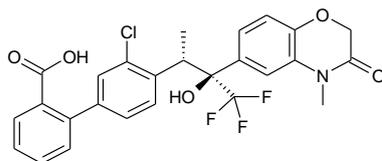
10

De modo similar al ejemplo 17, paso 2, se hace reaccionar la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 22, paso 3) con el ácido 3-carboxifenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 518,2 [M-H⁺].

15

Ejemplo 24

ácido 3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-2-carboxílico

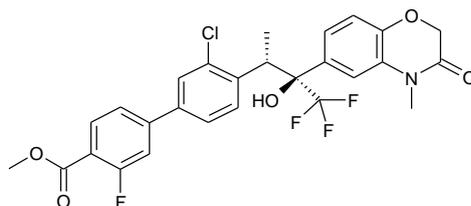


20

De modo similar al ejemplo 17, paso 2, se hace reaccionar la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 22, paso 3) con el ácido 2-carboxifenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 518,2 [M-H⁺].

Ejemplo 25

25 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo

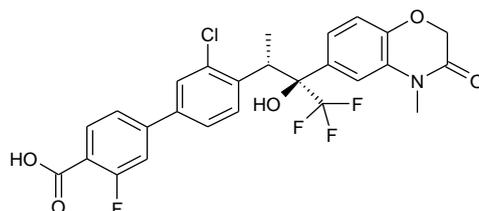


30

De modo similar al ejemplo 17, paso 2, se hace reaccionar la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 22, paso 3) con el ácido 3-fluor-4-metoxicarbonilfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 552,2 [M+H⁺].

Ejemplo 26

ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico



35

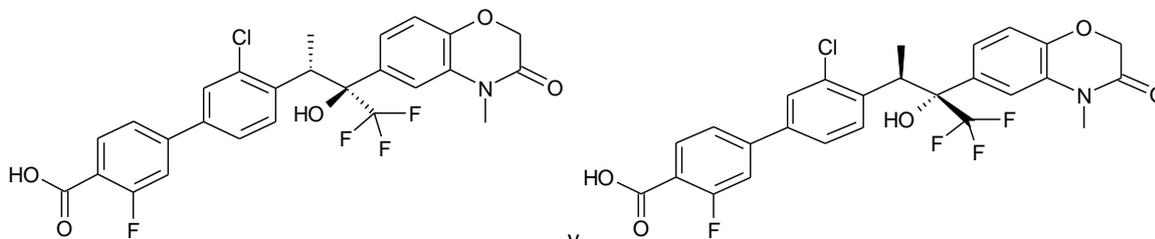
De modo similar al ejemplo 2, se hidroliza el 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo (ejemplo 25), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 536,1 [M-H⁺].

Ejemplos 27 y 28

ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico

5 y

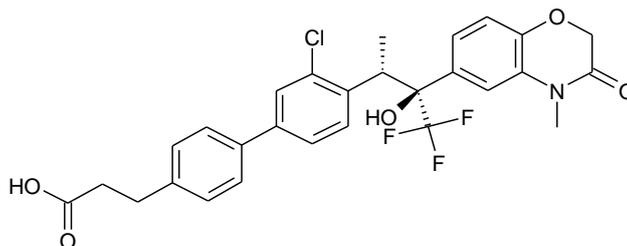
ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico



10 Se separa el ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico (ejemplo 26) en sus enantiómeros por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD empleando como fase móvil (etanol + 0,5% de HCOOH) al 15 % en heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro.

Ejemplo 29

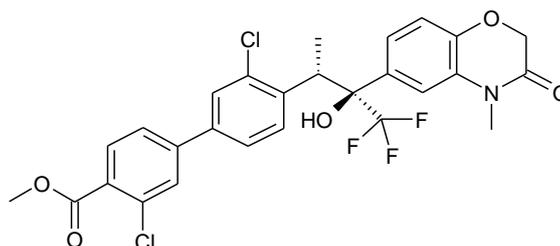
15 ácido 3'-[3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-il]-propiónico



20 De modo similar al ejemplo 17, paso 2, se hace reaccionar la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 22, paso 3) con ácido 4-(2-carboxietil)-bencenoborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 548,2 [M+H⁺].

Ejemplo 30

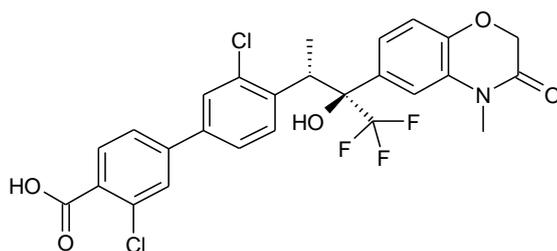
3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo



25 De modo similar al ejemplo 17, paso 2, se hace reaccionar la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 22, paso 3) con el ácido 3-cloro-4-metoxicarbonilfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 568,3 [M+H⁺].

Ejemplo 31

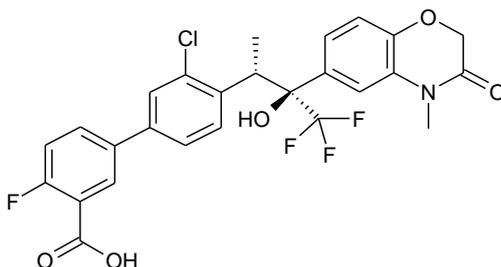
30 ácido 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico



De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo (ejemplo 30), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 552,2 [M-H⁺].

5 **Ejemplo 32**

ácido 3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico



10 Paso 1: 3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-carbonitrilo

De modo similar al ejemplo 17, paso 2, se hace reaccionar la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 22, paso 3) con el ácido 3-ciano-4-fluorfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 519,2 [M+H⁺].

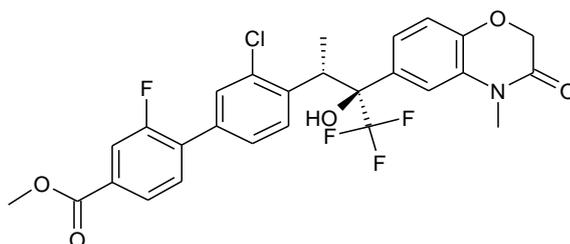
15 Paso 2: ácido 3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico

De modo similar al ejemplo 11, paso 2, se hidroliza el 3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-carbonitrilo con una solución acuosa de KOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 536,1 [M-H⁺].

20

Ejemplo 33

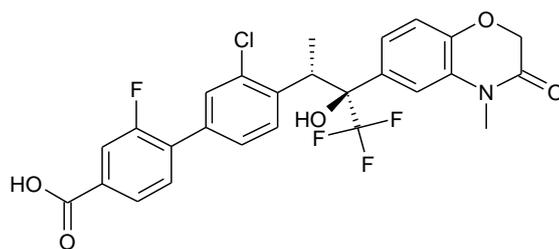
3'-cloro-2-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo



25 De modo similar al ejemplo 17, paso 2, se hace reaccionar la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 22, paso 3) con el ácido 2-fluor-4-metoxicarbonilfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 552,2 [M+H⁺].

Ejemplo 34

30 ácido 3'-cloro-2-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico

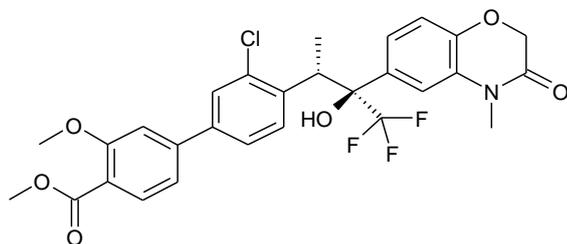


De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 3'-cloro-2-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo (ejemplo 33), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 536,1 [M-H⁺].

5

Ejemplo 35

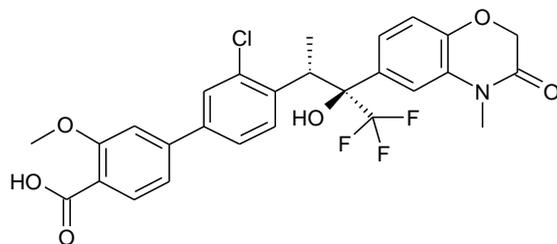
3'-cloro-3-metoxi-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo



10 De modo similar al ejemplo 17, paso 2, se hace reaccionar la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 22, paso 3) con el ácido 3-metoxi-4-metoxicarbonilfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 562,2 [M-H⁺].

Ejemplo 36

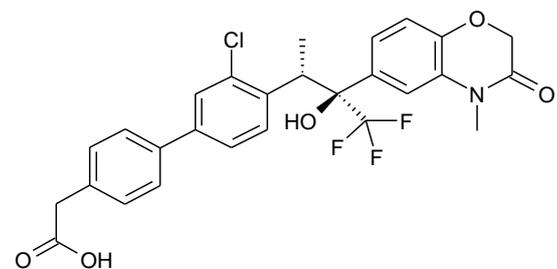
15 ácido 3'-cloro-3-metoxi-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico



20 De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 3'-cloro-3-metoxi-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo (ejemplo 35), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 548,2 [M-H⁺].

Ejemplo 37

ácido {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-il}-acético



25 Paso 1: {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-il}-acetonitrilo

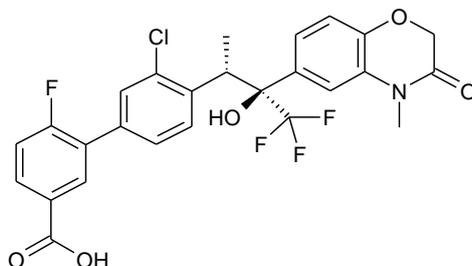
30 De modo similar al ejemplo 17, paso 2, se hace reaccionar la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 22, paso 3) con el ácido 4-cianometilfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 515,4 [M+H⁺].

Paso 2: ácido {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-il}-acético

De modo similar al ejemplo 11, paso 2, se hidroliza el {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-il}-acetonitrilo con una solución acuosa de KOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 534,2 [M+H⁺].

Ejemplo 38

ácido 3'-cloro-6-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico



Paso 1: 3'-cloro-6-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-carbonitrilo

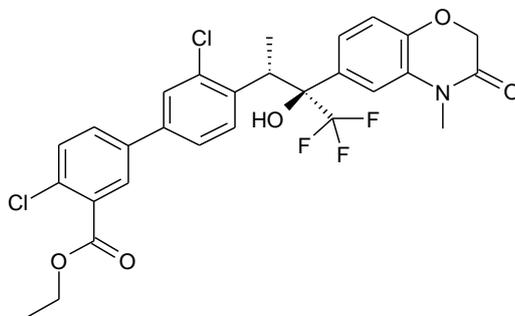
De modo similar al ejemplo 17, paso 2, se hace reaccionar la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 22, paso 3) con el ácido 5-ciano-2-fluorfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 519,2 [M+H⁺].

Paso 2: ácido 3'-cloro-6-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico

De modo similar al ejemplo 11, paso 2, se hidroliza el 3'-cloro-6-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-carbonitrilo con una solución acuosa de KOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 536,1 [M-H⁻].

Ejemplo 39

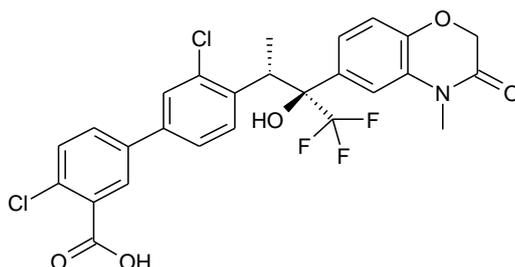
4,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxilato de etilo



De modo similar al ejemplo 17, paso 2, se hace reaccionar la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 22, paso 3) con el ácido 4-cloro-3-etoxicarbonilfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 582,3 [M+H⁺].

Ejemplo 40

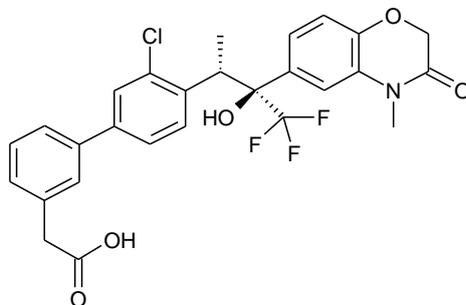
ácido 4,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico



De modo similar al ejemplo 2, se hidroliza el 4,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxilato de etilo (ejemplo 39), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 552,2 [M-H⁺].

5 Ejemplo 41

ácido {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-il}-acético



10 Paso 1: {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-il}-acetonitrilo

De modo similar al ejemplo 17, paso 2, se hace reaccionar la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 22, paso 3) con el ácido 3-cianometilfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 515,4 [M+H⁺].

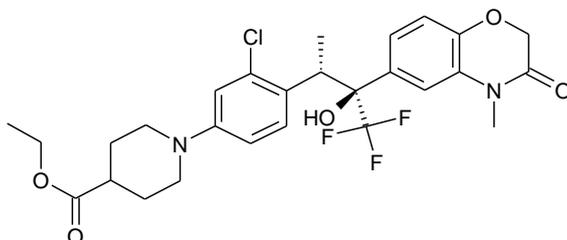
15 Paso 2: ácido {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-il}-acético

De modo similar al ejemplo 11, paso 2, se hidroliza el {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-il}-acetonitrilo con una solución acuosa de KOH, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 532,1 [M-H⁺].

20

Ejemplo 42

1-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenil}-piperidina-4-carboxilato de etilo

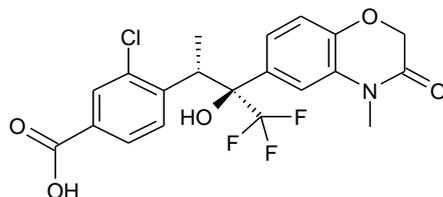


25 A una suspensión del 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (3,1 mg), el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (1,5 mg) y el tert-butolato sódico (19 mg) en tolueno (15 ml) se le añaden la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 22, paso 3, 80 mg) y el piperidina-4-carboxilato de etilo (29 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añaden el 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (3,1 mg), el piperidina-4-carboxilato de etilo (29 mg) y el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (1,5 mg)

30 y se agita la mezcla a 80°C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluye la mezcla con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a sequedad. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, ciclohexano/EtOAc de 1:0 => 4:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (3 mg) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 555,3 [M+H⁺].

35 Ejemplo 43

ácido 3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-benzoico

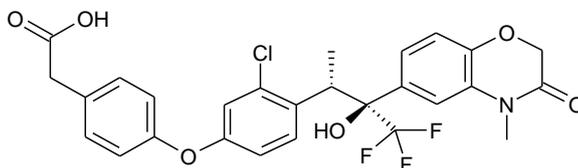


De modo similar al ejemplo 19, paso 1, se hace reaccionar la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 22, paso 3) con el molibdeno-hexacarbonilo en presencia del

acetato de paladio (II), el 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y la piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón. EM (m/e, ISP ion neg.) = 442,1 [M-H⁺].

Ejemplo 44

- 5 ácido (4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-fenil)-acético



Paso 1: (4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-fenil)-acetato de metilo

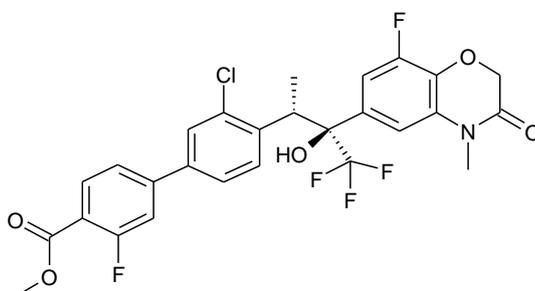
- 10 En un horno microondas se calienta a 120°C durante 10 min una suspensión de la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 22, paso 3, 50 mg), el 4-hidroxifenilacetato de metilo (26 mg), el carbonato de cesio (68 mg), el yoduro de cobre (I) (2 mg) y el clorhidrato de la N,N-dimetilglicina (4,5 mg) en dioxano (0,5 ml). No se completa la reacción. Se coloca la mezcla reaccionante en un baño de calentamiento y se agita a 70°C durante 16 h y a 90°C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente,
- 15 se añade agua y se extrae la mezcla con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua, se filtra y se concentra a sequedad. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, ciclohexano/EtOAc de 1:0 => 0:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (23 mg) en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 564 [M+H⁺].

Paso 2: ácido (4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-fenil)-acético

- 20 De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el (4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-fenil)-acetato de metilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 548,2 [M-H⁺].

Ejemplo 45

- 25 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-(8-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo



Paso 1: 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-acetil]-8-fluor-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

- 30 De modo similar al ejemplo 1, paso 1, se convierte el ácido (4-bromo-2-cloro-fenil)-acético en el cloruro de ácido y se hace reaccionar con la 8-fluor-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en presencia de AlCl₃, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón. EM (m/e, ISP ion neg.) = 411,9 [M-H⁺].

Paso 2: 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-propionil]-8-fluor-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

- 35 De modo similar al ejemplo 1, paso 2, se hace reaccionar la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-acetil]-8-fluor-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con el hidruro sódico y el yoduro de metilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e, ISP ion neg.) = 423,9 [M-H⁺].

Paso 3: 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluorometil-propil]-8-fluor-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

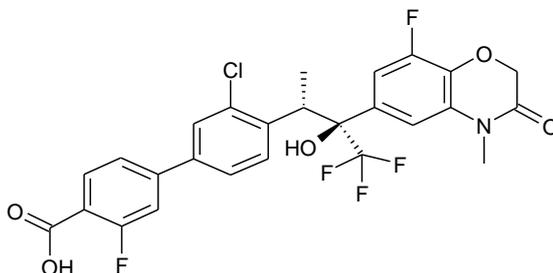
- 40 De modo similar al ejemplo 1, paso 3, se hace reaccionar la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-propionil]-8-fluor-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con el (trifluorometil)-trimetilsilano y el fluoruro de tetrametilamonio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 496,0 [M+H⁺].

Paso 4: 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-(8-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo

- 45 De modo similar al ejemplo 17, paso 2, se hace reaccionar la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-8-fluor-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con el ácido 3-fluor-4-metoxicarbonilfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (m/e) = 570,3 [M+H⁺].

Ejemplo 46

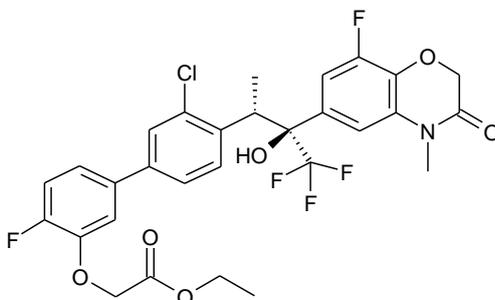
ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-(8-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxílico



- 5 De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-(8-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo (ejemplo 45), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 554,2 [M-H⁺].

Ejemplo 47

- 10 {3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-(8-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-iloxi}-acetato de etilo



Paso 1: 6-[2-(3-cloro-4'-fluor-3'-metoxi-bifenil-4-il)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-8-fluor-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

- 15 De modo similar al ejemplo 17, paso 2, se hace reaccionar la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-8-fluor-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 45, paso 3) con el ácido 4-fluor-3-metoxifenil-borónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (m/e, ISP ion neg.) = 540,3 [M-H⁺].

20 Paso 2: 6-[2-(3-cloro-4'-fluor-3'-hidroxi-bifenil-4-il)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-8-fluor-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

De modo similar al ejemplo 1, paso 4, se hace reaccionar la 6-[2-(3-cloro-4'-fluor-3'-metoxi-bifenil-4-il)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-8-fluor-4-metil-4H-benzo-[1,4]oxazin-3-ona con el BBr₃, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e, ISP ion neg.) = 526,2 [M-H⁺].

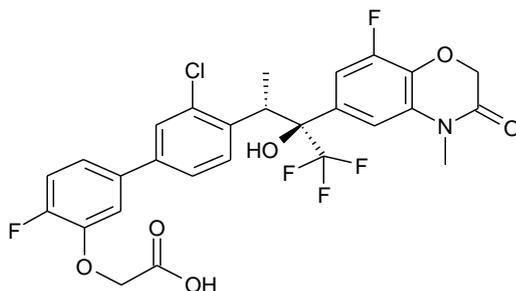
25 Paso 3: {3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-(8-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-iloxi}-acetato de etilo

De modo similar al ejemplo 1, paso 5, se hace reaccionar la 6-[2-(3-cloro-4'-fluor-3'-hidroxi-bifenil-4-il)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-8-fluor-4-metil-4H-benzo-[1,4]oxazin-3-ona con el bromoacetato de etilo y el carbonato de cesio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (m/e) = 614,2 [M+H⁺].

30

Ejemplo 48

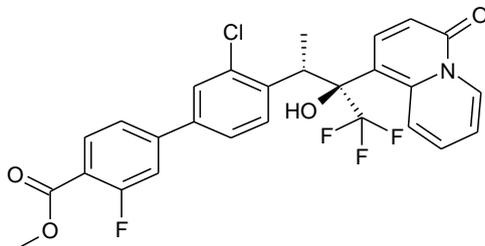
ácido {3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-(8-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-iloxi}-acético



De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el {3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-(8-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-iloxi}-acetato de etilo (ejemplo 47), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 584,2 [M-H⁺].

5 Ejemplo 49

3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-oxo-4H-quinolizin-1-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo



Pasos 1 y 2: 1-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-propionil]-quinolizin-4-ona

10 A una suspensión del ácido 4-oxo-4H-quinolizina-1-carboxílico (1 g) en CH₂Cl₂ (6,9 ml) se le añaden dos gotas de la N,N-dimetilformamida y el cloruro de oxalilo (1,095 g). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se concentra a sequedad. Se añade el 1,2-dimetoxietano y se evapora el disolvente otra vez, obteniéndose el cloruro de ácido en bruto. A una suspensión de cinc en polvo (691 mg) en 1,2-dimetoxietano (7 ml) se le añade el tetra-kis(trifenil-fosfina)paladio(0) (61 mg). Se añade una suspensión del cloruro de ácido en 1,2-dimetoxietano (7 ml). Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se le añade lentamente, durante 45 min, una solución del 4-bromo-1-bromometil-2-cloro-benceno (1,50 g) en 1,2-dimetoxietano (7 ml). Se agita la mezcla a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH de 1:0 => 9:1), obteniéndose un sólido incoloro (263 mg). Se alquila el producto de la reacción con yodometano de modo similar al ejemplo 1, paso 2, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo amarillo. EM (m/e) = 391,9 [M+H⁺].

Paso 3: 1-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-quinolizin-4-ona

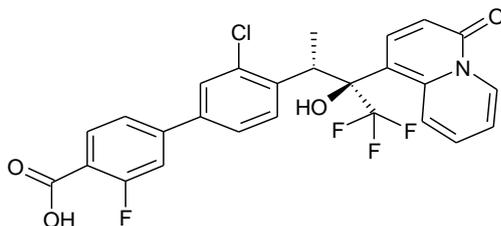
25 De modo similar al ejemplo 1, paso 3, se hace reaccionar la 1-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-propionil]-quinolizin-4-ona con el (trifluormetil)trimetilsilano y el fluoruro de tetrametilamonio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 460,2 [M+H⁺].

Paso 4: 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-oxo-4H-quinolizin-1-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo

30 De modo similar al ejemplo 17, paso 2, se hace reaccionar la 1-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-quinolizin-4-ona con el ácido 3-fluor-4-metoxi-carbonilfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 534,2 [M+H⁺].

Ejemplo 50

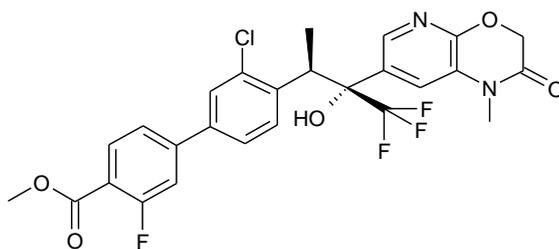
ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-oxo-4H-quinolizin-1-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico



35 De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-oxo-4H-quinolizin-1-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo (ejemplo 49), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 518,1 [M-H⁺].

Ejemplo 51

40 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo



Paso 1: 6-metoxicarbonilmetoxi-5-nitro-nicotinato de etilo

A una solución del 6-cloro-5-nitro-nicotinato de etilo (10,5 g, obtenido a partir del ácido 6-hidroxi-nicotínico con a) ácido nítrico fumante, b) PCl_5 , POCl_3 , c) EtOH, ver WO 2005/012288) en dioxano (100 ml) se le añade el glicolato de metilo (4,92 g). Se añade a 0°C en porciones el hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral, 2,19 g). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se añade agua y se extrae la mezcla con EtOAc. Se seca la fase orgánica (MgSO_4), se filtra y se concentra a sequedad. Se purifica el producto por cromatografía (SiO_2 , ciclohexano/EtOAc de 1:0 => 7:3), obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,026 g) en forma de aceite amarillo. EM (m/e) = 285,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Paso 2: 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina-7-carboxilato de etilo

A una solución del 6-metoxicarbonilmetoxi-5-nitro-nicotinato de etilo (3,271 g) en ácido acético (25 ml) se le añade hierro en polvo (9,64 g). Se agita la mezcla a 60°C durante 2 h. Se filtra la mezcla y se lava la torta del filtro con ácido acético, EtOAc, EtOH, diclorometano y con MeOH. Se concentra el líquido filtrado. Se suspende el residuo en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1 y se pasa con más cantidad de la misma mezcla de disolventes a través de gel de sílice, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,52 g) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (m/e) = 223,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Paso 3: 1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina-7-carboxilato de etilo

A una solución del 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina-7-carboxilato de etilo (1,518 g) en la N,N-dimetilacetamida (15 ml) se le añaden KOtBu (0,843 g) y el yoduro de metilo (1,067 g). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade agua y se extrae la mezcla con EtOAc. Se seca la fase orgánica (MgSO_4), se filtra y se concentra a sequedad. Se purifica el producto por cromatografía (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ de 1:0 => 9:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,936 g) en forma de sólido marrón.

Paso 4: ácido 1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina-7-carboxílico

De modo similar al ejemplo 2, se hidroliza el 1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina-7-carboxilato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón.

Paso 5: 7-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-acetil]-1-metil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona

De modo similar al ejemplo 49, paso 1, se convierte el ácido 1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina-7-carboxílico en el cloruro de ácido y después se hace reaccionar con el 4-bromo-1-bromometil-2-cloro-benceno en presencia de cinc y el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e, ISP ion neg.) = 392,9 $[\text{M}-\text{H}^+]$.

Paso 6: 7-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-propionil]-1-metil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona

De modo similar al ejemplo 1, paso 2, se hace reaccionar la 7-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-acetil]-1-metil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona con hidruro sódico e yoduro de metilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e, ISP ion neg.) = 407,2 $[\text{M}-\text{H}^+]$.

Paso 7: 7-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-1-metil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona

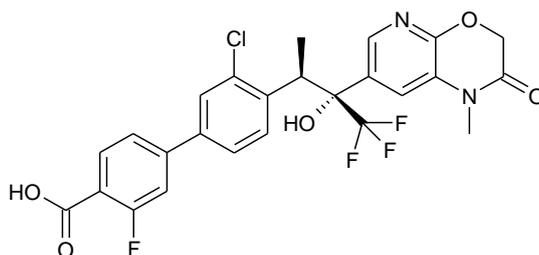
De modo similar al ejemplo 1, paso 3, se hace reaccionar la 7-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-propionil]-1-metil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona con el (trifluorometil)tri-metilsilano y el fluoruro de tetrametilamonio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 477,0 $[\text{M}-\text{H}^+]$.

Paso 8: 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo

De modo similar al ejemplo 17, paso 2, se hace reaccionar la 7-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-1-metil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona con el ácido 3-fluor-4-metoxicarbonilfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 553,4 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 52

ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico

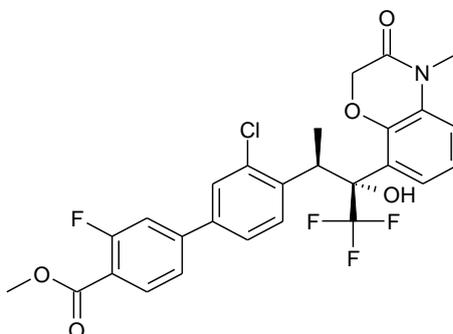


De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo (ejemplo 51), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 537,2 [M-H⁺].

5

Ejemplo 53

3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo



10

Paso 1: 8-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-acetil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

De modo similar al ejemplo 49, paso 1, se convierte el ácido 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-8-carboxílico (nº de reg. CAS 1017273-27-6) en el cloruro de ácido y después se hace reaccionar con el 4-bromo-1-bromometil-2-cloro-benceno en presencia de cinc y el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 392,1 [M-H⁺].

15

Paso 2: 8-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-propionil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

De modo similar al ejemplo 1, paso 2, se hace reaccionar la 8-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-acetil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con hidruro sódico e yoduro de metilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado. EM (m/e) = 408,3 [M+H⁺].

20

Paso 3: 8-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

De modo similar al ejemplo 1, paso 3, se hace reaccionar la 8-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-propionil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con el (trifluormetil)trimetilsilano y el fluoruro de tetrametilamonio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (m/e, ISP ion neg.) = 476 [M-H⁺].

25

Paso 4: 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo

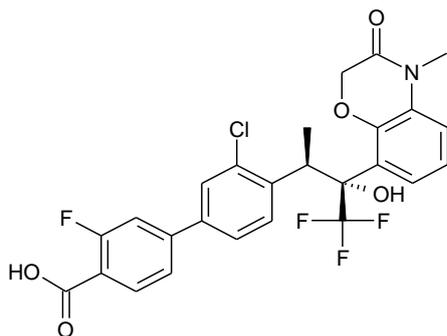
De modo similar al ejemplo 17, paso 2, se hace reaccionar la 8-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con el ácido 3-fluor-4-metoxycarbonilfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 552,3 [M+H⁺].

30

Ejemplo 54

ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico

35

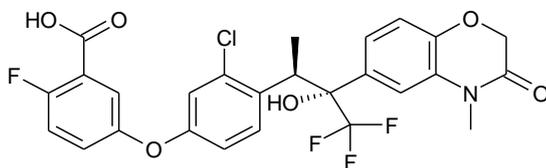


De modo similar al ejemplo 2, se hidroliza el 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo (ejemplo 53), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 536,1 [M-H⁺].

5

Ejemplo 56

ácido 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico



- 10 Paso 1: 6-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
A una solución del ácido (2-cloro-4-metoxi-fenil)-acético (nº de reg. CAS 91367-09-8) (20 g, 100 mmoles) en tetrahydrofurano (400 ml) se le añaden por goteo (15 min) la N,N-dimetilformamida (1 ml) y el cloruro de oxalilo (20,2 g, 160 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente; se añade tolueno y se evapora de nuevo. Se seca el residuo con alto vacío, obteniéndose el cloruro de ácido en bruto. A una solución enfriada (baño de hielo) de la 4-metil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (16,6 g, 100 mmoles) en 1,2-dicloroetano (110 ml) se le añade el AlCl₃ (39,9 g, 300 mmoles). Se agita la mezcla durante 30 min y se añade por goteo a 2°C durante 1,2 h una solución del cloruro de ácido en 1,2-dicloroetano (110 ml). Se agita la mezcla a 0°C durante 4,5 h. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y ácido clorhídrico y se extrae tres veces con diclorometano. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se seca el residuo con alto vacío durante 17 h. Se agita el producto sólido con etanol (180 ml) a t.amb. durante 1,5 h, se filtra y se seca con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (26,1 g) en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 346,1 [M+H⁺].

- 25 Paso 2: (RS)-6-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-propionil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
A una solución de la 6-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (5,9 g, 17 mmoles) en tetrahydrofurano (380 ml) se le añade hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,72 g, 17,9 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h y se coloca en un baño de hielo. Se añade por goteo (5 min) una solución de yoduro de metilo (2,54 g, 17,9 mmoles) en tetrahydrofurano (15 ml). Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla a 35°C durante 3,5 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae dos veces con AcOEt. Se lavan las fases orgánicas con agua y salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto mediante cromatografía de columna (SiO₂, heptano/EtOAc = 2:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,3 g) en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 360,2 [M+H⁺].

- 35 Paso 3: 6-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
A una solución de la (RS)-6-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-propionil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (5,56 g, 15,45 mmoles) en tetrahydrofurano (280 ml) se le añade por goteo a 0°C (15 min) una solución del (trifluormetil)trimetilsilano (3,36 g, 23,2 mmoles) en tetrahydrofurano (55 ml). Se añade el fluoruro de tetrametilamonio (0,148 g, 1,55 mmoles) y se agita la mezcla a 0°C durante 30 min. Se añade por goteo una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahydrofurano (13,9 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante 45 min. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae dos veces con AcOEt. Se lavan las fases orgánicas con agua y salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto mediante cromatografía de columna (SiO₂, heptano/EtOAc 4:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,9 g) en forma de semisólido blanco. EM (m/e) = 430,2 [M+H⁺].

- 45 Paso 4: 6-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
Se enfría a -70°C una solución de la 6-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (4,9 g, 11,4 mmoles) en diclorometano (130 ml). Se añade por goteo (25 min) una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (45,6 ml) y se agita la mezcla a -70°C durante 1,5 h. Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla a t.amb. durante 3 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una mezcla de agua-hielo y

una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrae tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas con agua, se secan (MgSO_4) y se concentran. Se seca el producto con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,9 g) en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 416,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

5 Paso 5: 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de etilo

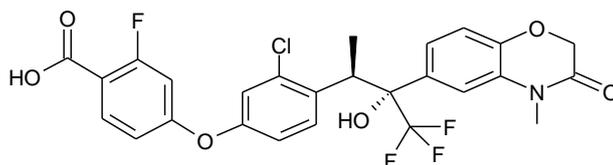
De modo similar al ejemplo 5 se hace reaccionar la 6-[(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (63 mg) con el ácido 3-etoxicarbonil-4-fluorfenilborónico, el acetato de cobre (II) y la piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado (25 mg) en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 582,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

10 Paso 6: ácido 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico

15 A una solución del 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de etilo (23 mg, 0,04 mmoles) en tetrahidrofurano (0,085 ml) y metanol (0,085 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa 1 M de LiOH (0,08 ml, 0,08 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se acidifica empleando una solución acuosa 1 M de HCl. Se concentra la mezcla. Se añade agua al residuo, se extrae dos veces con AcOEt, se lavan las fases orgánicas con agua, se secan (MgSO_4) y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (18 mg) en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 552,2 $[\text{M}-\text{H}^-]$.

20 Ejemplo 57

ácido 4-{3-cloro-4-[(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico



25 Paso 1: 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo

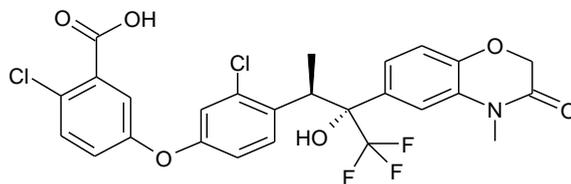
De modo similar al ejemplo 5 se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 56, paso 4) con el ácido 3-fluor-4-metoxicarbonilfenilborónico, el acetato de cobre (II) y la piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 566,2 $[\text{M}-\text{H}^-]$

30 Paso 2: ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico

35 De modo similar al ejemplo 56, paso 6, se hidroliza el 4-{3-cloro-4-[(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 554,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 58

40 ácido 2-cloro-5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico



Paso 1: 2-cloro-5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de etilo

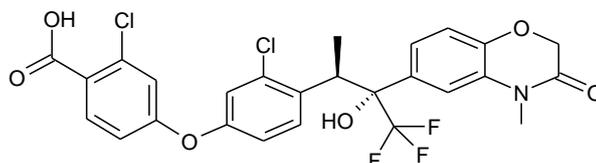
45 De modo similar al ejemplo 5 se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 56, paso 4) con el ácido 4-cloro-3-(etoxicarbonil)benzenoborónico, el acetato de cobre (II) y la piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 596,3 $[\text{M}-\text{H}^-]$

50 Paso 2: ácido 2-cloro-5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico

De modo similar al ejemplo 56, paso 6, se hidroliza el 2-cloro-5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 570,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 59

ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico



5 Paso 1: 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo

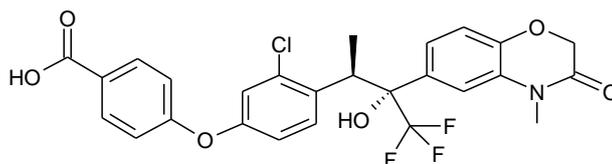
De modo similar al ejemplo 5 se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 56, paso 4) con el ácido 3-cloro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico, el acetato de cobre (II) y la piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 582,2 [M-H⁺]

Paso 2: ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico

De modo similar al ejemplo 56, paso 6, se hidroliza el 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 568,3 [M-H⁺].

Ejemplo 60

ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico



Paso 1: 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo

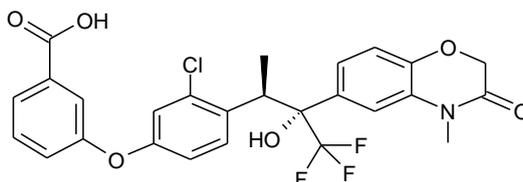
De modo similar al ejemplo 5 se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 56, paso 4) con el ácido 4-metoxicarbonil-fenilborónico, el acetato de cobre (II) y la piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 548,2 [M-H⁺]

Paso 2: ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico

De modo similar al ejemplo 56, paso 6, se hidroliza el 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo (t.amb., 21 h), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 534,1 [M-H⁺].

Ejemplo 61

ácido 3-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico



Paso 1: 3-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo

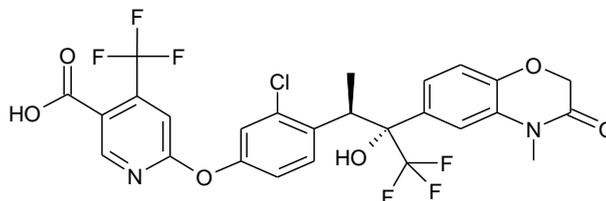
De modo similar al ejemplo 5 se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 56, paso 4) con el ácido 3-metoxicarbonil-fenilborónico, el acetato de cobre (II) y la piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 548,2 [M-H⁺]

Paso 2: ácido 3-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico

De modo similar al ejemplo 56, paso 6, se hidroliza el 3-{3-cloro-4-[-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo (t.amb., 5 h), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 534,1 [M-H⁺].

5 Ejemplo 62

ácido 6-{3-cloro-4-[(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-4-trifluorometil-nicotínico



10 Paso 1: 6-{3-cloro-4-[(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-4-trifluorometil-nicotinato de metilo

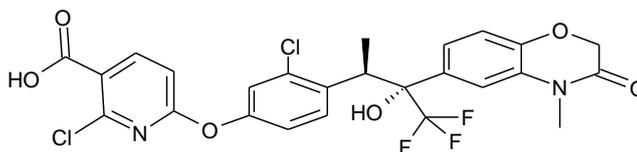
A una solución del 6-cloro-4-(trifluorometil)nicotinato de metilo (24 mg, 0,1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se le añaden la 6-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 56, paso 4, 42 mg, 0,1 mmoles) y la trietilamina (13 mg, 0,13 mmoles). Se agita la solución a t.amb. durante 10 min. A la solución se le añade el 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (2 mg, 0,02 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 4 h más. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae dos veces con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran. Se purifica en producto en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, heptano/AcOEt 4:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (58 mg) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 619,2 [M+H⁺].

20 Paso 2: ácido 6-{3-cloro-4-[(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-4-trifluorometil-nicotínico

De modo similar al ejemplo 56, paso 6, se hidroliza el 6-{3-cloro-4-[(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-4-trifluorometil-nicotinato de metilo (t.amb., 6 h) y se purifica mediante cromatografía de columna (gel de sílice, AcOEt), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 605,2 [M-H⁺].

Ejemplo 63

ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico



30 Paso 1: 2-cloro-6-{3-cloro-4-[(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo

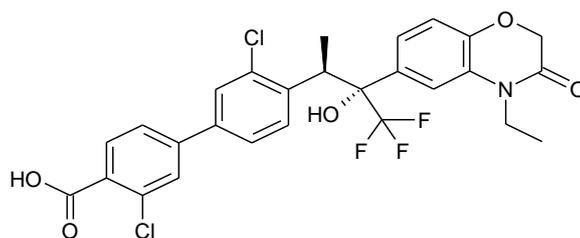
De modo similar al ejemplo 62, paso 1, se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 56, paso 4) con el 2,6-dicloro-piridina-3-carboxilato de metilo y DABCO, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 585,2 [M+H⁺].

Paso 2: ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico

De modo similar al ejemplo 56, paso 6, se hidroliza el 2-cloro-6-{3-cloro-4-[(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo (t.amb., 2,5 h), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 571,2 [M+H⁺].

Ejemplo 64

45 ácido 3,3'-dicloro-4'-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxílico



Paso 1: 4-etil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

A una solución enfriada de la 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (11,93 g, 80 mmoles) en N,N-dimetilformamida (120 ml) se le añade en porciones entre 0°C y 5°C (1 h) el hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 3,2 g, 80 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C durante 1 h. A la mezcla enfriada se le añade por goteo el yoduro de etilo (13,7 g, 88 mmoles). Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla a t.amb. durante 17 h. Se vierte la mezcla sobre agua y se extrae dos veces con AcOEt. Se lavan las fases orgánicas con salmuera y agua, se secan (MgSO₄) y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/AcOEt 9:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (13,3 g) en forma de aceite incoloro.

Paso 2: 6-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetil]-4-etil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

De modo similar al ejemplo 56, paso 1, se hace reaccionar a 0°C durante 3 h la 4-etil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (10,2 g) con cloruro de (2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetilo y el AlCl₃ en 1,2-dicloroetano. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/AcOEt 2:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (12,3 g) en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 360,1 [M+H⁺]

Paso 3: 6-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-propionil]-4-etil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

De modo similar al ejemplo 56, paso 2, se hace reaccionar a t.amb. durante 5,5 h la 6-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetil]-4-etil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (7,7 g) con el yoduro de metilo. Se purifica el producto mediante cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/AcOEt = 2:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (5,1 g) en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 374,1 [M+H⁺]

Paso 4: 6-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-4-etil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

De modo similar al ejemplo 56, paso 3, se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-propionil]-4-etil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1,58 g) con el (trifluormetil)-tri-metilsilano. Se purifica el producto por cromatografía flash (gel de sílice, heptano/AcOEt = 2:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,58 g) en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 444,3 [M+H⁺]

Paso 5: 6-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-4-etil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

De modo similar al ejemplo 56, paso 4, se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-etil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1,58 g) con una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,57 g) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 430,2 [M+H⁺].

Paso 6: trifluormetanosulfonato de 3-cloro-4-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-tri-fluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilo

Se trata la 6-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-etil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (1,97 g, 4,59 mmoles) en diclorometano (75 ml) con la trietil-amina (1,07 g, 10,5 mmoles), se enfría a -20°C y se trata durante 10 minutos con anhídrido trifluormetanosulfónico (1,55 g, 5,5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a -20°C durante 15 min. y a t.amb. durante 3 h y se diluye con diclorometano (75 ml). Se lava la fase orgánica con HCl acuoso 1 M, agua y salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra con vacío. Se seca el residuo sólido con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,45 g) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 562,1 (M+H⁺)

Paso 7: 3,3'-dicloro-4'-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo

Se tratan el trifluormetanosulfonato de 3-cloro-4-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilo (150 mg, 0,27 mmoles), el ácido 3-cloro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (86 mg, 0,4 mmoles) y el 1,1-bis(difenilfosfina)-ferroceno-paladio(II)-diclorometano (11 mg, 0,05 moles) en dioxano (0,8 ml) con agua (0,6 ml) y una solución 1 M de Na₂CO₃ (0,4 ml, 0,4 mmoles) y se agitan en atmósfera de argón a 70°C durante 6,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (10 g de gel de sílice, heptano/AcOEt = 4:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (112 mg) en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 582,3 [M+H⁺].

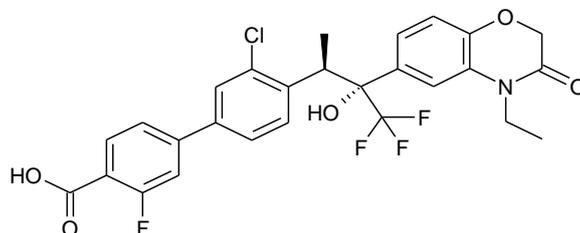
Paso 8: ácido 3,3'-dicloro-4'-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxílico

De modo similar al ejemplo 56, paso 6, se hidroliza el 3,3'-dicloro-4'-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bi-fenil-4-carboxilato de metilo (110 mg, 0,19 mmoles) (65°C, 3 h).

Se trata el producto con heptano durante 17 h, se filtra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 566,2 [M-H⁺].

Ejemplo 65

- 5 ácido 3'-cloro-4'-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico



Paso 1: 3'-cloro-4'-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxilato de metilo

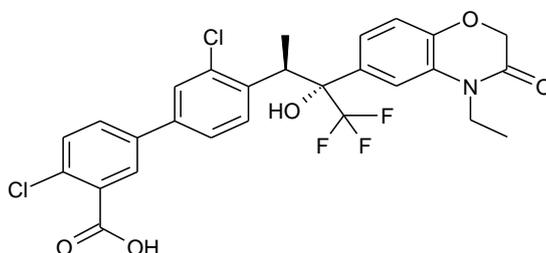
- 10 De modo similar al ejemplo 64, paso 7, se hace reaccionar el trifluormetanosulfonato de 3-cloro-4-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilo (ejemplo 64, paso 6) con el ácido 3-fluor-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (70°C, 5,5 h), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 566,3 [M+H⁺].

- 15 Paso 2: ácido 3'-cloro-4'-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico

- De modo similar al ejemplo 56, paso 6, se hidroliza el 3'-cloro-4'-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bi-fenil-4-carboxilato de metilo (65°C, 3 h). Se trata el producto con heptano durante 17 h, se filtra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 550,2 [M-H⁺].
- 20

Ejemplo 66

ácido 4,3'-dicloro-4'-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-carboxílico



- 25 Paso 1: 4,3'-dicloro-4'-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-carboxilato de metilo

- De modo similar al ejemplo 64, paso 7, se hace reaccionar el trifluormetanosulfonato de 3-cloro-4-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilo (ejemplo 64, paso 6) con el ácido 4-cloro-3-(etoxicarbonil)fenilborónico (70°C, 5,5 h), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 596,3 [M+H⁺].
- 30

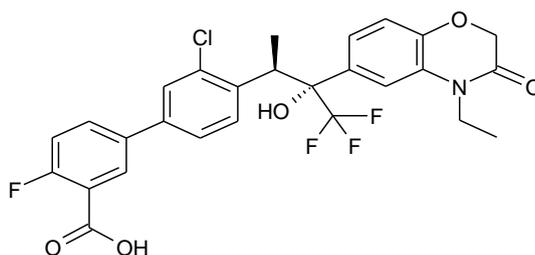
Paso 2: ácido 4,3'-dicloro-4'-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-carboxílico

- 35 De modo similar al ejemplo 56, paso 6, se hidroliza el 4,3'-dicloro-4'-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-carboxilato de metilo (65°C, 3 h). Se trata el producto con heptano durante 17 h, se filtra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 566,2 [M-H⁺].

Ejemplo 67

ácido 3'-cloro-4'-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bifenil-3-carboxílico

40



Paso 1: 3'-cloro-4'-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bifenil-3-carboxilato de etilo

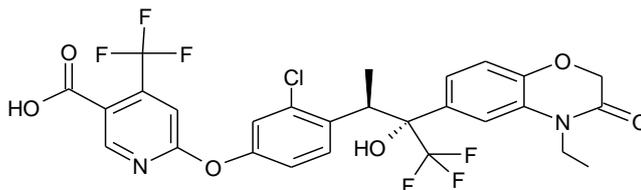
- 5 De modo similar al ejemplo 64, paso 7, se hace reaccionar el trifluormetanosulfonato de 3-cloro-4-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilo (ejemplo 64, paso 6) con el ácido 4-fluor-3-(etoxicarbonil)fenilborónico (70°C, 5 h), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 580,3 [M+H⁺].

10 Paso 2: ácido 3'-cloro-4'-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bifenil-3-carboxílico

De modo similar al ejemplo 56, paso 6, se hidroliza el 3'-cloro-4'-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bi-fenil-3-carboxilato de etilo (65°C, 3 h), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 550,2 [M-H⁻].

15 Ejemplo 68

ácido 6-{3-cloro-4-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotínico



20 Paso 1: 6-{3-cloro-4-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotinato de metilo

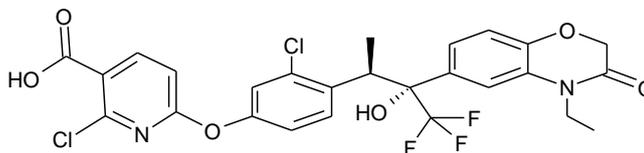
De modo similar al ejemplo 62, paso 1, se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-etil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 64, paso 5) con el 6-cloro-4-(trifluormetil)nicotinato de metilo y DABCO, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 633,4 [M+H⁺].

25 Paso 2: ácido 6-{3-cloro-4-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotínico

- 30 De modo similar al ejemplo 56, paso 6, se hidroliza el 6-{3-cloro-4-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotinato de metilo (0°C, 2,5 h y a t.amb., 1 h). Se purifica el producto en bruto por cromatografía (gel de sílice, heptano/AcOEt = 1:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 619,3 [M+H⁺].

Ejemplo 69

ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico



35 Paso 1: 2-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo

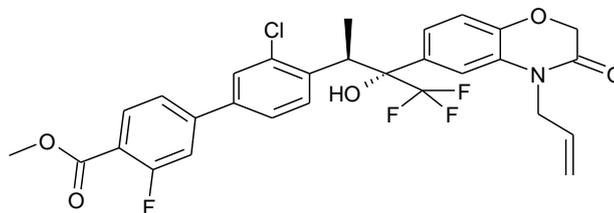
- 40 De modo similar al ejemplo 62 paso 1, se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-etil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 64, paso 5) con el 2,6-dicloro-piridina-3-carboxilato de metilo y DABCO (t.amb., 21 h), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 599,3 [M+H⁺].

Paso 2: ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico

De modo similar al ejemplo 56, paso 6, se hidroliza el 2-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo (t.amb., 2,5 h), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 585,2 [M+H⁺].

5 Ejemplo 70

4'-[2-(4-alil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3'-cloro-3-fluor-bifenil-4-carboxilato de metilo



Paso 1: 4-alil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

10 De modo similar al ejemplo 64, paso 1, se hace reaccionar la 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (15 g) con el 3-bromopropeno, obteniéndose el compuesto epigrafiado (17,4 g) en forma de aceite incoloro. EM (m/e) = 190,3 [M+H⁺].

Paso 2: 4-alil-6-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

15 De modo similar al ejemplo 56, paso 1, se hace reaccionar a 0°C durante 3 h la 4-alil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (18,8 g) con el cloruro de (2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetilo y el AlCl₃ en 1,2-dicloroetano. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/AcOEt = 6:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (10,6 g) en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 372,2 [M+H⁺].

Paso 3: 4-alil-6-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-propionil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

20 De modo similar al ejemplo 56, paso 2, se hace reaccionar a t.amb. durante 2 h la 4-alil-6-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (8,9 g) con el yoduro de metilo. Se trata el producto en bruto con etanol (25 ml), se filtra y se seca con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (7,2 g) en forma de sólido ligeramente amarillento. EM (m/e) = 386,2 [M+H⁺].

Paso 4: 4-alil-6-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

25 De modo similar al ejemplo 56, paso 3, se hace reaccionar la 4-alil-6-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-propionil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (7,2 g) con el (trifluormetil)-trimetilsilano. Se purifica el producto por cristalización en heptano/AcOEt (4:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,45 g) en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 456,3 [M+H⁺].

Paso 5: 4-alil-6-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

30 De modo similar al ejemplo 56, paso 4, se hace reaccionar la 4-alil-6-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (2,5 g) con una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,3 g) en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 442,3 [M+H⁺].

Paso 6: trifluormetanosulfonato de 4-[2-(4-alil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-cloro-fenilo

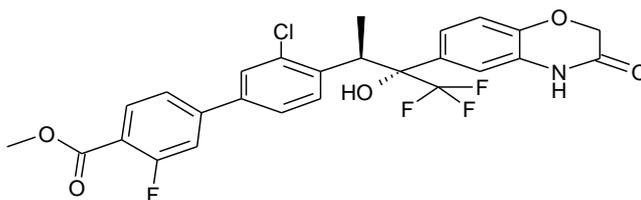
35 De modo similar al ejemplo 64, paso 6, se hace reaccionar la 4-alil-6-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (2,53 g) con el anhídrido trifluormetansulfónico en diclorometano. Se trata el producto con heptano, se filtra y se seca con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,65 g) en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 574,2 [M+H⁺].

Paso 7: 4'-[2-(4-alil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3'-cloro-3-fluor-bifenil-4-carboxilato de metilo

45 De modo similar al ejemplo 64, paso 7, se hace reaccionar el trifluormetanosulfonato de 4-[2-(4-alil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-cloro-fenilo (58 mg) con el ácido (3-fluor-4-metoxicarbonil)borónico (80°C, 17 h), obteniéndose el compuesto epigrafiado (19 mg) en forma de sólido amorfo incoloro. EM (m/e) = 578,1 [M+H⁺].

Ejemplo 71

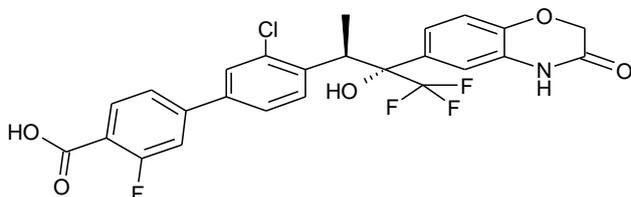
50 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo



- 5 A una suspensión del 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo (255 mg, 0,44 mmoles, ejemplo 70, paso 7) en n-propanol (5 ml) se le añade el cloruro de rodio (III) (10 mg, 0,04 mmoles). Se agita la mezcla a reflujo durante 18 h. Se concentra la mezcla reaccionante. Se purifica en producto en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, heptano/AcOEt de 8:2 => 7:3), obteniéndose el compuesto epigrafiado (68 mg) en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 538,3 [M+H⁺].

Ejemplo 72

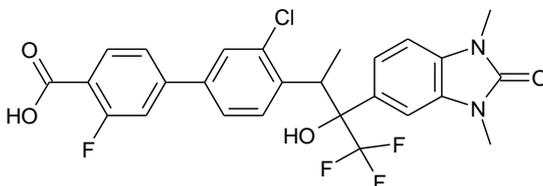
- 10 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico



- 15 De modo similar al ejemplo 56, paso 6, se hidroliza el 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo (55°C, 2 h), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 522,4 [M+H⁺].

Ejemplo 73

- ácido 3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico



- 20 Paso 1: 2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-propionaldehído

Se añade a temperatura ambiente el tert-butoxido potásico (7,53 g) a una solución de la 2-cloro-4-bromoacetofenona (nº de reg. CAS 252561-81-2, 10,45 g) y el cloruro de (metoximetil)-trifenilfosfio (21,48 g) en THF (100 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade una solución acuosa de HCl al 25% (90 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente 1 h y se vierte cuidadosamente sobre una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Después de la neutralización, se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, formándose un aceite. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/heptano 1:4), obteniéndose el compuesto epigrafiado (8,1 g) en forma de aceite amarillo. EM (m/e, ISP ion neg.) = 247,2 [M-H⁺].

- 30 Paso 2: 5-bromo-1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona

Se añade el 1,1'-carbonyldiimidazol (2,1 g) en NMP (5 ml) a una solución de la 4-bromo-o-fenilenodiamina (nº de reg. CAS 1575-37-7, 2 g) en NMP (5 ml). Se calienta la mezcla a 100°C durante 2 h y se deja enfriar a 60°C. Se añade MeOH (3 ml) y se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente. Se añade agua (50 ml). Se filtra la mezcla. Se lava el residuo con isopropanol y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,65 g) en forma de sólido marrón oscuro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 213,1 [M-H⁺].

Paso 3: 5-bromo-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona

40 Se añade el yodometano (2,41 g) a una suspensión de la 5-bromo-1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona (1,65 g) y el tert-butoxido potásico (1,91 g) en DMA (20 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla sobre HCl acuoso 2,5 N (80 ml) y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se añade heptano (50 ml) al residuo y se filtra la mezcla. Se lava el residuo con éter de dietilo y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,1 g) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (m/e) = 241,1 [M+H⁺].

- 45 Paso 4: 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-propil]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona

Se añade a -78°C una solución 1,6 M de n-BuLi en hexanos (0,62 ml) a una solución de la 5-bromo-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (241 mg) en THF a (10 ml). Se agita la suspensión gris durante 10 min y se le añade una solución del 2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-propionaldehído (248 mg) en THF (2 ml). Se agita la mezcla a -78°C durante 10 min y se calienta a temperatura ambiente. Se añade agua (25 ml) y se extrae con DCM. Se reúnen las

5

Paso 5: 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-propionil]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

Se añaden el 4-óxido de la 4-metil-morfolina (280 mg) y el perrutenato de tetrapropilamonio (36 mg) a una solución de la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-propil]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (424 mg) en DCM (5 ml) con tamices moleculares de 3A. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h, se filtra a través de SiO_2 (10 g) y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (410 mg) en forma de espuma blanca. EM (m/e) = 409,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

15

Paso 6: 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

Se añade a temperatura ambiente el fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (31 mg) a una solución del (trifluormetil)trimetilsilano (1 ml de una solución 2 M en THF) y la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-propionil]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (410 mg) en THF (20 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se añaden el MeOH (1 ml) y el fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (1 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente 1 h. Se añade agua (50 ml) y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran formándose un aceite. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO_2 , EtOAc del 0 al 100% en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (400 mg) en forma de aceite incoloro. EM (m/e) = 479,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

20

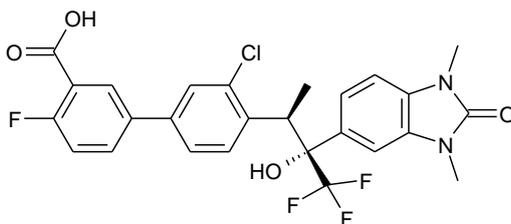
Paso 7: ácido 3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico

En un tubo sellado se calienta a 80°C durante 20 min una mezcla de la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (40 mg), el dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (7 mg), el Cs_2CO_3 (82 mg) y el ácido 3-fluor-4-metoxicarbonilfenilborónico (nº de reg. CAS 505083-04-5, 33 mg) en dioxano (2 ml). Se añade una solución acuosa 1 N de LiOH (1 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 20 min. Se acidifica la mezcla con HCOOH y se purifica por HPLC prep. (columna C18, gradiente de disolvente CH_3CN del 30-98% en agua + 0,1% de HCOOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado (32 mg) en forma de sólido amarillo. EM (m/e) = 537,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

30

35 Ejemplo 74

ácido 3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bifenil-3-carboxílico

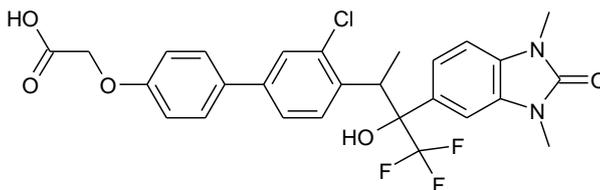


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 73, paso 7, a partir del ácido 3-etoxicarbonil-4-fluorfenilborónico (nº de reg. CAS 874219-36-0). EM (m/e) = 537,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

40

Ejemplo 75

ácido {3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-iloxi}-acético

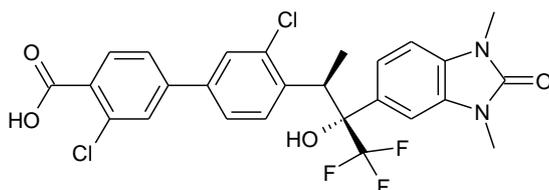


45

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 73, paso 7, a partir del etilfenoxiacetato-4-boronato de pinacol (nº de reg. CAS 269410-28-8). EM (m/e) = 549,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 76

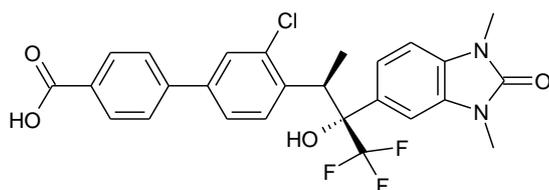
50 ácido 3,3'-dicloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 73, paso 7, a partir del ácido (3-cloro-4-metoxi-carbonil)bencenoborónico (nº de reg. CAS 603122-82-3). EM (m/e) = 553,1 [M+H⁺].

5 Ejemplo 77

ácido 3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxílico

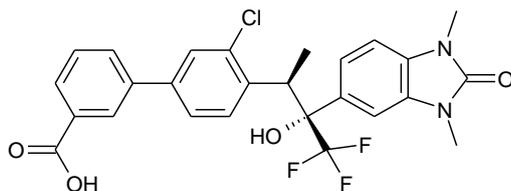


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 73, paso 7, a partir del ácido (4-metoxicarbonil-fenil)borónico (nº de reg. CAS 99768-12-4). EM (m/e) = 519,2 [M+H⁺].

10

Ejemplo 78

ácido 3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-carboxílico

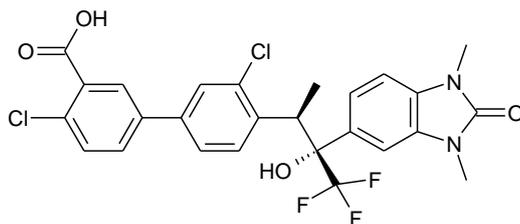


15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 73, paso 7, a partir del ácido 3-metoxicarbonilfenilborónico (nº de reg. CAS 99769-19-4). EM (m/e) = 519,2 [M+H⁺].

Ejemplo 79

20 ácido 4,3'-dicloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-carboxílico

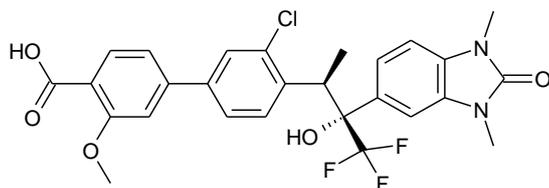


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 73, paso 7, a partir del ácido 4-cloro-3-(etoxi-carbonil)bencenoborónico (nº de reg. CAS 874219-46-2). EM (m/e) = 553,2 [M+H⁺].

25

Ejemplo 80

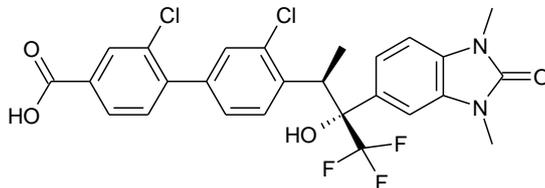
ácido 3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-metoxi-bifenil-4-carboxílico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 73, paso 7, a partir del ácido 3-metoxi-4-metoxi-carbonilfenilborónico (nº de reg. CAS 603122-41-4). EM (m/e) = 549,2 [M+H⁺].

Ejemplo 81

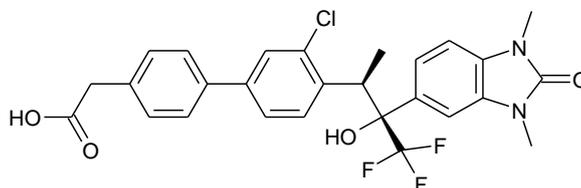
ácido 2,3'-dicloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxílico



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 73, paso 7, a partir del ácido 2-cloro-4-(metoxi-carbonil)bencenoborónico (nº de reg. CAS 603122-80-1). EM (m/e) = 553,1 [M+H⁺].

Ejemplo 82

- 10 ácido {3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-il}-acético



Paso 1: {3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-il}-acetonitrilo

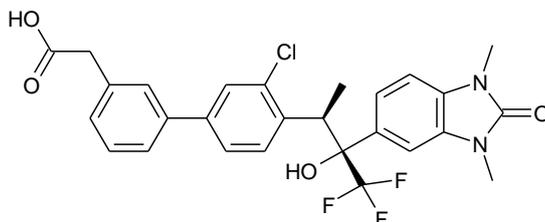
- 15 En un tubo sellado se calienta a 80°C durante 20 min una mezcla de la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona (ejemplo 73, paso 6, 40 mg), el dicloro[1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]-paladio(II) (10 mg), el Cs₂CO₃ (84 mg) y el ácido (4-cianometilfenil)borónico (nº de reg. CAS 91983-26-5, 27 mg) en dioxano (1 ml) y agua (0,1 ml). Se acidifica la mezcla con HCOOH y se purifica por HPLC prep. (columna C18, gradiente de disolvente 30-98%), obteniéndose el compuesto epigrafiado (27 mg). EM (m/e) = 514,2 [M+H⁺].

Paso 2: ácido {3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-il}-acético

- 25 Se agita a temperatura ambiente durante una noche una solución del {3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-il}-acetonitrilo (27 mg) en HCl etanólico saturado (10 ml). Se concentra la mezcla a sequedad. Se añaden etanol (1 ml), THF (2 ml) y agua (1 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade una solución acuosa 1 N de LiOH (1 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporan los disolventes orgánicos. Se diluye la fase acuosa restante con agua (10 ml), se lava con éter de dietilo (10 ml) y se acidifica con HCl acuoso concentrado. Se extrae la mezcla con EtOAc.
- 30 Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (26 mg). EM (m/e) = 533,2 [M+H⁺].

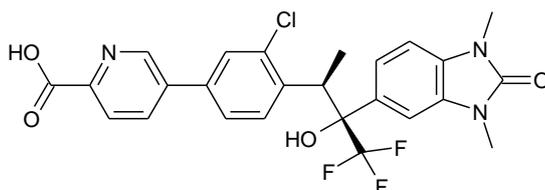
Ejemplo 83

- 35 ácido {3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-il}-acético



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82 a partir del ácido 3-cianometilfenil-borónico (nº de reg. CAS 220616-39-7). EM (m/e) = 533,3 [M+H⁺].

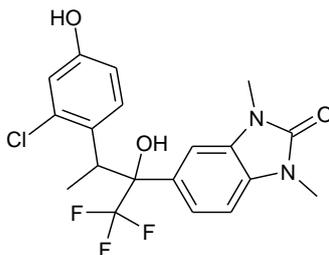
- 40 **Ejemplo 84**
ácido 5-{3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenil}-piridina-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82 a partir del 2-cianopiridina-5-boronato de pinacol (nº de reg. CAS 741709-63-7). EM (m/e) = 520,2 [M+H⁺].

5 Ejemplo 85

5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona



Paso 1: 5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetil]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

- 10 Se añade 1 gota de DMF a una solución del ácido (2-cloro-4-metoxi-fenil)-acético (CAS 91367-09-8) (800 mg) y el cloruro de oxalilo (0,55 ml) en THF (15 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min y se concentra a sequedad, obteniéndose el correspondiente cloruro de ácido. Se añade a 0°C el cloruro de aluminio (1,6 g) a una solución de la 1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (nº de reg. CAS 3097-21-0, 647 mg) en DCE (9 ml). Después de agitar durante 5 min, se añade una solución del cloruro de ácido obtenida antes en DCE (4 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente 1 h. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se extrae con DCM y EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran formándose un aceite. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc del 0 al 100 % en DCM), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1 g) en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 345,0 [M+H⁺].

Paso 2: 5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-propionil]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

- 20 Se añade a 0°C el hidruro sódico (al 55% en aceite mineral, 139 mg) a una solución de la 5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetil]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (1 g) en DMF (16 ml). Se agita la mezcla durante 30 min y se le añade a 0°C el yoduro de metilo (0,2 ml). Se añade agua a la mezcla y se extrae con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran formándose un aceite. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc del 0 al 60 % en DCM), obteniéndose el compuesto epigrafiado (830 mg) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 359,0 [M+H⁺].

Paso 3: 5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

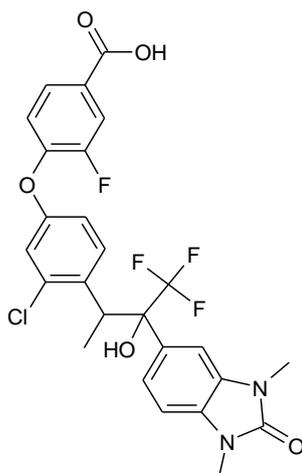
- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 73, paso 6, a partir de la 5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-propionil]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona. Espuma blanca. EM (m/e) = 429,2 [M+H⁺].

Paso 4: 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

- 35 Se añade a -65°C una solución 1 M de tribromuro de boro en DCM (3,7 ml) a una solución de la 5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (300 mg) en DCM (10 ml). Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 4 h. Se añaden el MeOH (1,4 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se agitan durante 30 min. Se extrae la mezcla con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran formándose un aceite. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc del 30 al 100% en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (259 mg) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 415,3 [M+H⁺].

40 Ejemplo 86

ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzoico



Paso 1: 4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzonitrilo

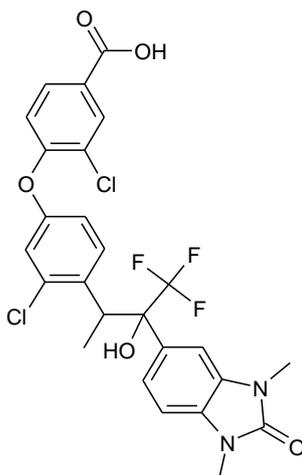
- 5 En un horno microondas se calienta a 120°C durante 30 min una mezcla de la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (ejemplo 85, 25 mg), el 3,4-difluorbenzo-nitrilo (nº de reg. CAS 64248-62-0, 10 mg) y el Cs₂CO₃ (59 mg) en DMF (1 ml). Se acidifica la mezcla con HCOOH y se purifica por HPLC prep. (columna C18, gradiente de disolvente 30-98%), obteniéndose el compuesto epigrafiado (19 mg) en forma de aceite incoloro. EM (m/e) = 534,1 [M+H⁺].

- 10 Paso 2: ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzoico

- 15 Se añade una solución acuosa 2 N de KOH (4 ml) a una solución del 4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzonitrilo (19 mg) en dioxano (2 ml). Se calienta la mezcla a 100°C durante 20 h. Se diluye la mezcla con una solución acuosa 1 N de KOH (15 ml), se lava con éter de dietilo, se acidifica con una solución acuosa de HCl al 25% y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, formándose un aceite. Se purifica el residuo por HPLC prep. (columna C18, gradiente de disolvente 30-98%), obteniéndose el compuesto epigrafiado (11 mg) en forma de aceite incoloro. EM (m/e) = 553,0 [M+H⁺].

20 Ejemplo 87

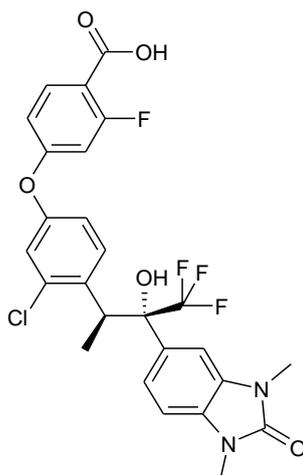
ácido 3-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 86 a partir del 3-cloro-4-fluorbenzonitrilo (nº de reg. CAS 117482-84-5), en forma de aceite incoloro. EM (m/e) = 569,1 [M+H⁺].

Ejemplo 88

ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico



Paso 1: 4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo

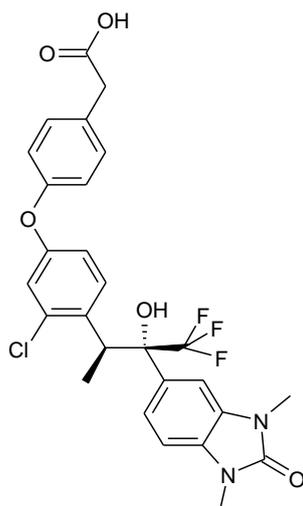
Se añaden el acetato de cobre (II) (657 mg), el ácido 3-fluor-4-metoxicarbonilfenilborónico (CAS Reg. 505083-04-5, 716 mg) y la piridina (0,3 ml) a una solución de la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (ejemplo 85, 500 mg) en DCM (20 ml). En atmósfera de aire se agita la mezcla con tamices moleculares durante 4 días y se concentra, formándose un aceite. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂, mezcla 2:1 de EtOAc/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (400 mg) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 567,1 [M+H⁺].

Paso 2: ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico

Se añaden al 4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo (400 mg) una solución acuosa 1 N de LiOH (1,5 ml), el MeOH (5 ml) y THF (10 ml). Se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporan los disolventes volátiles con vacío. Se diluye la solución acuosa residual con agua (10 ml) y se acidifica a pH 6 con HCl acuoso 1 N y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases de EtOAc, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (300 mg) en forma de espuma blanca. EM (m/e) = 551,2 [M+H⁺].

20 Ejemplo 89

ácido (4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-fenil)-acético



Paso 1: (4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-fenil)-acetonitrilo

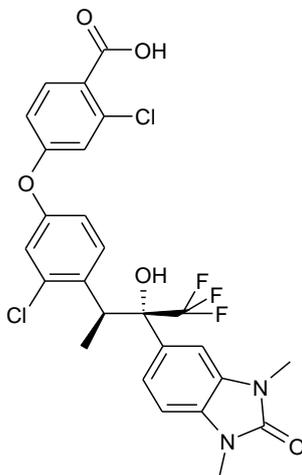
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 88, paso 1, a partir del ácido (4-cianometilfenil)-borónico (nº de reg. CAS 91983-26-5, 70 mg). Aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 530,1 [M+H⁺].

Paso 2: ácido (4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-fenil)-acético

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 86, paso 2, a partir del (4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-fenil)-acetonitrilo. Aceite incoloro. EM (m/e) = 549,2 [M+H⁺].

5 Ejemplo 90

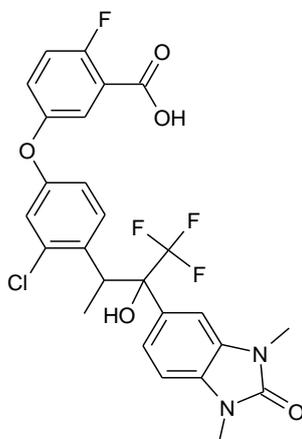
ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 88 a partir del ácido 3-cloro-4-metoxicarbonil)-bencenoborónico (nº de reg. CAS 603122-82-3). Sólido blanco. EM (m/e) = 569,1 [M+H⁺].

Ejemplo 91

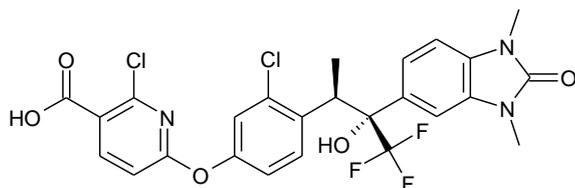
ácido 5-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 88 a partir del ácido 3-3-etoxicarbonil-4-fluorfenil-borónico (nº de reg. CAS 874219-36-0). Espuma blanca. EM (m/e) = 553,1 [M+H⁺].

Ejemplo 92

20 ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico



Paso 1: 2-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo

25 A una solución de 2,6-dicloronicotinato de metilo (nº de reg. CAS 65515-28-8, 20 mg) en DMF (0,5 ml) se le añaden la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (ejemplo 85,

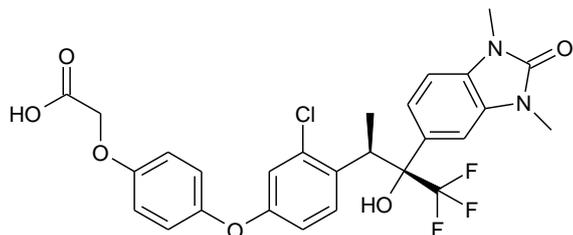
40 mg) y la trietil-amina (0,02 ml). Se agita la mezcla durante 10 min y se le añade el DABCO (2 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añade agua a la mezcla y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, formándose un aceite. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂, mezcla 1:2 de EtOAc/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (55 mg) en forma de espuma blanca. EM (m/e) = 585,9 [M+H⁺].

Paso 2: ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 88, paso 2, a partir del 2-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo. Espuma blanca. EM (m/e) = 570,1 [M+H⁺].

Ejemplo 93

ácido (4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-fenoxi)-acético



Paso 1: (4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-fenoxi)-acetónitrilo

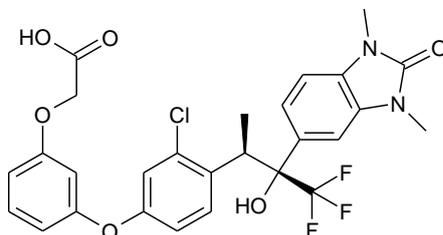
Se añaden el acetato de cobre (II) (26 mg), el 4-ciano-metoxi-fenilboronato de pinacol (nº de reg. CAS 475272-13-0, 38 mg) y el DMAP (30 mg) a una solución de la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (ejemplo 85, 20 mg) en acetonitrilo (3 ml). En atmósfera de aire se agita a 80°C durante 4 h la mezcla con tamices moleculares, se filtra a través de Celite y se concentra, formándose un aceite. Se purifica el residuo por HPLC prep. (columna C18, gradiente de disolvente CH₃CN al 20-98% en agua + 0,1% de HCOOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado (24 mg) en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 546,1 [M+H⁺].

Paso 2: ácido (4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-fenoxi)-acético

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 82, paso 2, a partir del (4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-fenoxi)-acetónitrilo. Sólido blanco. EM (m/e) = 565,2 [M+H⁺].

Ejemplo 94

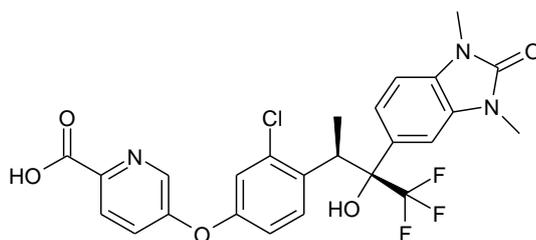
ácido (3-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-fenoxi)-acético



Se añaden el acetato de cobre (II) (39 mg), el 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi)-acetato de etilo (nº de reg. CAS 850411-07-3, 66 mg) y DMAP (44 mg) a una solución de la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (ejemplo 85, 30 mg) en acetonitrilo (3 ml). En atmósfera de aire se agita la mezcla con tamices moleculares a 80°C durante 5 h. Se añade una solución acuosa 1 N de LiOH y se agita la mezcla durante 1 h. Se acidifica la mezcla con HCOOH y se purifica por HPLC prep. (columna C18, gradiente de disolvente CH₃CN 20-98% en agua + 0,1% de HCOOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado (32 mg) en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 565,2 [M+H⁺].

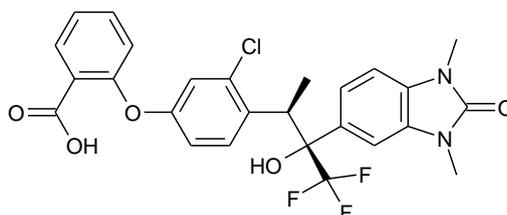
Ejemplo 95

ácido 5-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-piridina-2-carboxílico



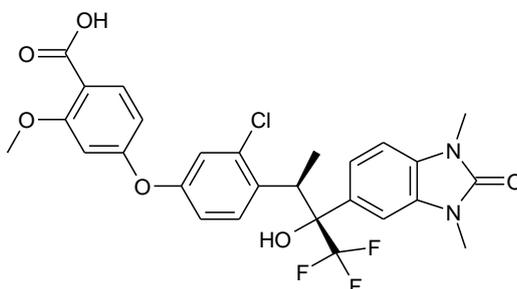
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 93 a partir del 2-cianopiridina-5-boronato de pinacol (nº de reg. CAS 741709-63-7). Aceite incoloro. EM (m/e) = 536,3 [M+H⁺].

- 5 Ejemplo 96
 ácido 2-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico



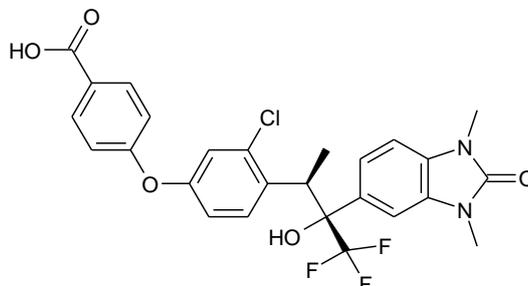
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 94 a partir del ácido (2-metoxicarbonil-fenil)-borónico (nº de reg. CAS 374538-03-1). EM (m/e) = 535,2 [M+H⁺].

- Ejemplo 97
 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-metoxi-benzoico



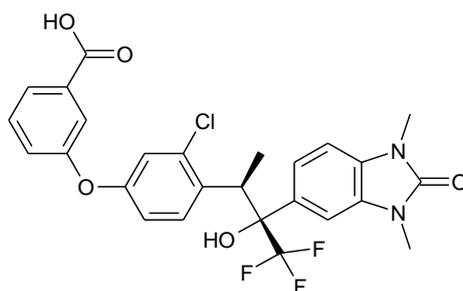
- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 94 a partir del 3-metoxi-4-metoxicarbonilfenil-boronato de pinacol (nº de reg. CAS 603122-40-3). EM (m/e) = 565,2 [M+H⁺].

- Ejemplo 98
 20 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 94 a partir del ácido (4-metoxicarbonil-fenil)-borónico (nº de reg. CAS 99768-12-4). EM (m/e) = 535,2 [M+H⁺].

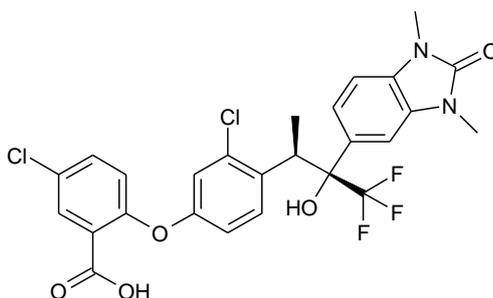
- 25 Ejemplo 99
 ácido 3-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 94 a partir del ácido 3-metoxicarbonil-fenilborónico (nº de reg. CAS 99769-19-4). EM (m/e) = 535,2 [M+H⁺].

5 Ejemplo 100

ácido 5-cloro-2-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico



10 Paso 1: 5-cloro-2-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de etilo

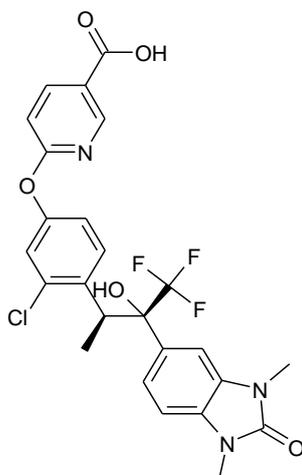
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 93, paso 1, a partir del ácido (4-cloro-2-etoxi-carbonilfenil)borónico (nº de reg. CAS 850568-61-5). Aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 597,3 [M+H⁺].

15 Paso 2: ácido 5-cloro-2-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 88, paso 2, a partir del 5-cloro-2-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de etilo. Sólido blanco. EM (m/e) = 569,3 [M+H⁺].

20 Ejemplo 101

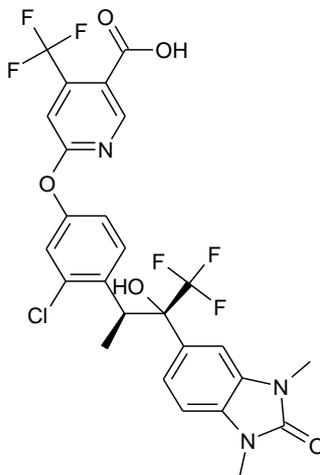
ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 92 a partir del 6-cloronicotinato de etilo (nº de reg. CAS 49608-01-7). Aceite incoloro. EM (m/e) = 536,3 [M+H⁺].

Ejemplo 102

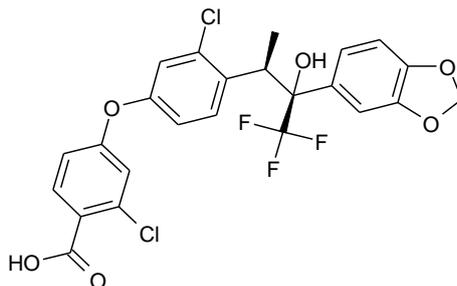
ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotínico



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 92 a partir del 6-cloro-4-(trifluormetil)nicotinato de metilo (nº de reg. CAS 261635-79-4). Aceite incoloro. EM (m/e) = 604,4 [M+H⁺].

Ejemplo 103

ácido 4-[4-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil)-3-cloro-fenoxi]-2-cloro-benzoico



- 10 Paso 1: 4-(4-acetil-3-cloro-fenoxi)-2-cloro-benzo-nitrilo
A una solución del 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo (nº de reg. CAS 3336-16-1, 1 g) y la 2-cloro-4-fluoracetofenona (nº de reg. CAS 700-35-6, 1,12 g) en DMA (10 ml) se le añade el K₂CO₃ (1,08 g). Se calienta la mezcla a 110°C durante 2 h y a 130°C durante 1 h. Se añade agua y se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, formándose un aceite. Se purifica el residuo mediante cromatografía flash (SiO₂, EtOAc del 0 al 30% en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (780 mg) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 306,0 [M+H⁺].

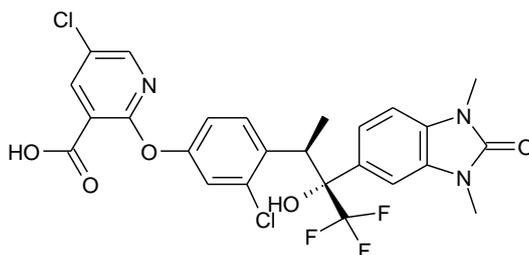
- 20 Paso 2: 2-cloro-4-[3-cloro-4-(1-metil-2-oxo-etil)-fenoxi]-benzonitrilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 73, paso 1, a partir del 4-(4-acetil-3-cloro-fenoxi)-2-cloro-benzonitrilo. Aceite ligeramente amarillo. EM (m/e, ISP ion neg.) = 318,1 [M-H⁺].

- 25 Paso 3: 4-[4-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil)-3-cloro-fenoxi]-2-cloro-benzonitrilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 73, pasos 4-6, a partir del 2-cloro-4-[3-cloro-4-(1-metil-2-oxo-etil)-fenoxi]-benzonitrilo y el 4-bromo-1,2-metilenodioxi-benceno (nº de reg. CAS 2635-13-4). Aceite incoloro. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,6 (2H, dd), 6,7-7,0 (6H, m), 5,9(1H, s), 4,3 (1H, q), 3,0 (1H, ancha s), 1,5 (3H, d).

- 30 Paso 4: ácido 4-[4-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil)-3-cloro-fenoxi]-2-cloro-benzoico
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 86, paso 2, a partir del 4-[4-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil)-3-cloro-fenoxi]-2-cloro-benzonitrilo. Aceite ligeramente amarillo. EM (m/e, ISP ion neg.) = 527,0 [M-H⁺].

Ejemplo 104

- 35 ácido 5-cloro-2-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico



Paso 1: 5-cloro-2-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo

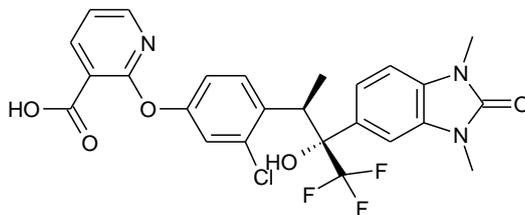
5 Se añade el tert-butóxido potásico (6 mg) a una solución de la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (ejemplo 85, 20 mg) en DMF (3,6 ml). Se añade la solución al 2,5-dicloronicotinato de metilo (nº de reg. CAS 67754-03-4, 20 mg). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se acidifica la mezcla con HCOOH y se purifica por HPLC prep. (columna C18, gradiente de disolvente CH₃CN al 20-98% en agua + 0,1% de HCOOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado (10 mg). EM (m/e) = 584,3[M+H⁺].

10 Paso 2: ácido 5-cloro-2-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 88, paso 2, a partir del 5-cloro-2-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo. EM (m/e) = 570,3 [M+H⁺].

Ejemplo 105

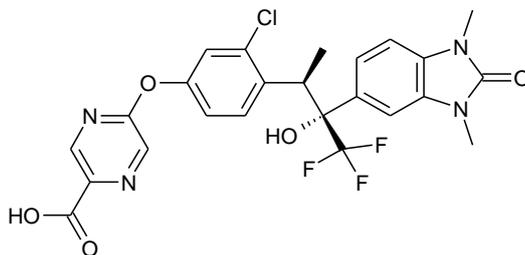
ácido 2-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 104 a partir del 2-cloronicotinato de etilo (nº de reg. CAS 1452-94-4). EM (m/e) = 536,3 [M+H⁺].

Ejemplo 106

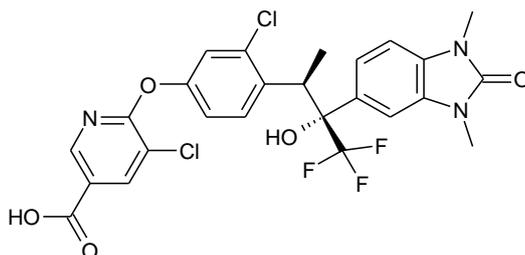
25 ácido 5-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-pirazina-2-carboxílico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 104 a partir del 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (nº de reg. CAS 33332-25-1). EM (m/e) = 537,3 [M+H⁺].

Ejemplo 107

ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico

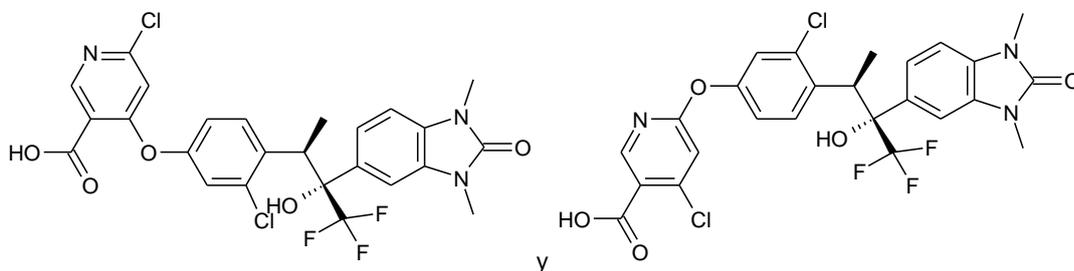


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 92 a partir del 5,6-dicloronicotinato de metilo (nº de reg. CAS 56055-54-0). Sólido blanco. EM (m/e) = 570,1 [M+H⁺].

5 Ejemplo 108 y ejemplo 109

ácido 6-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico (ejemplo 108) y

ácido 4-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico (ejemplo 109)

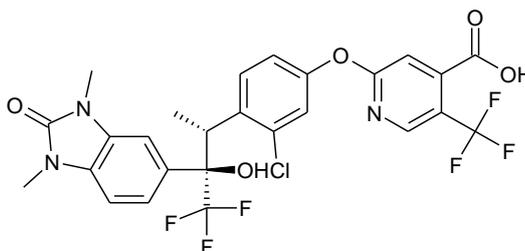


10 Se obtienen los compuestos epigrafiados en forma de mezcla de modo similar al ejemplo 104 a partir del 2,6-dicloronicotinato de metilo (nº de reg. CAS 65515-28-8) y se separan por HPLC prep. (columna C18, gradiente de disolvente CH₃CN al 20-98% en agua + 0,1% de HCOOH). Ejemplo 108: EM (m/e) = 570,4 [M+H⁺]. Ejemplo 109: EM (m/e) = 570,4 [M+H⁺].

15

Ejemplo 110

ácido 2-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-5-trifluormetil-isonicotínico



20

Paso 1: 2-cloro-5-(trifluormetil)isonicotinato de metilo

Se añade el cloruro de oxalilo (0,5 ml) a una solución del ácido 2-cloro-5-(trifluormetil)isonicotínico (nº de reg. CAS 505084-58-2, 68 mg) en DCM (5 ml). Se añade la DMF (1 gota) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se añade metanol (5 ml) y se concentra la mezcla a sequedad. Se usa el producto en bruto en el paso siguiente sin más purificación.

25

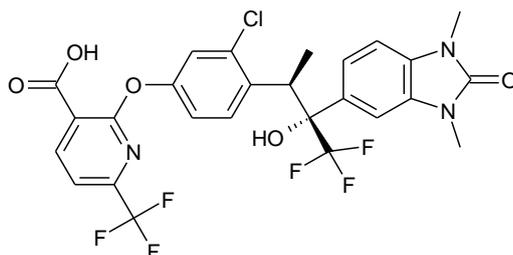
Paso 2: ácido 2-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-5-trifluormetil-isonicotínico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 104 a partir del 2-cloro-5-(trifluormetil)iso-nicotinato de metilo. EM (m/e) = 604,5 [M+H⁺].

30

Ejemplo 111

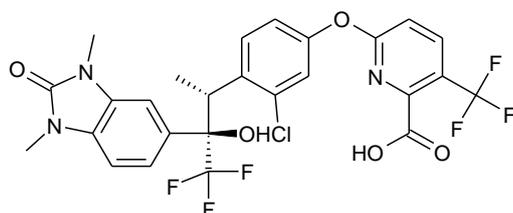
ácido 2-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-6-trifluormetil-nicotínico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 110 a partir del ácido 2-cloro-6-(trifluorometil)-nicotínico (nº de reg. CAS 280566-45-2). EM (m/e) = 604,5 [M+H⁺].

5 Ejemplo 112

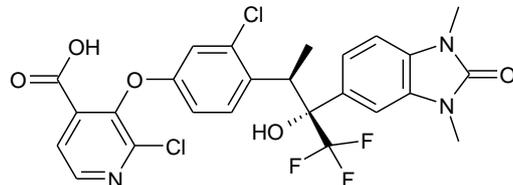
ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-trifluorometil-piridina-2-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 110 a partir del ácido 6-cloro-3-(trifluorometil)-piridina-2-carboxílico (nº de reg. CAS 796090-24-9). EM (m/e) = 604,5 [M+H⁺].

Ejemplo 113

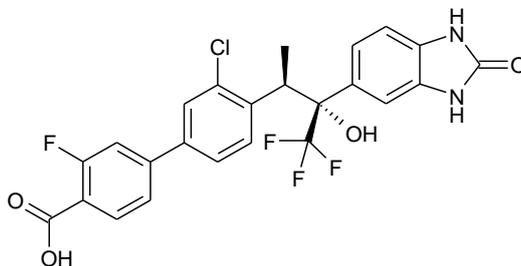
ácido 2-cloro-3-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-isonicotínico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 110 a partir del ácido 2-cloro-3-fluorisonicotínico (nº de reg. CAS 628691-93-0). EM (m/e) = 570,4 [M+H⁺].

Ejemplo 114

20 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico



Paso 1: 1-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-etanol

25 Se añade a -78°C una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano (4 ml) a una solución del 4-bromo-3-cloroanisól (nº de reg. CAS 50638-46-5, 1,3 g) en THF (20 ml). Se agita la mezcla a -78°C durante 30 min. Se añade acetaldehído (0,7 ml) a la mezcla. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente. Se añade agua (50 ml) y se extrae con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, formándose un aceite, obteniéndose el compuesto epigrafiado (983 mg) en forma de aceite incoloro. EM (m/e) = 186 [M⁺].

30 Paso 2: 2-cloro-1-(1-cloro-etil)-4-metoxi-benceno

Se añade a 0°C el cloruro de tionilo (0,9 ml) a una solución del 1-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-etanol (2 g) en DCM (5 ml). Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 1 h. Se concentra la mezcla, formándose un

aceite y se filtra a través de SiO₂ (1 g), obteniéndose el compuesto epigrafiado (2 g) en forma de aceite ligeramente marrón. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,5 (1H, d), 6,8-6,9 (2H, m), 5,5 (1H, q), 3,8 (3H, s), 1,8 (3H, d).

Paso 3: 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxilato de metilo

5 Se añade una solución del 1,1'-carbonyldiimidazol (5 g) en THF (20 ml) a una solución de 3,4-diaminobenzoato de metilo (nº de reg. CAS 36692-49-6, 5 g) en THF (50 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade agua (150 ml). Se filtra la mezcla y se seca el residuo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (5,6 g) en forma de polvo ligeramente amarillo. EM (m/e, ISP ion neg.) = 191,2 [M-H⁺].

10 Paso 4: 1,3-dialil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxilato de metilo

Se añade el tert-butoxido potásico (2,57 g) a una solución del 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxilato de metilo (2 g) en DMA (30 ml). Se añade el bromuro de alilo (2 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se acidifica la mezcla con HCl acuoso 2 N y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran formándose un aceite. Se purifica el residuo mediante cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/heptano 1:2), obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,2 g) en forma de aceite amarillo. EM (m/e) = 273,2 [M+H⁺].

Paso 5: ácido 1,3-dialil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 88, paso 2, a partir del 1,3-dialil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxilato de metilo. Sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 259,1 [M+H⁺].

Paso 6: metoxi-metil-amida del ácido 1,3-dialil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

25 Se añaden el cloruro de oxalilo (0,9 ml) y la DMF (2 gotas) a una solución del ácido 1,3-dialil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (1,5 g) en DCM (100 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y se concentra, formándose un aceite. Se disuelve el residuo en DCM (100 ml). Se añaden la N,O-dimetilhidroxilamina-HCl (0,8 g) y la N,N-diisopropiletilamina (2,9 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min y se lava con HCl acuoso 3 N. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran formándose un aceite. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/heptano = 2:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,6 g) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 302,2 [M+H⁺].

Paso 7: 1,3-dialil-5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-propionil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

30 Se añade una suspensión 1 M de magnesio de Rieke en THF (1,3 ml) al THF (2 ml). Se enfría la mezcla a -10°C y se añade una solución del 2-cloro-1-(1-cloro-etil)-4-metoxi-benceno (136 mg) en THF (2 ml). Se agita la mezcla durante 15 min. Se añade a -10°C una solución de la metoxi-metil-amida del ácido 1,3-dialil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (100 mg) en THF (2 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añade agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, formándose un aceite. Se purifica el residuo mediante cromatografía flash (SiO₂, EtOAc del 0 al 100% en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (72 mg) en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 411,2 [M+H⁺].

Paso 8: 1,3-dialil-5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 85, pasos 3 y 4, a partir de la 1,3-dialil-5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-propionil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona. Sólido ligeramente marrón. EM (m/e) = 467,2 [M+H⁺].

Paso 9: 3'-cloro-4'-[2-(1,3-dialil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxilato de metilo

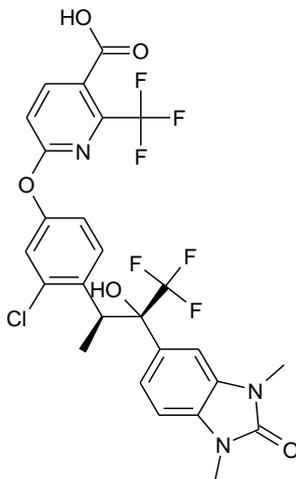
45 Se añaden el anhídrido trifluorometanosulfónico (0,052 ml) y la trietilamina (0,11 ml) a una solución de la 1,3-dialil-5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (74 mg) en DCM (10 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y se lava con ácido cítrico acuoso al 10% y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra, formándose un aceite. De modo similar al ejemplo 82, paso 1, se convierte el residuo por reacción con el ácido 3-fluor-4-metoxicarbonil-fenilborónico (nº de reg. CAS 505083-04-5, 46 mg) en el compuesto epigrafiado (57 mg). Aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 603,4 [M+H⁺].

Paso 10: ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico

55 En un tubo sellado se calienta a 100°C durante 2 h una mezcla del RhCl₃ trihidratado (2,5 mg) y el 3'-cloro-4'-[2-(1,3-dialil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxilato de metilo (57 mg) en n-PrOH (2 ml). Se añade una solución acuosa de HCl al 25% (1 ml) y se continúa calentando a 100°C durante 2 h. Se basifica la mezcla por adición de LiOH y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se evaporan los disolventes orgánicos y se disuelve el residuo en NaOH acuoso 1 N (10 ml). Se lava la fase acuosa con éter, se acidifica con una solución acuosa de HCl al 25% y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, formándose un aceite. Se purifica el residuo por HPLC prep. (columna C18, gradiente de disolvente CH₃CN al 20-98% en agua + 0,1% de HCOOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado (12 mg) en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 509,3 [M+H⁺].

Ejemplo 115

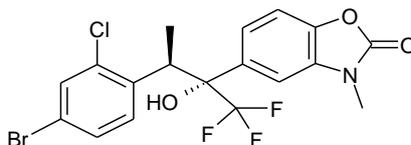
ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-trifluormetil-nicotínico



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 110 a partir del ácido 2-cloro-3-fluorisonicotínico 6-cloro-2-trifluormetilnicotinato de etilo (nº de reg. CAS 261635-82-9, obtenido con arreglo a WO 2000/015615). Espuma blanca. EM (m/e) = 604,4 [M+H⁺].

Ejemplo 116

5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona



- 10 Paso 1: 5-nitro-3H-benzooxazol-2-ona
Se disuelven el 2-amino-4-nitrofenol (30,0 g) y el 1,1'-carbonildiimidazol (47,34 g) en THF (300 ml). Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante, se vierte sobre agua-hielo y se acidifica con HCl acuoso 1M a pH 2. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se añade metanol (150 ml) al precipitado resultante y se agita la mezcla a t.amb. durante 30 minutos. Se filtra el sólido resultante y se seca con vacío. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (32,32 g, 88%). EM (ion neg., m/e) = 179,0 [(M-H)].
- 15 Paso 2: 3-metil-5-nitro-3H-benzooxazol-2-ona
Se añade una solución de la 5-nitro-3H-benzooxazol-2-ona (26 g) en DMF (100 ml) a una suspensión de NaH (al 60% en aceite mineral, 10,71 g) en DMF (100 ml) durante un periodo de 1 hora. Se continúa la agitación durante 45 minutos a t.amb. Se enfría la mezcla a 0°C y se añade por goteo durante un periodo de 30 minutos el yoduro de metilo disuelto en DMF (20 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se añade al precipitado resultante una mezcla 4:1 de CH₂Cl₂:metanol (150 ml) y se agita la suspensión a t.amb. durante 1 hora. Se separa el sólido por filtración y se seca con vacío. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (18,33 g, 62%). EM (EI) = 194,0 [M⁺].
- 20 Paso 3: 5-amino-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona
Se disuelve la 3-metil-5-nitro-3H-benzooxazol-2-ona (22,87 g) en ácido acético (350 ml). Se añade paladio al 10 % sobre carbón activo (6,27 g) y se introduce una atmósfera de hidrógeno a t.amb. Se agita la mezcla durante una noche. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Dicalite Speed Plus (Acros) y se evapora el disolvente. Se disuelve el residuo en HCl acuoso 2M (500 ml) y se agita durante 10 minutos. Se basifica la solución resultante con NaOH acuoso conc. (200 ml) a pH 11 y se agita a t.amb. durante 20 minutos. Se filtra el precipitado resultante y se lava con agua fría. Se elimina el agua residual por co-evaporación con tolueno. Se seca el sólido resultante con vacío. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón (18,72 g, 92%). EM (m/e) = 165,2 [M+H⁺].
- 30 Paso 4: 5-yodo-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona
Se añade por goteo a 0°C durante un periodo de 15 minutos una solución de nitrito sódico (4,62 g) en agua (40 ml) a una solución de 5-amino-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (10 g) en ácido acético (400 ml). Se continúa la agitación a 0°C durante 10 minutos. Se añade por goteo durante un periodo de 15 minutos una solución de yoduro potásico
- 40

(11,12 g) en agua (40 ml). Se continúa la agitación a 0°C durante 1 hora. Se añade piro sulfito sódico (1,0 g) a la mezcla reaccionante. Se continúa la agitación durante 10 minutos. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad. Se disuelve el residuo en CH₂Cl₂, se vierte la solución sobre una solución sat. de Na₂CO₃ (pH 9) y una solución 0,2 M de piro sulfito sódico y se extrae dos veces con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro (9,35 g, 55%). EM (m/e) = 275,9 [M+H⁺].

Paso 5: ácido 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico

Se trata la 5-yodo-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (3,03 g) en DMSO (100 ml) y agua (20 ml) con acetato de paladio (II) (124 mg) y 1,3-bis(difenil-fosfino)-propano (DPPP) (227 mg) y trietilamina (4,58 ml). Se introduce el monóxido de carbono en la mezcla reaccionante durante 30 minutos con agitación y se continúa la agitación en atmósfera de CO a 70°C (temperatura del baño) durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante oscura, se vierte sobre agua-hielo, se le añade HCl acuoso 1M hasta pH 1 y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se añade al precipitado resultante una mezcla 1:1 de acetato de etilo:heptano (20 ml). Se continúa la agitación a t.amb. durante 30 minutos. Se filtra el sólido resultante y se seca con vacío. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón (2,2 g, 93%). EM (ion neg., m/e) = 192,2 [(M-H)].

Paso 6: 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-acetil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona

A una suspensión de ácido 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico (2,20 g) en CH₂Cl₂ (30 ml) se le añaden cinco gotas de DMF y el cloruro de oxalilo (1,57 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se concentra a sequedad. Se añade el 1,2-dimetoxietano (150 ml) y se evapora el disolvente otra vez, formándose el cloruro de ácido en bruto (cloruro de 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonilo). A una suspensión de cinc en polvo (1,49 g) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) se le añade el tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (132 mg). Se añade una suspensión del cloruro de ácido en 1,2-dimetoxietano (20 ml). Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se le añade lentamente, durante un período de 30 minutos, una solución del 4-bromo-1-bromometil-2-clorobenceno (3,25 g, [nº de reg. CAS 89720-77-4]) en 1,2-dimetoxietano (15 ml). Se agita la mezcla a 0°C durante 10 minutos y después a t.amb. durante 2 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo y se basicifica con una solución sat. de NaHCO₃. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se añade acetato de etilo (50 ml) al precipitado resultante y se agita la suspensión a t.amb. durante 30 minutos. Se separa el sólido por filtración y se seca con vacío. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (1,95 g, 40%). EM (ion neg., m/e) = 378,0 [(M-H)].

Paso 7: 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-propionil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona

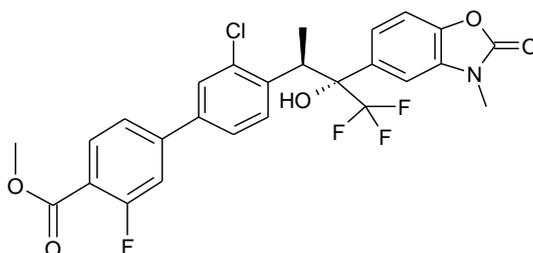
Se disuelve la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-acetil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (304 mg) en DMF (8 ml). Se enfría la mezcla a 0°C. A esta solución se le añade hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 37 mg). Se agita la mezcla a 0°C durante 10 minutos y después a t.amb. durante 1 hora. Se enfría la mezcla a 0°C y se le añade por goteo durante un período de 10 minutos el yoduro de metilo (119 mg). Se continúa la agitación a t.amb. durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora (238 mg, 76%). EM (ion neg., m/e) = 394,2 [(M-H)].

Paso 8: 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona

Se añade a 0°C el trifluormetiltrimetilsilano (2M en THF, 1,13 ml) a una solución de la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-propionil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (404 mg) en THF (8 ml) y después se añade el fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (65 mg). Se continúa la agitación a 0°C durante 2 horas. Se añade más fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 0,82 ml) a la mezcla reaccionante y se continúa la agitación a 0°C durante 1 hora. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, CH₂Cl₂:MeOH = de 100:0 a 96:4), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora (320 mg, 67%). EM (m/e) = 466,1 [M+H⁺].

Ejemplo 117

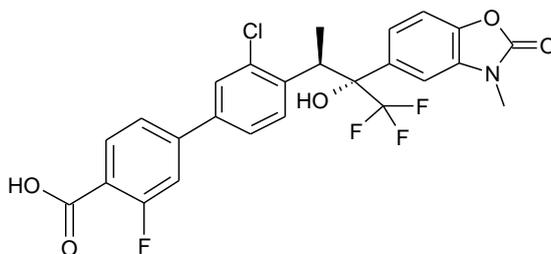
3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bi-fenil-4-carboxilato de metilo



- Se disuelven la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (500 mg, obtenida en el ejemplo 116, paso 8), el ácido 3-fluor-4-metoxycarbonil-fenilborónico (320 mg, [nº de reg. CAS 505083-04-5]) y un aducto de dicloro(1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno)paladio(II)diclorometano (39 mg) en dioxano (9 ml) y agua (5 ml). A la mezcla reaccionante se le añade una solución acuosa 2,0 M de Na₂CO₃ (0,81 ml). Se calienta la mezcla a 80°C durante 2 horas. Se enfría la mezcla reaccionante, se vierte sobre agua-hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora (440 mg, 76%). EM (m/e) = 555,2 [(M+NH₄⁺)⁺], EM (m/e) = 506,1 [(M-CH₃O)⁺].

Ejemplo 118

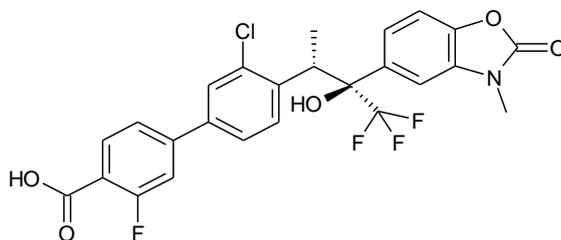
ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico



- Se disuelve el 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo (435 mg, obtenido en el ejemplo 117) en THF (15 ml) y después se le añade una solución acuosa de LiOH (1,0M, 1,21 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante 6 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se acidifica con HCl acuoso 1M hasta pH 1. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, CH₂Cl₂:MeOH:CH₃COOH = de 100:0:0 a 97:3:0,5), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. Se elimina el ácido acético residual por co-evaporación con tolueno (250 mg, 59%). EM (ion neg., m/e) = 522,4 [(M-H)].

Ejemplo 119

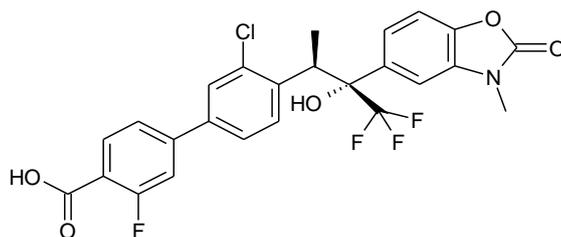
ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico o enantiómero (1R,2R)



- Se separa la mezcla racémica del ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico (205 mg, obtenido en el ejemplo 118) por HPLC quiral prep., obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro (79 mg, 39%). EM (ion neg., m/e) = 522,2 [(M-H)].

Ejemplo 120

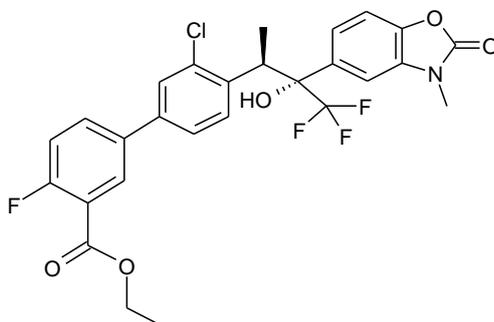
- ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico o enantiómero (1S,2S)



5 Se separa la mezcla racémica del ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico (205 mg, obtenido en el ejemplo 118) por HPLC quiral preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro (75 mg, 37%). EM (ion neg., m/e) = 522,3 [(M-H)].

Ejemplo 121

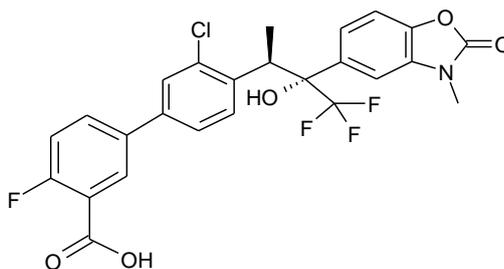
3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bi-fenil-3-carboxilato de etilo



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 117 a partir de la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (obtenida en el ejemplo 116, paso 8) por condensación de Suzuki con ácido 3-etoxicarbonil-4-fluor-fenilborónico [nº de reg. CAS 874219-36-0]. EM (m/e) = 552,3 [M+H⁺], EM (m/e) = 506,1 [(M-CH₃CH₂O)⁺].

Ejemplo 122

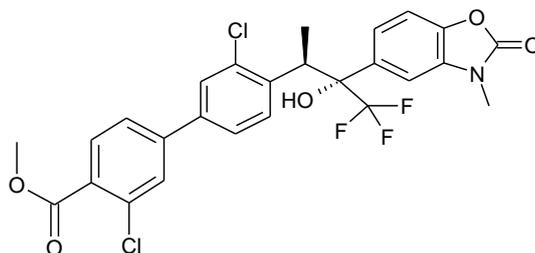
15 ácido 3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118 a partir del 3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-3-carboxilato de etilo (obtenido en el ejemplo 121). EM (m/e) = 524,2 [M+H⁺].

Ejemplo 123

25 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo

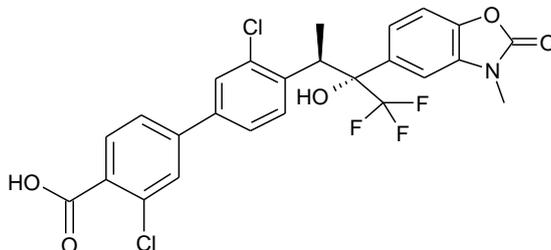


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 117 a partir de la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (obtenida en el ejemplo 116, paso 8) por condensación de Suzuki con ácido (3-cloro-4-metoxicarbonil)-bencenoborónico [nº de reg. CAS 603122-82-3]. EM (m/e) = 571,1 [(M+NH₄⁺)⁺], EM (m/e) = 522,2 [(M-CH₃O)⁺].

5

Ejemplo 124

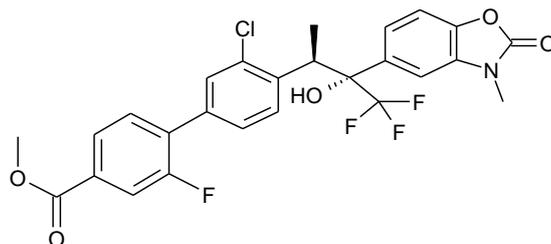
ácido 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118 a partir del 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo (obtenido en el ejemplo 123). EM (ion neg., m/e) = 538,5 [(M-H)⁻].

Ejemplo 125

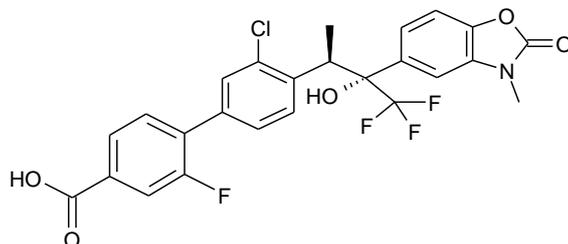
- 15 3'-cloro-2-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 117 a partir de la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (obtenida en el ejemplo 116, paso 8) por condensación de Suzuki con ácido 2-fluor-4-metoxicarbonilfenilborónico [nº de reg. CAS 603122-84-5]. EM (m/e) = 538,3 [M+H⁺].

Ejemplo 126

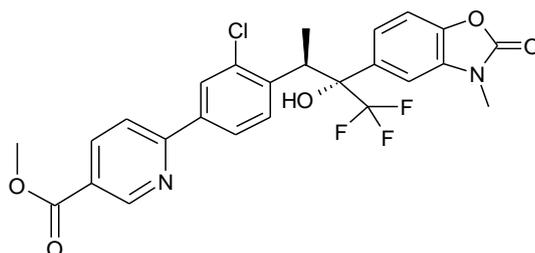
ácido 3'-cloro-2-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118 a partir del 3'-cloro-2-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo (obtenido en el ejemplo 125). EM (ion neg., m/e) = 522,4 [(M-H)⁻].

Ejemplo 127

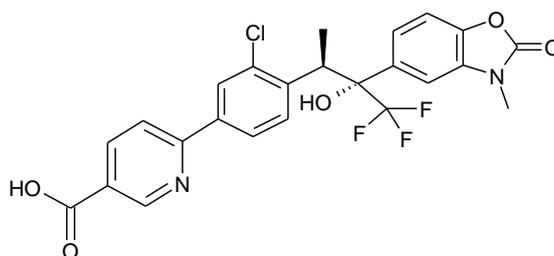
6-(3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil)-nicotinato de metilo



- Se disuelven la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (130 mg, obtenida en el ejemplo 116, paso 8), bis-(pinacolato)-diboro (78 mg), acetato potásico (82 mg) y dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) (6 mg) en dioxano (6 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 2,5 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se le añaden agua (1 ml), 6-cloronicotinato de metilo (96 mg, [nº de reg. CAS 73781-91-6]), un aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno)paladio (II)-diclorometano (20 mg) y una solución acuosa 2,0 M de Na₂CO₃ (0,21 ml) y se calienta la mezcla a 65°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante, se vierte sobre agua-hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora (35 mg, 24%). EM (m/e) = 521,3 [M+H⁺].

Ejemplo 128

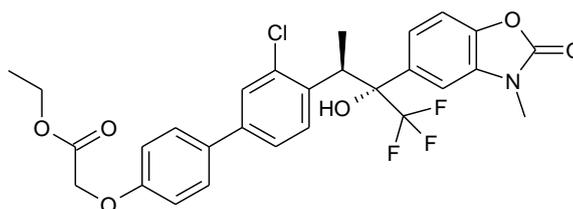
ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil}-nicotínico



- Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118 a partir del 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil}-nicotinato de metilo (obtenido en el ejemplo 127). EM (ion neg., m/e) = 505,1 [(M-H)].

Ejemplo 129

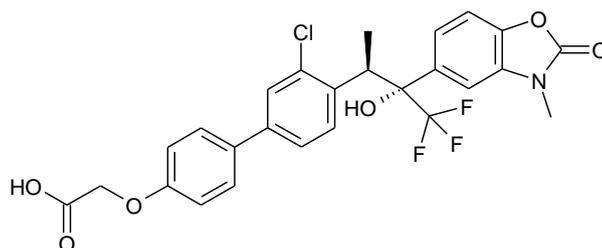
{3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-iloxi}-acetato de etilo



- Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 117 a partir de la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (obtenida en el ejemplo 116, paso 8) por condensación de Suzuki con (fenoxiacetato de etilo)-4-boronato de pinacol [nº de reg. CAS 269410-28-8]. EM (m/e) = 564,2 [M+H⁺].

Ejemplo 130

- ácido {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-iloxi}-acético

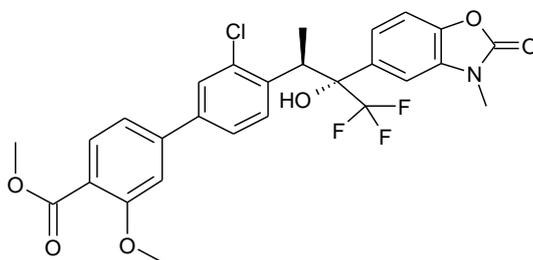


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118 a partir del {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-iloxi}-acetato de etilo (obtenido en el ejemplo 129). EM (ion neg., m/e) = 534,4 [(M-H)].

5

Ejemplo 131

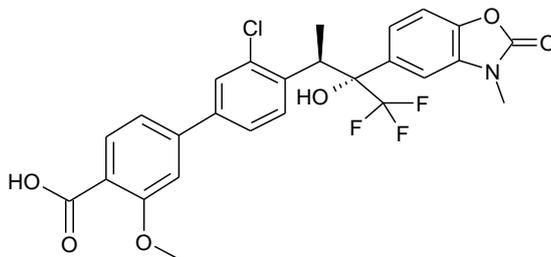
3'-cloro-3-metoxi-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 117 a partir de la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (obtenida en el ejemplo 116, paso 8) por condensación de Suzuki con ácido 3-metoxi-4-metoxicarbonilfenilborónico [nº de reg. CAS 603122-41-4]. EM (m/e) = 550,3 [M+H⁺].

Ejemplo 132

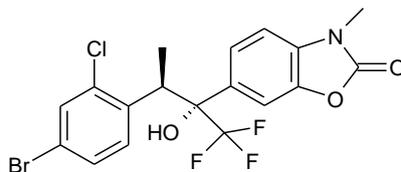
15 ácido 3'-cloro-3-metoxi-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118 a partir del 3'-cloro-3-metoxi-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo (obtenido en el ejemplo 131). EM (ion neg., m/e) = 534,3 [(M-H)].

Ejemplo 133

6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona



25

Paso 1: 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-acetil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona

30 A una suspensión de ácido 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carboxílico (1,0 g, [nº de reg. CAS 140934-94-7]) en CH₂Cl₂ (14 ml) se le añaden dos gotas de DMF y cloruro de oxalilo (0,71 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentra a sequedad. Se añade el 1,2-dimetoxietano (20 ml) y se evapora de nuevo el disolvente, obteniéndose el cloruro de ácido (el cloruro de 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonilo) en bruto. A una suspensión de cinc en polvo (677 mg) en 1,2-dimetoxietano (8 ml) se añade el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (60 mg). Se añade una suspensión del cloruro de ácido en 1,2-dimetoxi-etano (8 ml). Se

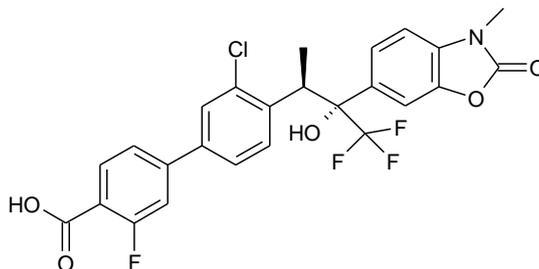
enfria la mezcla en un baño de hielo y se le añade lentamente, durante un período de 15 minutos, una solución del 4-bromo-1-bromometil-2-cloro-benceno (1,47 g, [nº de reg. CAS 89720-77-4]) en 1,2-dimetoxietano (10 ml). Se agita la mezcla a 0°C durante 10 minutos y después a t.amb. durante 2 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo y basifica con una solución sat. de NaHCO₃. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se añade acetato de etilo (20 ml) al precipitado resultante y se agita la suspensión a t.amb. durante 1 hora. Se separa el sólido por filtración y se seca con vacío. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (747 mg, 38%). EM (ion neg., m/e) = 380,2 [(M-H)].

10 Paso 2: 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-propionil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona
Se disuelve la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-acetil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (747 mg) en DMF (20 ml). Se enfria la mezcla a 0°C. A esta solución se le añade hidruro sódico (al 55% en aceite mineral, 90 mg). Se agita la mezcla a 0°C durante 10 minutos y después a t.amb. durante 1 hora. Se enfria la mezcla a 0°C y se le añade por goteo durante un período de 10 minutos el yoduro de metilo (292 mg). Se continúa la agitación a t.amb. durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma marrón (531 mg, 69%). EM (ion neg., m/e) = 394,2 [(M-H)].

20 Paso 3: 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona
Se añade a 0°C el trifluormetiltrimetilsilano (2M en THF, 1,48 ml) a una solución de la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-propionil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (531 mg) en THF (15 ml) y después se añade el fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (424 mg). Se continúa la agitación a t.amb. durante 48 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = 7:3), obteniéndose el compuesto epigrafiado espuma amorfa anaranjada (440 mg, 70%). EM (ion neg., m/e) = 464,0 [(M-H)].

Ejemplo 134

30 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico



Paso 1: 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo

35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 117 a partir de la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (obtenida en el ejemplo 133, paso 3) por condensación de Suzuki con ácido 3-fluor-4-metoxicarbonilfenilborónico [nº de reg. CAS 505083-04-5]. EM (ion neg., m/e) = 536,3 [(M-H)].

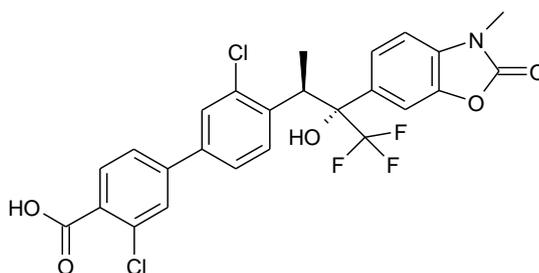
40 Paso 2: ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico

Se disuelve el 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo (60 mg, obtenido en el ejemplo 134, paso 1) en THF (4 ml) y después se le añade una solución acuosa de LiOH (1,0M, 0,145 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se acidifica la fase acuosa con HCl acuoso 2 M hasta pH 1 y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, CH₂Cl₂:MeOH = de 7:3 a 1:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón (13 mg, 22%). EM (ion neg., m/e) = 522,2 [(M-H)].

50

Ejemplo 135

ácido 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico



Paso 1: 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo

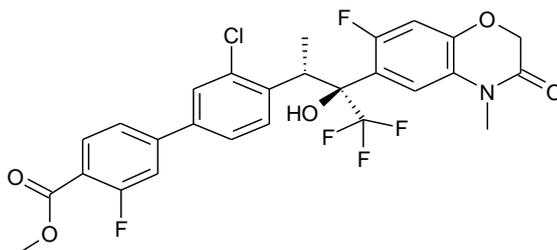
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 117 a partir de la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (obtenida en el ejemplo 133, paso 3) por condensación de Suzuki con ácido (3-cloro-4-metoxicarbonil)-bencenoborónico [nº de reg. CAS 603122-82-3]. EM (m/e) = 571,2 [(M+NH₄⁺)⁺].

10 Paso 2: ácido 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 134, paso 2, a partir del 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo (obtenido en el ejemplo 135, paso 1). EM (ion neg., m/e) = 538,2 [(M-H)⁻].

15 Ejemplo 136

3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-(7-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo



Paso 1: 7-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]oxazina-6-carbonitrilo

20 A una solución agitada de 7-fluor-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonitrilo (nº de reg. CAS [151982-49-9], 4,71 g) en N,N-dimetilacetamida (108 ml) se le añaden el KOtBu (3,08 g) y el yoduro de metilo (3,83 g). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3,5 h. Se añade agua-hielo. Se filtra la suspensión y se lava el sólido con agua y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,07 g) en forma de sólido blanco mate.

25 Paso 2: ácido 7-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico

De modo similar al ejemplo 11, paso 2, se hidroliza el 7-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carbonitrilo con KOH acuoso, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón. EM (m/e, ISP ion neg.) = 223,9 [M-H⁻].

30 Paso 3: 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-acetil]-7-fluor-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

De modo similar al ejemplo 49, paso 1, se convierte el ácido 7-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico en el cloruro de ácido y después se hace reaccionar con 4-bromo-1-bromometil-2-cloro-benceno en presencia de cinc y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 412,2 [M+H⁺].

35 Paso 4: 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-propionil]-7-fluor-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

De modo similar al ejemplo 1, paso 2, se hace reaccionar la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-acetil]-7-fluor-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con hidruro sódico e yoduro de metilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente marrón. EM (m/e, ISP ion neg.) = 426,0 [M+H⁺].

40 Paso 5: 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-7-fluor-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

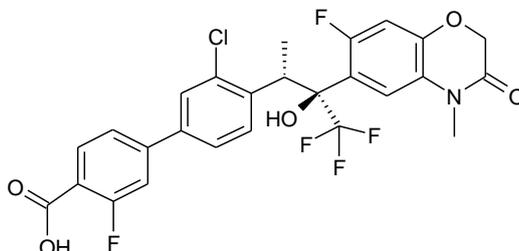
De modo similar al ejemplo 1, paso 3, se hace reaccionar la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-propionil]-7-fluor-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con (trifluormetil)trimetil-silano y fluoruro de tetrametilamonio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 496,0 [M-H⁻].

45 Paso 6: 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-(7-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo

De modo similar al ejemplo 17, paso 2, se hace reaccionar la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-7-fluor-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con ácido 3-fluor-4-metoxicarbonilfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 570,3 [M+H⁺].

5 Ejemplo 137

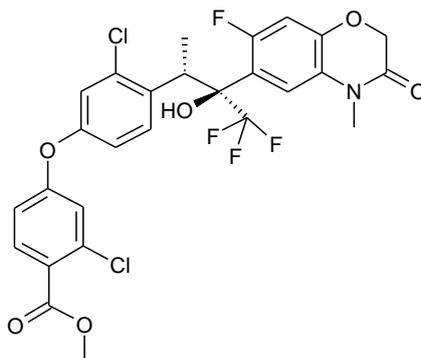
ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-(7-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxílico



10 De modo similar al ejemplo 2, se hidroliza el 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-(7-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo (ejemplo 136), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 554,2 [M-H⁺].

Ejemplo 138

15 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-(7-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo



Pasos 1 y 2: 6-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetil]-7-fluor-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

A una solución del ácido 7-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxílico (ejemplo 136, paso 2, 1,98 g) en N,N-dimetilformamida (66 ml) se añade el 1,1'-carbonildiimidazol (1,43 g). Se agita la mezcla a 50°C durante 90 min. Se enfría la mezcla a -10°C y se le añade el (2-cloro-5-metoxi-fenil)-acetato de metilo (1,8 g). Se añade en porciones durante 30 min el hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,12 g). Se calienta lentamente la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 4 h. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo (135 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro amónico (42 ml) y se extrae con acetato de etilo (5x). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a sequedad. Se disuelve el residuo en sulfóxido de dimetilo (18 ml). Se añaden el NaCl (0,54 g) y agua (0,23 ml) y se calienta la mezcla a 140°C durante 40 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose un sólido ligeramente marrón. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂ /MeOH = de 1:0 => 95:5), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (318 mg). EM (m/e) = 364,1 [M+H⁺].

Paso 3: 6-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-propionil]-7-fluor-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

De modo similar al ejemplo 1, paso 2, se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetil]-7-fluor-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con hidruro sódico e yoduro de metilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 376,2 [M-H⁺].

Paso 4: 6-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-7-fluor-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

De modo similar al ejemplo 1, paso 3, se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-propionil]-7-fluor-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con (trifluormetil)trimetil-silano y fluoruro de tetrametilamonio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 448,1 [M+H⁺].

Paso 5: 6-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-7-fluor-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

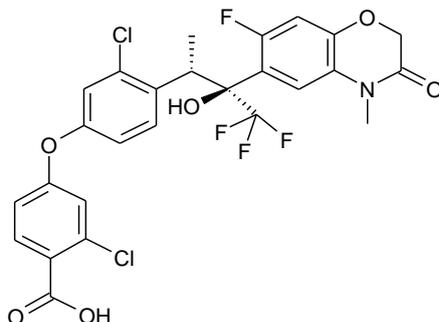
De modo similar al ejemplo 1, paso 4, se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-7-fluor-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con BBr₃, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (m/e, ISP ion neg.) = 432,1 [M-H⁺].

Paso 6: 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-(7-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo

5 De modo similar al ejemplo 5, se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-7-fluor-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con ácido 3-cloro-4-metoxicarbonil)fenilborónico, acetato de cobre (II) y piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (m/e) = 602,1 [M+H⁺].

Ejemplo 139

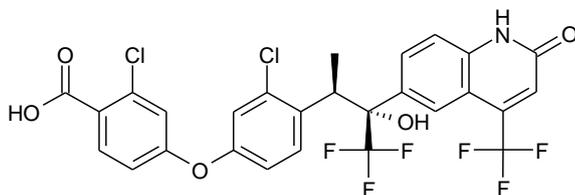
10 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-(7-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico



15 De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-(7-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo (ejemplo 138), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 586,0 [M-H⁺].

Ejemplo 140

ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-oxo-4-trifluormetil-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico



20 Paso 1: 2-cloro-4-(3-cloro-4-metil-fenoxi)-benzonitrilo

A una solución de 3-cloro-4-metilfenol (7,5 g) y 2-cloro-4-fluorbenzonitrilo (8,14 g) en N,N-dimetilacetamida (23 ml) se le añade el carbonato potásico (8,55 g). Se agita la mezcla a 120°C durante 5 horas. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado (14,42 g) en forma de sólido incoloro.

25 Paso 2: 4-(4-bromometil-3-cloro-fenoxi)-2-cloro-benzo-nitrilo
En atmósfera de argón, a una solución agitada del 2-cloro-4-(3-cloro-4-metil-fenoxi)-benzonitrilo (14,41 g) en CCl₄ (100 ml) se le añade la N-bromosuccinimida (9,5 g) y el peróxido de dibenzoilo (1,38 g). Se calienta la mezcla a reflujo durante 2,5 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se filtra. Se lava la torta del filtro con ciclohexano.
30 Se reúnen los líquidos filtrados, se concentran a sequedad, obteniéndose el producto en bruto (19,75 g) en forma de sólido ligeramente anaranjado. Se purifica una parte del producto por cromatografía repetida (SiO₂, ciclohexano/acetato de etilo de 1:0 => 4:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (3,27 g).

Paso 3: ácido 2-isopropoxi-4-trifluormetil-quinolina-6-carboxílico

35 Se sintetiza el compuesto epigrafiado por carbonilación de la 6-bromo-2-isopropoxi-4-trifluormetil-quinolina (CAS [328955-63-1]) en acetato de etilo/agua empleando 50 bares de CO, PdCl₂ dppf CH₂Cl₂, 80°C durante 20 h. Sólido ligeramente gris. EM (m/e, ISP ion neg.) = 298,3 [M-H⁺].

Paso 4: 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(2-isopropoxi-4-trifluormetil-quinolin-6-il)-2-oxo-etil]-fenoxi}-benzonitrilo

40 De modo similar al ejemplo 49, paso 1, se convierte el ácido 2-isopropoxi-4-trifluormetil-quinolina-6-carboxílico en el cloruro de ácido y después se hace reaccionar con 4-(4-bromometil-3-cloro-fenoxi)-2-cloro-benzonitrilo en presencia de cinc y tetrakis(trifenil-fosfina)paladio(0), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (m/e, ISP ion neg.) = 557,0 [M-H⁺].

45 Paso 5: 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(2-isopropoxi-4-trifluormetil-quinolin-6-il)-1-metil-2-oxo-etil]-fenoxi}-benzo-nitrilo

De modo similar al ejemplo 1, paso 2, se hace reaccionar el 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(2-isopropoxi-4-trifluormetil-quinolin-6-il)-2-oxo-etil]-fenoxi}-benzonitrilo con hidruro sódico e yoduro de metilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (m/e, ISP ion neg.) = 571,1 [M-H⁺].

5 Paso 6: 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-(2-isopropoxi-4-trifluormetil-quinolin-6-il)-1-metil-propil]-fenoxi}-benzonitrilo

De modo similar al ejemplo 1, paso 3, se hace reaccionar el 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(2-isopropoxi-4-trifluormetil-quinolin-6-il)-1-metil-2-oxo-etil]-fenoxi}-benzonitrilo con (trifluormetil)trimetilsilano y fluoruro de tetrametilamonio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma blanca mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 641,1 [M-H⁺].

10 Paso 7: 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-oxo-4-trifluormetil-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzonitrilo

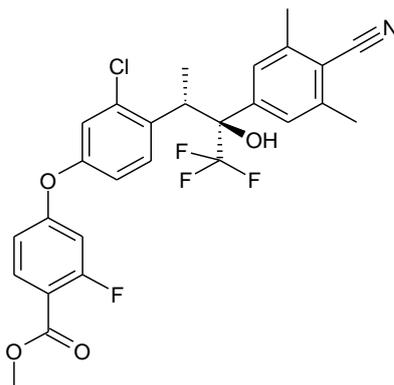
Al 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-(2-isopropoxi-4-trifluormetil-quinolin-6-il)-1-metil-propil]-fenoxi}-benzonitrilo (53 mg) se le añade ácido acético (270 mg) y HCl acuoso (37%, 92 mg). Se agita la mezcla a 60°C durante 24 h. Se neutraliza la mezcla con una solución acuosa de NaOH y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado (46 mg) en forma de sólido anaranjado. EM (m/e, ISP ion neg.) = 599,1 [M-H⁺].

20 Paso 8: ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-oxo-4-trifluormetil-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico

De modo similar al ejemplo 11, paso 2, se hidroliza el 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-oxo-4-trifluormetil-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzonitrilo con KOH acuoso, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 618,1 [M-H⁺].

25 Ejemplo 141

4-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-tri-fluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo



Pasos 1 y 2: 4-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetil]-2,6-dimetil-benzonitrilo

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 138, pasos 1 y 2, a partir del (2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetato de metilo y ácido 4-ciano-3,5-dimetil-benzoico (CAS [90924-01-0]). Sólido anaranjado. EM (m/e, ISP ion neg.) = 312,1 [M-H⁺].

Paso 3: 4-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-propionil]-2,6-dimetil-benzonitrilo

35 De modo similar al ejemplo 1, paso 2, se hace reaccionar el 4-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetil]-2,6-dimetil-benzonitrilo con hidruro sódico e yoduro de metilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado. EM (m/e) = 328,3 [M+H⁺].

Paso 4: 4-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-2,6-dimetil-benzonitrilo

40 De modo similar al ejemplo 1, paso 3, se hace reaccionar el 4-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-propionil]-2,6-dimetil-benzonitrilo con (trifluormetil)trimetilsilano y fluoruro de tetrametilamonio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 395,9 [M-H⁺].

Paso 5: 4-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-2,6-dimetil-benzonitrilo

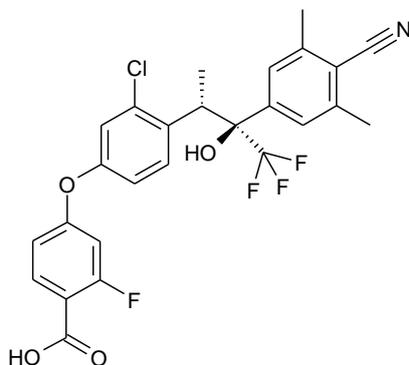
45 De modo similar al ejemplo 1, paso 4, se hace reaccionar el 4-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-2,6-dimetil-benzonitrilo con BBr₃, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (m/e, ISP ion neg.) = 382,1 [M-H⁺].

Paso 6: 4-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo

50 De modo similar al ejemplo 5, se hace reaccionar el 4-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-2,6-dimetil-benzonitrilo con ácido 3-fluor-4-metoxi-carbonilfenilborónico, acetato de cobre (II) y piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (m/e) = 534,1 [M+H⁺].

Ejemplo 142

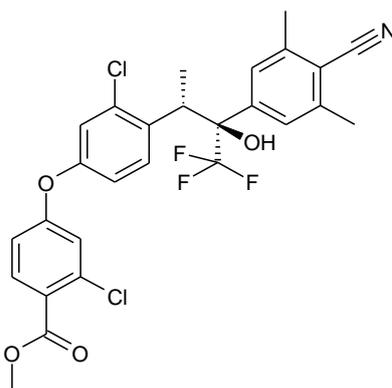
ácido 4-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico



- 5 De modo similar al ejemplo 2, se hidroliza el 4-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo (ejemplo 141), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 520,1 [M-H⁺].

Ejemplo 143

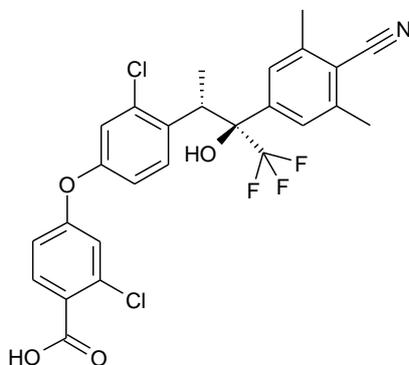
- 10 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo



- 15 De modo similar al ejemplo 5 se hace reaccionar el 4-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-2,6-dimetil-benzonitrilo (ejemplo 141, paso 5) con ácido 3-cloro-4-metoxicarbonilfenilborónico, acetato de cobre (II) y piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 550,1 [M-H⁺].

Ejemplo 144

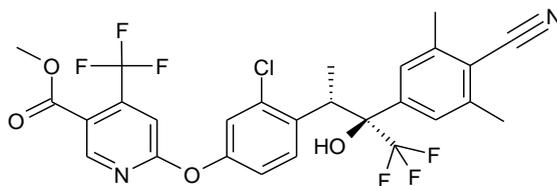
ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico



- 20 De modo similar al ejemplo 2, se hidroliza el 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo (ejemplo 143), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 536,0 [M-H⁺].

Ejemplo 145

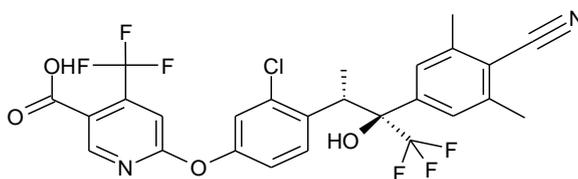
- 25 6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-tri-fluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotinato de metilo



- 5 A una solución del 4-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-2,6-dimetil-benzonitrilo (ejemplo 141, paso 5, 100 mg) en N,N-dimetilacetamida (1 ml) se le añade el 6-cloro-4-(trifluormetil)-nicotinato de metilo (75 mg), trietilamina (34 mg) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (4 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 6 h y después se diluye con EtOAc. Se añade agua. Se extrae la mezcla con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, ciclohexano/EtOAc de 1:0 => 2:3), obteniéndose el compuesto epigrafiado (132 mg) en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 585,1 [M-H⁺].

10 Ejemplo 146

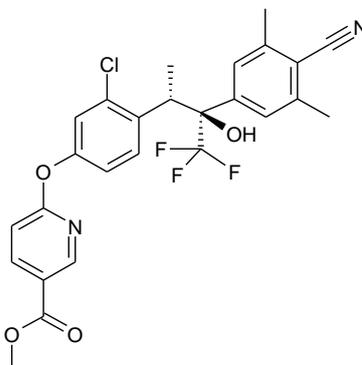
ácido 6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluor-metil-nicotínico



- 15 De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotinato de metilo (ejemplo 145), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 573,1 [M+H⁺].

Ejemplo 147

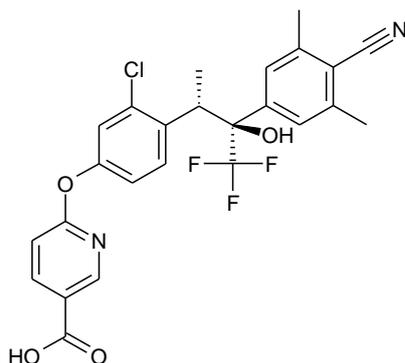
6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo



- 20 A una solución del 4-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-2,6-dimetil-benzonitrilo (ejemplo 141, paso 5, 100 mg) en N,N-dimetilacetamida (2 ml) se le añade el 6-cloro-nicotinato de metilo (68 mg) y carbonato de cesio (256 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se le añade el 6-cloro-nicotinato de metilo (23 mg), se agita la mezcla durante una noche y se diluye con EtOAc. Se añade agua. Se extrae la mezcla con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, ciclohexano/EtOAc de 1:0 => 2:3), obteniéndose el compuesto epigrafiado (103 mg) en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 519,2 [M+H⁺].

Ejemplo 148

ácido 6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico

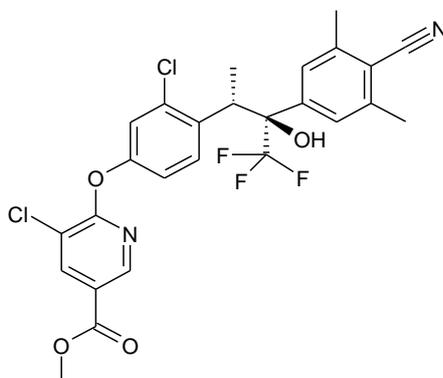


De modo similar al ejemplo 2, se hidroliza el 6-(3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi)-nicotinato de metilo (ejemplo 147), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 503,0 [M-H⁻].

5

Ejemplo 149

5-cloro-6-(3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi)-nicotinato de metilo

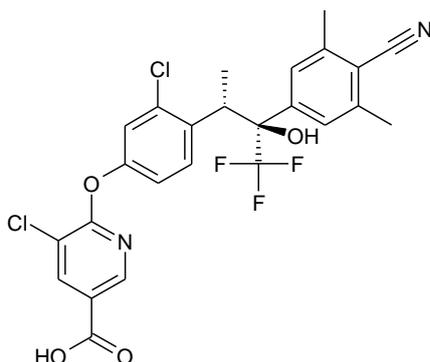


De modo similar al ejemplo 147 se hace reaccionar el 4-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-2,6-dimetil-benzonitrilo (ejemplo 141, paso 5) con 5,6-dicloro-nicotinato de metilo en presencia de carbonato de cesio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 553,3 [M+H⁺].

10

Ejemplo 150

ácido 5-cloro-6-(3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi)-nicotínico



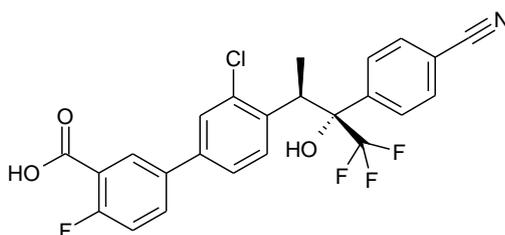
15

De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 5-cloro-6-(3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi)-nicotinato de metilo (ejemplo 149), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 537,1 [M-H⁻].

Ejemplo 151

ácido 3'-cloro-4'-[2-(4-ciano-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bifenil-3-carboxílico

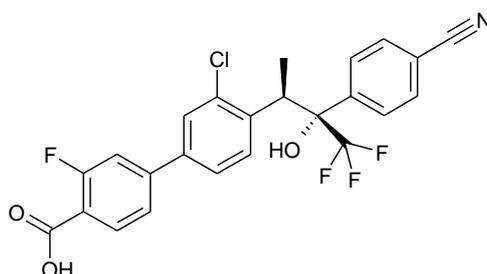
20



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 73, pasos 4-7, a partir del 4-yodobenzonitrilo (nº de reg. CAS 3058-39-7) empleando el cloruro de isopropilmagnesio en lugar del butil-litio como agente metalante en el paso 4, y el ácido 3-etoxicarbonil-4-fluorfenilborónico (nº de reg. CAS 874219-36-0) en el paso 7. Aceite ligeramente marrón. EM (m/e, ISP ion neg.) = 476,1 [M-H⁺].

Ejemplo 152

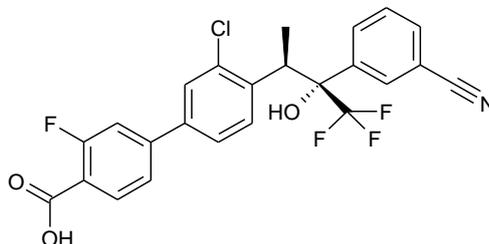
ácido 3'-cloro-4'-[2-(4-ciano-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 151 a partir del ácido fluor-4-metoxicarbonilfenilborónico (nº de reg. CAS 505083-04-5). Aceite ligeramente marrón. EM (m/e, ISP ion neg.) = 476,1 [M-H⁺].

Ejemplo 153

ácido 3'-cloro-4'-[2-(3-ciano-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico

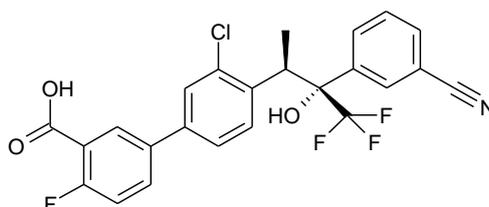


- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 153 a partir del 3-yodobenzonitrilo (nº de reg. CAS 69113-59-3). Espuma blanca. EM (m/e, ISP ion neg.) = 476,1 [M-H⁺].

20

Ejemplo 154

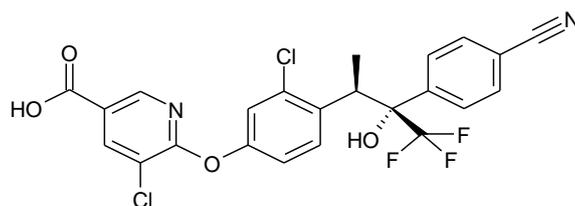
ácido 3'-cloro-4'-[2-(3-ciano-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bifenil-3-carboxílico



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 151 a partir del 3-yodobenzonitrilo (nº de reg. CAS 69113-59-3). Espuma blanca. EM (m/e, ISP ion neg.) = 476,1 [M-H⁺].

Ejemplo 155

ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico



Paso 1: 4-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-benzonitrilo

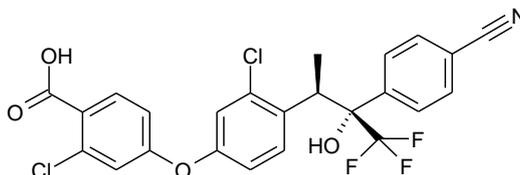
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 73, pasos 1-6, a partir de la 2'-cloro-4'-metoxi-acetofenona (nº de reg. CAS 41068-36-4) en el paso 1 y 4-yodobenzonitrilo (nº de reg. CAS 3058-39-7) empleando el cloruro de isopropilmagnesio en lugar del butil-litio como agente metalante en el paso 4. Se desprotege el éter metílico en bruto empleando tribromuro de boro de modo similar al ejemplo 85, paso 4. Aceite marrón. EM (m/e, ISP ion neg.) = 354,2 [M-H⁺].

Paso 2: ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 107 a partir del 4-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-benzonitrilo. Espuma blanca. EM (m/e) = 513,2 [M+H⁺].

Ejemplo 156

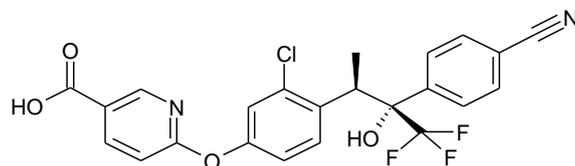
ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 90 a partir del 4-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-benzonitrilo (ejemplo 155 paso 1). Espuma blanca. EM (m/e, ISP ion neg.) = 508,1 [M-H⁺].

Ejemplo 157

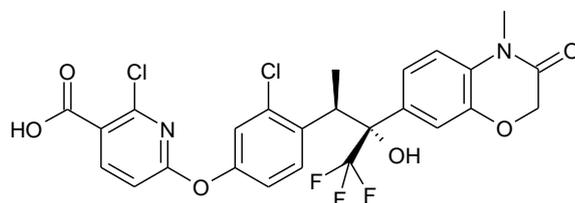
ácido 6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 101 a partir del 4-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-benzonitrilo (ejemplo 155 paso 1). Espuma blanca. EM (m/e, ISP ion neg.) = 475,2 [M-H⁺].

Ejemplo 158

ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico



Paso 1: 7-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Se vierte una solución 1M de cloruro de tert-butil-magnesio (nº de reg. CAS 677-22-5) en éter de dietilo (2,1 ml) sobre el ácido 2-cloro-4-metoxifenilacético (CAS 91367-09-8) (200 mg) en THF (5 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade una solución de 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-7-carboxilato de metilo (200 mg, nº de reg. CAS 201294-27-1) en THF (3 ml) y se agita la mezcla resultante durante una noche. Se añaden HCl acuoso (del 25%, 0,5 ml) y agua (10 ml) y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, formándose un aceite. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc del 10 al 50 % en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (100 mg) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 346,1 [M+H⁺].

Paso 2: 7-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

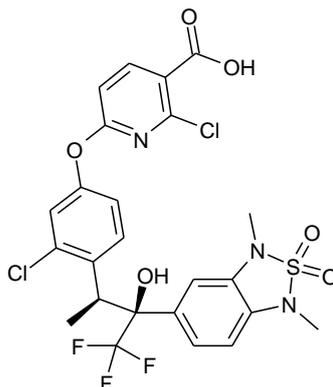
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 85, pasos de 2 a 4, a partir de la 7-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. Espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 416,3 [M+H⁺].

Paso 3: ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-7-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 92 a partir de la 7-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. Aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 571,3 [M+H⁺].

Ejemplo 159

- 10 ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-3,3,3-tri-fluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico



Paso 1: 3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenol

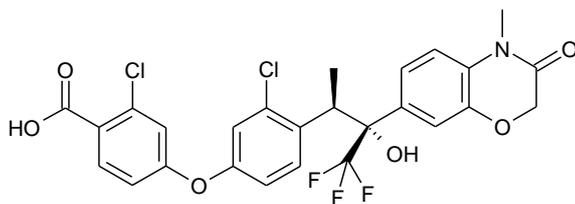
- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 85 a partir del 2,2-dióxido de 1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzo[1,2,5]tiadiazol (nº de reg. CAS 31378-12-8). Espuma blanca. EM (m/e, ISP ion neg.) = 449,1 [M-H⁺].

Paso 2: ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico

- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 92 a partir del 3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-3,3,3-tri-fluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenol. Espuma incolora. EM (m/e, ISP ion neg.) = 604,5 [M-H⁺].

Ejemplo 160

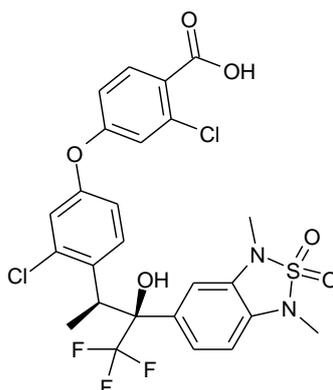
- 25 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-propil]-fenoxi}-benzoico



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 90 a partir de la 7-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 158 paso 2). Sólido blanco. EM (m/e) = 570,2 [M+H⁺].

Ejemplo 161

ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-3,3,3-tri-fluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico

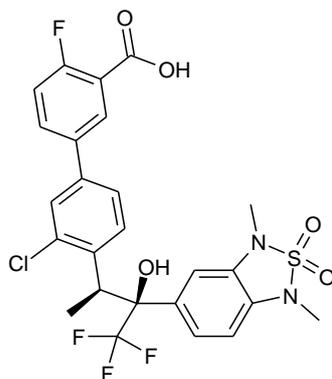


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 90 a partir del 3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenol (ejemplo 159 paso 1). Es-puma ligeramente amarilla. EM (m/e, ISP ion neg.) = 603,3 [M-H⁺].

5

Ejemplo 162

ácido 3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bifenil-3-carboxílico



10

Paso 1: 3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-2-(1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-1,1,1-trifluor-butan-2-ol

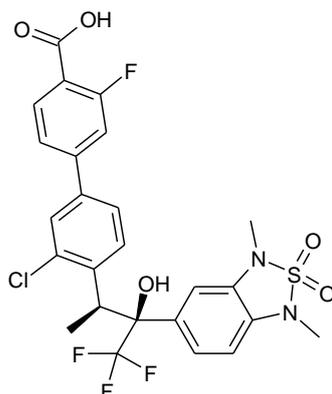
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 85 a partir del 2,2-dióxido de 1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzo[1,2,5]tiadiazol (nº de reg. CAS 31378-12-8) y ácido 4-bromo-2-clorofenilacético (nº de reg. CAS 916516-89-7).

15 Sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 429,2 [M-H⁺].

Paso 2: ácido 3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bifenil-3-carboxílico

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 74 a partir del 3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-2-(1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-1,1,1-trifluor-butan-2-ol. Aceite incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 571,4 [M-H⁺].Ejemplo 163

25 ácido 3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico

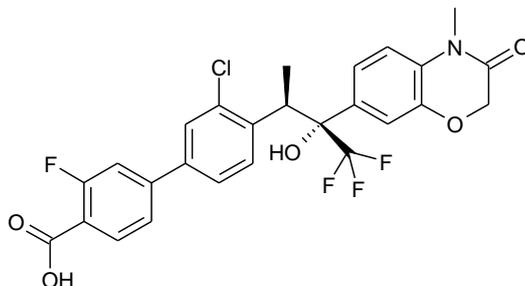


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 73, paso 7, a partir del 3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-2-(1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]tia-diazol-5-il)-1,1,1-trifluor-butan-2-ol (ejemplo 162, paso 1). Espuma blanca. EM (m/e, ISP ion neg.) = 571,2 [M-H⁺].

5

Ejemplo 164

ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico



10

Paso 1: trifluormetanosulfonato de 3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-propil]-fenilo

Se añade el anhídrido trifluormetanosulfónico (0,12 ml) a la 7-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (150 mg, ejemplo 158, paso 2) y trietilamina (0,2 ml) en DCM (5 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade ácido cítrico acuoso del 10% y se extrae con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (140 mg) en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e, ISP ion neg.) = 546,2 [M-H⁺].

15

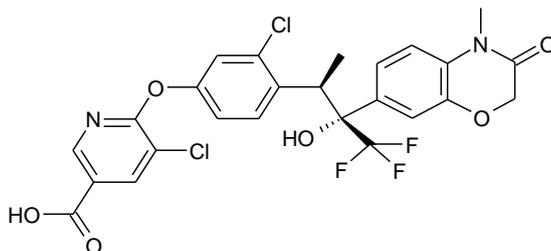
Paso 2: ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 73 paso 7 a partir del trifluormetanosulfonato de 3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-propil]-fenilo. Espuma blanca. EM (m/e, ISP ion neg.) = 536,2 [M-H⁺].

20

Ejemplo 165

ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico

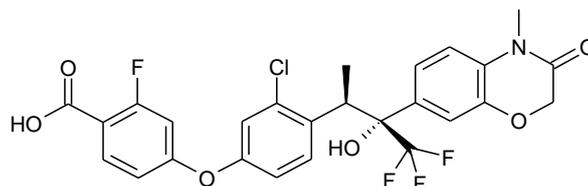


30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 107 a partir de la 7-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 158 paso 2). Espuma blanca. EM (m/e, ISP ion neg.) = 569,0 [M-H⁺].

Ejemplo 166

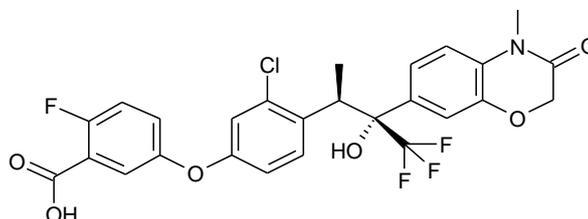
ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 88 a partir de la 7-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 158 paso 2). Espuma ligeramente amarilla. EM (m/e, ISP ion neg.) = 552,1 [M-H⁺].

Ejemplo 167

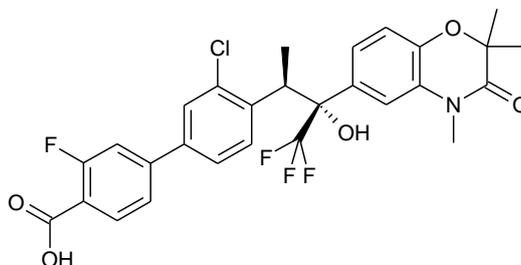
- 10 ácido 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 91 a partir de la 7-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 158 paso 2). Espuma ligeramente amarilla. EM (m/e, ISP ion neg.) = 552,1 [M-H⁺].

Ejemplo 168

ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2,2,4-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico



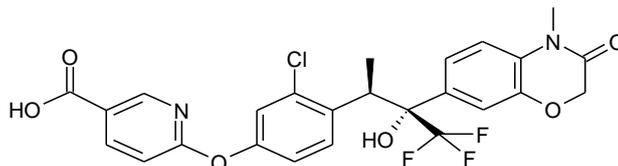
- 20 Paso 1: 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-propionil]-2,2,4-trimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
En un horno microondas se calienta a 100°C durante 20 min una mezcla de la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-propionil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (20 mg, ejemplo 116, paso 7) en NaOH acuoso 1N (1 ml) y dioxano (1 ml). Se añade una solución acuosa 1N de HCl (1,2 ml) y después el NaHCO₃ (100 mg) y el EtOAc (10 ml). Se añade el bromuro de bromoisobutirilo (20 mg) y se agita la mezcla durante 1 h. Se añade agua (10 ml) y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, formándose un aceite. Se disuelve el residuo en DMF (3 ml) y se le añade K₂CO₃ (100 mg). Se calienta la mezcla a 100°C durante 2 h. Se purifica la mezcla por HPLC prep. (columna C18, gradiente de disolventes CH₃CN 20-98% en agua + 0,1% de HCOOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado (11 mg) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 438,0 [M+H⁺].

- 30 Paso 2: 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-2,2,4-trimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 73, paso 6, a partir de la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-propionil]-2,2,4-trimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. Aceite ligeramente amarillo. EM (m/e, ISP ion neg.) = 504,1 [M-H⁺].

- 35 Paso 3: ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2,2,4-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 73, paso 7, a partir de la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-2,2,4-trimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. Sólido ligeramente amarillo. EM (m/e, ISP ion neg.) = 564,3 [M-H⁺].
- 40

Ejemplo 169

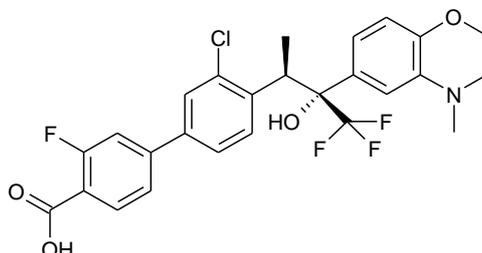
ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 101 a partir de la 7-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 158 paso 2). Espuma blanca. EM (m/e, ISP ion neg.) = 535,2 [M-H⁺].

Ejemplo 170

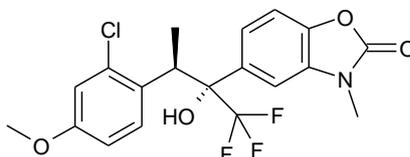
- 10 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 168 empleando 1,2-dibromoetano en lugar del bromuro de bromoisobutirilo para el cierre del anillo en el paso 1. Espuma ligeramente amarilla. EM (m/e, ISP ion neg.) = 522,2 [M-H⁺].

Ejemplo 171

5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona



- 20 Paso 1: cloruro de 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-5-carbonilo
A una suspensión del ácido 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico (2,50 g, obtenido en el ejemplo 116, paso 5) en CH₂Cl₂ (40 ml) se le añaden nueve gotas de DMF y cloruro de oxalilo (1,78 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentra a sequedad. Se seca el sólido resultante con alto vacío durante una noche. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro (2,85 g, 99%). EM (EI) = 211,0 [M⁺].

- 25 Paso 2: 5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona
A una suspensión de cinc en polvo (1,67 g) en 1,2-dimetoxietano (60 ml) se le añade el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (295 mg). Se añaden lentamente, durante un período de 20 minutos, una suspensión del cloruro de 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonilo (2,71 g) en 1,2-dimetoxietano (60 ml). Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se le añade lentamente, durante un período de 30 minutos, una solución de 1-bromometil-2-cloro-4-metoxi-benceno (3,01 g, [nº de reg. CAS 54788-17-9]) en 1,2-dimetoxietano (20 ml). Se agita la mezcla a 0°C durante 30 minutos y después a t.amb. durante 2 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo y se basifica con una solución sat. de NaHCO₃. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, CH₂Cl₂), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (2,45 g, 55%). EM (ion neg., m/e) = 330,3 [(M-H)⁻].

- 35 Paso 3: 5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-propionil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona
Se disuelve la 5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (2,45 g) en DMF (60 ml). Se enfría la mezcla a 0°C. A esta solución se le añade el hidruro sódico (al 55% en aceite mineral, 403 mg) durante un período de 10 minutos. Se agita la mezcla a 0°C durante 10 minutos y después a t.amb. durante 1 hora. Se enfría la mezcla a 0°C y se le añade por goteo durante un período de 10 minutos el yoduro de metilo (0,49 ml). Se continúa la agitación a t.amb. durante 1,5 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo),

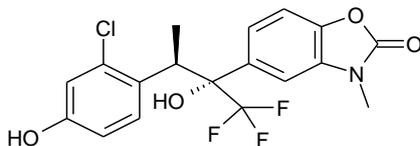
obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente marrón (1,99 g, 76%). EM (m/e) = 346,1 [M+H⁺].

Paso 4: 5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona

- 5 Se añade a 0°C el trifluorometiltrimetilsilano (2M en THF, 6,33 ml) a una solución de 5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-propionil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (1,99 g) en THF (30 ml) y después se añade el fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (363 mg). Se continúa la agitación a 0°C durante 2,5 horas. Se añade más fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 4,60 ml) a la mezcla reaccionante y se continúa la agitación a t.amb. durante 30 minutos. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, CH₂Cl₂:MeOH = de 100:0 a 99:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora (2,0 g, 80%). EM (m/e) = 416,3 [M+H⁺].

Ejemplo 172

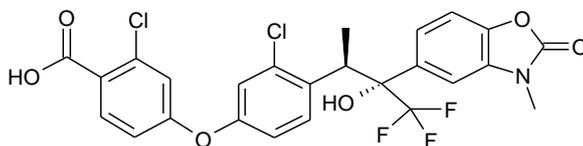
- 15 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona



- 20 Se disuelve la 5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (766 mg) en CH₂Cl₂ (25 ml) y se enfría a -78°C. Se añade durante un período de 20 minutos el tribromuro de boro (1M en CH₂Cl₂, 7,37 ml). Se continúa la agitación a -78°C durante 1,5 horas. Se retira el baño de enfriamiento y se deja calentar la mezcla a 0°C. Se continúa la agitación a 0°C durante 2 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo, se basifica con una solución sat. de NaHCO₃ y se extrae tres veces con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora (740 mg, 99%), que se emplea sin más purificación. EM (m/e) = 402,2 [M+H⁺].

Ejemplo 173

ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-benzoico



- 30 Paso 1: 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo

- Se disuelven la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (90 mg, obtenida en el ejemplo 172), el ácido 3-cloro-4-metoxicarbonilfenilborónico (144 mg, [nº de reg. CAS 603122-82-3]), acetato de cobre (II) (122 mg) y piridina (0,090 ml) en CH₂Cl₂ (3 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se acidifica con HCl acuoso 1M. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora (35 mg, 27%). EM (m/e) = 570,1 [M+H⁺].

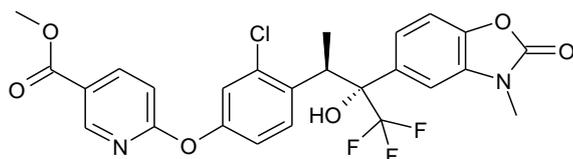
- 40 Paso 2: ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-benzoico

- Se disuelve el 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo (33 mg, obtenido en el ejemplo 173, paso 1) en THF (2 ml) y después se le añade una solución acuosa de LiOH (1,0M, 0,14 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante 5 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se acidifica con HCl acuoso 1M hasta pH 1. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, CH₂Cl₂:MeOH:CH₃COOH = de 100:0:0 a 98:2:0,5), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla. Se elimina el ácido acético residual por co-evaporación con tolueno (10 mg, 31%). EM (ion neg., m/e) = 554,3 [(M-H)].

50

Ejemplo 174

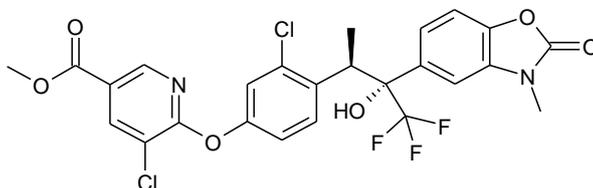
6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo



5 Se añade la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (150 mg, obtenida en el ejemplo 172) a una solución de metil-6-cloro-nicotinato (64 mg, [nº de reg. CAS 73781-91-6]) en DMF (1,9 ml) y después se añade la trietilamina (0,067 ml). Se continúa la agitación a t.amb. durante 10 minutos. Se añade el 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (6 mg). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche y después a 60°C durante 4 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua, se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), obteniéndose el compuesto deseado en forma de espuma incolora (33 mg, 16%). EM (m/e) = 537,2 [M+H⁺].

Ejemplo 175

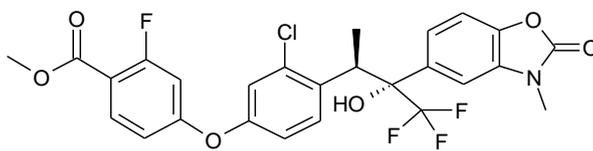
5-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 174 a partir de la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (obtenida en el ejemplo 172) con 5,6-dicloronicotinato de metilo [nº de reg. CAS 56055-54-0]. EM (m/e) = 571,2 [M+H⁺].

Ejemplo 176

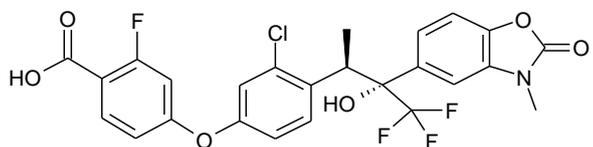
20 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 173, paso 1, a partir de la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (obtenida en el ejemplo 172) con ácido 3-fluor-4-metoxicarbonilfenilborónico [nº de reg. CAS 505083-04-5]. EM (ion neg., m/e) = 552,5 [(M-H)].

Ejemplo 177

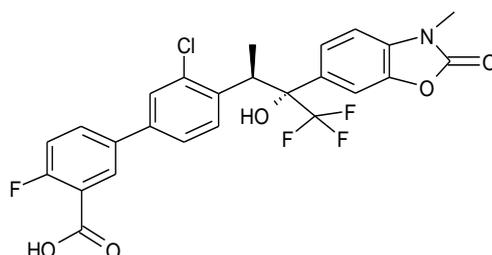
ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 173, paso 2, a partir del 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo (obtenido en el ejemplo 176). EM (ion neg., m/e) = 538,2 [(M-H)].

Ejemplo 178

35 ácido 3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico



Paso 1: 3'-cloro-4'-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxilato de etilo

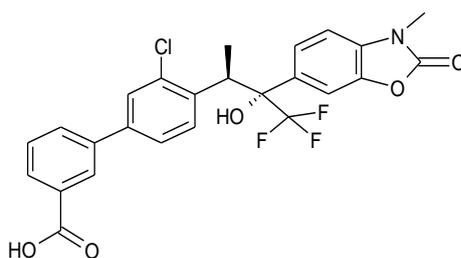
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 117 a partir de la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (obtenida en el ejemplo 133, paso 3) por condensación de Suzuki con ácido 4-fluor-3-etoxicarbonilfenilborónico [nº de reg. CAS 874219-36-0]. Se emplea el compuesto epigrafiado sin más análisis.

10 Paso 2: ácido 3'-cloro-4'-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 134, paso 2, a partir del 3'-cloro-4'-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxilato de etilo (obtenido en el ejemplo 178, paso 1). EM (ion neg., m/e) = 522,0 [(M-H)].

15 Ejemplo 179

ácido 3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico



20 Paso 1: 3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxilato de metilo

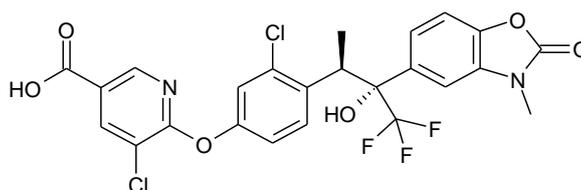
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 117 a partir de la 6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (obtenida en el ejemplo 133, paso 3) por condensación de Suzuki con el ácido 3-metoxicarbonilfenil-borónico [nº de reg. CAS 99769-19-4]. RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 8,13 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,36 (s(ancha), 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 4,42 (q, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,08 (s, 1H), 1,52 (d, 3H).

Paso 2: ácido 3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 134, paso 2, a partir del 3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxilato de metilo (obtenido en el ejemplo 179, paso 1). EM (ion neg., m/e) = 504,0 [(M-H)].

35 Ejemplo 180

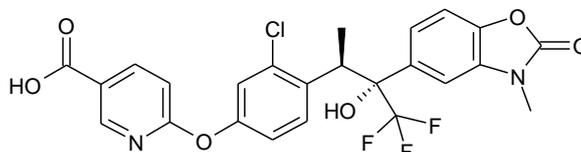
ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico



40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 173, paso 2, a partir del 5-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo (obtenido en el ejemplo 175). EM (ion neg., m/e) = 555,0 [(M-H)].

Ejemplo 181

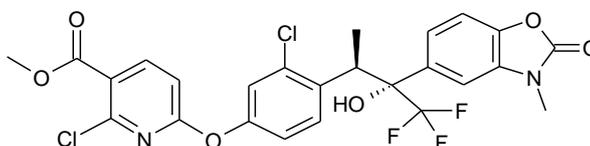
ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 173, paso 2, a partir del 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo (obtenido en el ejemplo 174). EM (ion neg., m/e) = 521,1 [(M-H)].

Ejemplo 182

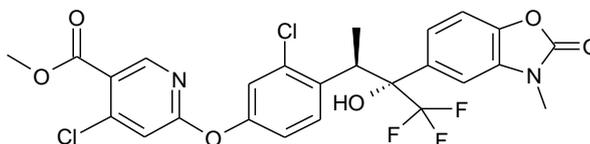
- 10 2-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo



- 15 Se añade la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (157 mg, obtenida en el ejemplo 172) a una solución de 2,6-dicloro-piridina-3-carboxilato de metilo (81 mg, [nº de reg. CAS 65515-28-8]) en DMF (3 ml) y después se añade la trietil-amina (0,071 ml). Se continúa la agitación a t.amb. durante 10 minutos. Se añade el 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (7 mg). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua, se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), obteniéndose el compuesto deseado en forma de espuma incolora (195 mg, 87%). EM (ion neg., m/e) = 569,2 [(M-H)].
- 20

Ejemplo 183

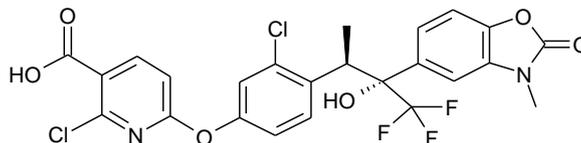
4-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 182 a partir de la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (obtenida en el ejemplo 172) con 4,6-dicloronicotinato de metilo [nº de reg. CAS 65973-52-6]. EM (m/e) = 571,0 [M+H⁺].

Ejemplo 184

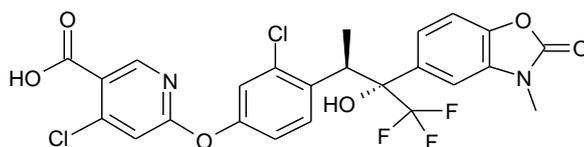
30 ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 173, paso 2, a partir del 2-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo (obtenido en el ejemplo 182). EM (ion neg., m/e) = 555,1 [(M-H)].

Ejemplo 185

- 40 ácido 4-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico

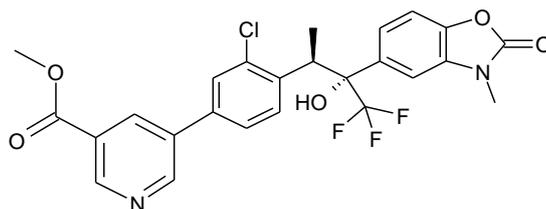


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 173, paso 2, a partir del 4-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo (obtenido en el ejemplo 183). EM (ion neg., m/e) = 555,3 [(M-H)].

5

Ejemplo 186

5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil}-nicotinato de metilo



10 Paso 1: 5-{2-[2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil}-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona

Se disuelven la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (2,0 g, obtenida en el ejemplo 116, paso 8), el bis-(pinacolato)-diboro (2,73 g), el acetato potásico (1,27 g) y el dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) (211 mg) en DMF (40 ml). Se calienta la mezcla a 90°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante, se vierte sobre agua-hielo y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, CH₂Cl₂:MeOH = de 100:0 a 95:5), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora (2,45 g, 89%). EM (ion neg., m/e) = 510,2 [(M-H)].

15

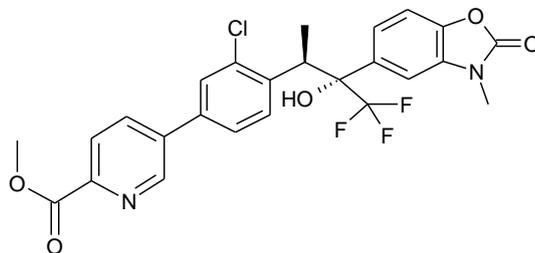
20 Paso 2: 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil}-nicotinato de metilo

Se disuelven la 5-[2-[2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (200 mg, obtenida en el ejemplo 186, paso 1), metil-5-bromopiridina-3-carboxilato (169 mg, [nº de reg. CAS 29681-44-5]) y un aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II)diclorometano (29 mg) en dioxano (5 ml) y agua (1,7 ml). A la mezcla reaccionante se le añade una solución acuosa 2,0 M de Na₂CO₃ (0,29 ml). Se calienta la mezcla a 65°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante, se vierte sobre agua-hielo y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora (110 mg, 52%). EM (m/e) = 521,1 [M+H⁺].

30

Ejemplo 187

5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil}-piridina-2-carboxilato de metilo



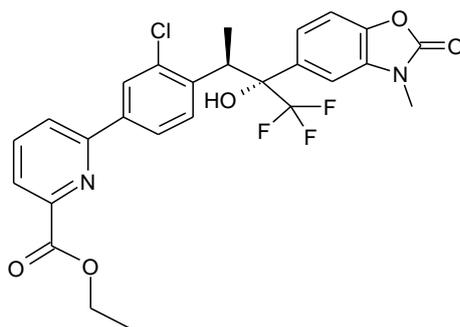
35

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 186, paso 2, a partir de la 5-[2-[2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (obtenida en el ejemplo 186, paso 1) con 5-bromopiridina-2-carboxilato de metilo [nº de reg. CAS 29682-15-3]. EM (m/e) = 521,2 [M+H⁺].

40

Ejemplo 188

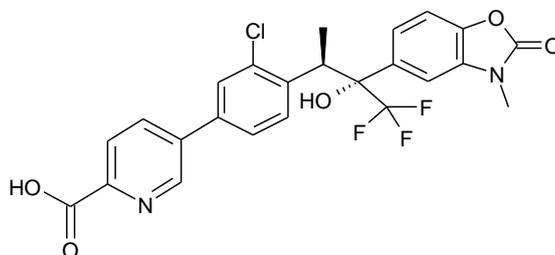
6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil}-piridina-2-carboxilato de etilo



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 186, paso 2, a partir de la 5-{2-[2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1-hidroxi-1-tri-fluorometil-propil}-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (obtenida en el ejemplo 186, paso 1) con 6-bromopiridina-2-carboxilato de etilo [nº de reg. CAS 21190-88-5]. EM (m/e) = 535,2 [M+H⁺].

Ejemplo 189

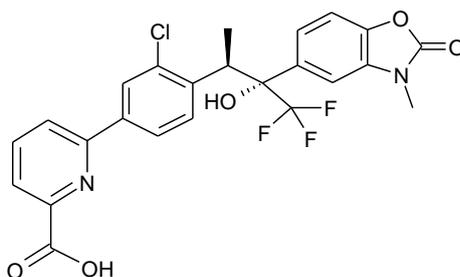
ácido 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil}-piridina-2-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 173, paso 2, a partir del 5-{3-cloro-4-[3,3,3-tri-fluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-5-il)-propil]-fenil}-piridina-2-carboxilato de metilo (obtenido en el ejemplo 187). EM (m/e) = 507,2 [M+H⁺].

15 Ejemplo 190

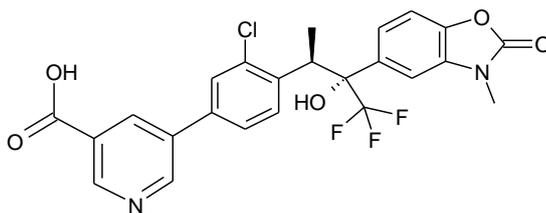
ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil}-piridina-2-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 173, paso 2, a partir del 6-{3-cloro-4-[3,3,3-tri-fluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-5-il)-propil]-fenil}-piridina-2-carboxilato de etilo (obtenido en el ejemplo 188). EM (m/e) = 507,1 [M+H⁺].

Ejemplo 191

ácido 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil}-nicotínico

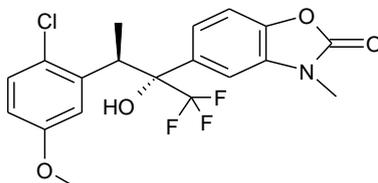


25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 173, paso 2, a partir del 5-[3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-5-il)-propil]-fenil]-nicotinato de metilo (obtenido en el ejemplo 186, paso 2). EM (ion neg., m/e) = 505,3 [(M-H)].

5 Ejemplo 192

5-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona



Paso 1: 5-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-acetil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona

10 A una suspensión del ácido 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico (820 mg, obtenida en el ejemplo 116, paso 5) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añaden dos gotas de DMF y cloruro de oxalilo (0,58 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentra a sequedad. Se añade el 1,2-dimetoxietano (20 ml) y se evapora el disolvente otra vez, obteniéndose el cloruro de ácido en bruto (el cloruro de 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonilo). A una suspensión de cinc en polvo (555 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se le añade el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (49 mg). Se añade una suspensión del cloruro de ácido en 1,2-dimetoxietano (5 ml).
15 Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se le añade lentamente, durante un período de 15 minutos, una solución del 2-bromometil-1-cloro-4-metoxi-benceno (1,0 g, [nº de reg. CAS 3771-13-9]) en 1,2-dimetoxietano (5 ml). Se agita la mezcla a 0°C durante 10 minutos y después a t.amb. durante 2 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo y se basifica con una solución sat. de NaHCO₃. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = 6:4), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro (510 mg, 36%). EM (ion neg., m/e) = 330,3 [(M-H)].

Paso 2: 5-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-propionil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona

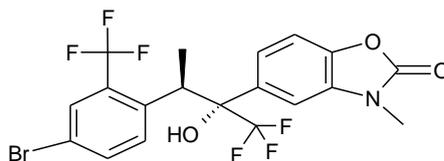
25 Se disuelve la 5-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-acetil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (500 mg, obtenida en el ejemplo 192, paso 1) en DMF (15 ml). Se enfría la mezcla a 0°C. A esta solución se le añade el hidruro sódico (al 55% en aceite mineral, 72 mg). Se agita la mezcla a 0°C durante 50 minutos. Se añade por goteo durante un período de 10 minutos el yoduro de metilo (0,104 ml). Se continúa la agitación a 0°C durante 1,5 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = 7:3), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma incolora (312 mg, 60%). EM (m/e) = 346,1 [M+H⁺].

Paso 3: 5-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona

35 Se añade a 0°C el trifluorometiltrimetilsilano (2M en THF, 0,80 ml) a una solución de 5-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-propionil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (312 mg, obtenida en el ejemplo 192, paso 2) en THF (20 ml) y después se añade el fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (253 mg). Se continúa la agitación a t.amb. durante 72 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 7:3 a 6:4), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amorfa anaranjada (43 mg, 14%). EM (ion neg., m/e) = 414,3 [(M-H)].

Ejemplo 193

5-[2-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona



45 Paso 1: 5-[2-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-acetil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona

A una suspensión del ácido 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carboxílico (935 mg, obtenido en el ejemplo 116, paso 5) en CH₂Cl₂ (15 ml) se le añaden dos gotas de DMF y cloruro de oxalilo (0,66 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentra a sequedad. Se añade el 1,2-dimetoxietano (20 ml) y se evapora el disolvente otra vez. Se seca el sólido resultante con alto vacío durante una noche, obteniéndose el cloruro de ácido en bruto (el cloruro de 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-carbonilo). A una suspensión de cinc en polvo (633 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se le añade el tetrakis(trifenil-fosfina)paladio(0) (56 mg). Se añade una suspensión del cloruro de ácido en 1,2-dimetoxietano (10 ml). Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se añade lentamente durante un período de 15 minutos una solución del 4-bromo-1-bromometil-2-trifluorometil-benceno (1,54 g,

[n° de reg. CAS 335013-18-8] en 1,2-dimetoxietano (10 ml). Se agita la mezcla a 0°C durante 10 minutos y después a t.amb. durante 18 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo y se basifica con una solución sat. de NaHCO₃. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = 1:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo (944 mg, 47%). EM (ion neg., m/e) = 414,1 [(M-H)⁻].

Paso 2: 5-[2-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-propionil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona

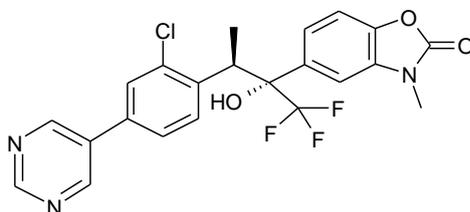
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 171, paso 3, a partir de la 5-[2-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-acetil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (obtenida en el ejemplo 193, paso 1). EM (ion neg., m/e) = 426,2 [(M-H)⁻].

Paso 3: 5-[2-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 192, paso 3, a partir de la 5-[2-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-propionil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (obtenida en el ejemplo 193, paso 2). EM (ion neg., m/e) = 496,1 [(M-H)⁻].

Ejemplo 194

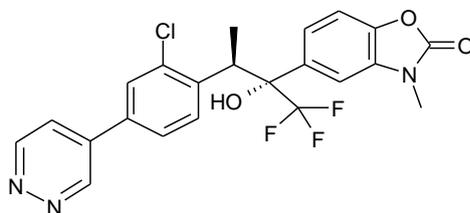
5-[2-(2-cloro-4-pirimidin-5-il-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluorometil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 186, paso 2, a partir de la 5-[2-[2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1-hidroxi-1-tri-fluorometil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (obtenida en el ejemplo 186, paso 1) con 5-bromopirimidina [n° de reg. CAS 4595-59-9]. EM (m/e) = 464,1 [M+H⁺].

Ejemplo 195

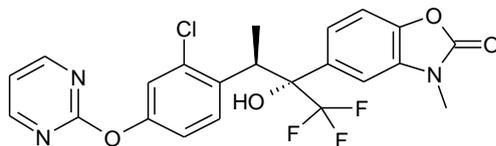
5-[2-(2-cloro-4-piridazin-4-il-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluorometil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 186, paso 2, a partir de la 5-[2-[2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1-hidroxi-1-tri-fluorometil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (obtenida en el ejemplo 186, paso 1) con 4-bromopiridazina [n° de reg. CAS 115514-66-4]. EM (m/e) = 464,1 [M+H⁺].

Ejemplo 196

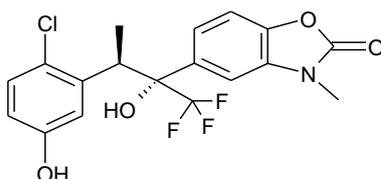
5-[2-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona



Se añade la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (100 mg, obtenida en el ejemplo 172) a una suspensión de NaH (al 60% en aceite mineral, 20 mg) en DMF (4 ml). Se continúa la agitación a t.amb. durante 30 minutos. Se enfría la mezcla a 0°C y se le añade la 2-bromopirimidina (59 mg, [n° de reg. CAS 4595-60-2]). Se continúa la agitación a t.amb. durante 4 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (35 mg, 30%). EM (m/e) = 480,1 [M+H⁺].

Ejemplo 197

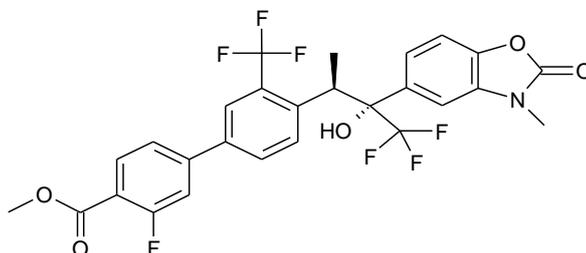
5-[2-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona



Se disuelve la 5-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (34 mg, obtenida en el ejemplo 192, paso 3) en CH_2Cl_2 (5 ml) y se enfría a 0°C . Se le añade el tribromuro de boro (1M en CH_2Cl_2 , 0,33 ml) durante un período de 10 minutos. Se continúa la agitación a 0°C durante 1 hora. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo, se basicifica con una solución sat. de NaHCO_3 y se extrae tres veces con CH_2Cl_2 . Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = 6:4), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amorfa incolora (22 mg, 67%). EM (ion neg., m/e) = 400,1 [(M-H)].

10 Ejemplo 198

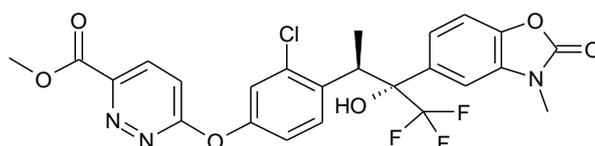
3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-3'-tri-fluormetil-bifenil-4-carboxilato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 117 a partir de la 5-[2-(4-bromo-2-trifluormetil-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (obtenida en el ejemplo 193, paso 3) por condensación de Suzuki con ácido 3-fluor-4-metoxicarbonil-benzenoborónico [nº de reg. CAS 505083-04-5]. EM (m/e) = 572,1 [M+H⁺].

20 Ejemplo 199

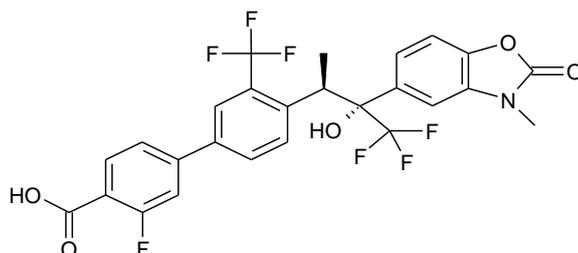
6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-piridazina-3-carboxilato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 196 a partir de la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (obtenida en el ejemplo 172) por alquilación con 6-cloro-piridazina-3-carboxilato de metilo [nº de reg. CAS 65202-50-8]. EM (m/e) = 538,2 [M+H⁺].

30 Ejemplo 200

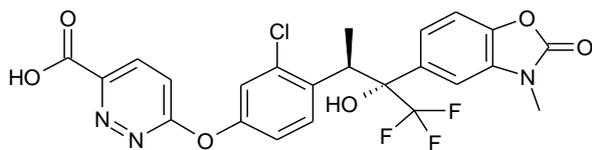
ácido 3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-3'-tri-fluormetil-bifenil-4-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 134, paso 2, a partir del 3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-3'-tri-fluormetil-bifenil-4-carboxilato de metilo (obtenido en el ejemplo 198). EM (ion neg., m/e) = 556,2 [(M-H)].

35 Ejemplo 201

ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-piridazina-3-carboxílico

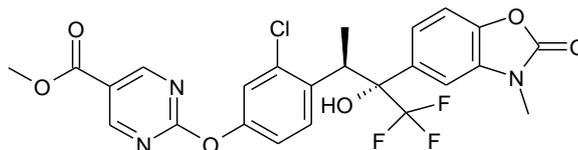


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 173, paso 2, a partir del 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-piridazina-3-carboxilato de metilo (obtenido en el ejemplo 199). EM (ion neg., m/e) = 522,2 [(M-H)].

5

Ejemplo 202

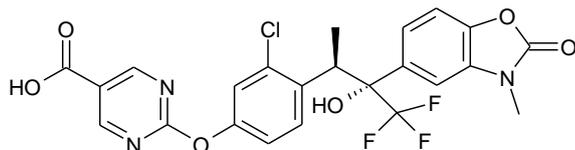
2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-pirimidina-5-carboxilato de metilo



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 196 a partir de la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (obtenida en el ejemplo 172) por alquilación con 2-cloro-pirimidina-5-carboxilato de metilo [nº de reg. CAS 287714-35-6]. EM (m/e) = 538,2 [M+H⁺].

Ejemplo 203

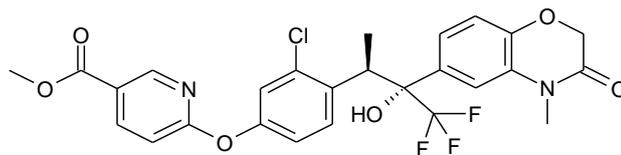
15 ácido 2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-pirimidina-5-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 173, paso 2, a partir del 2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-pirimidina-5-carboxilato de metilo (obtenido en el ejemplo 202). EM (ion neg., m/e) = 522,4 [(M-H)].

Ejemplo 204

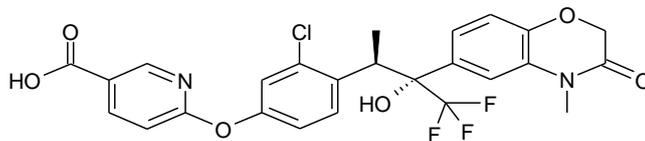
6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo



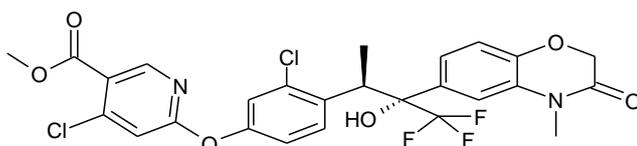
25 A una solución de la 6-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (200 mg, 0,48 mmoles, ejemplo 56, paso 4) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se le añade el 6-cloropiridina-3-carboxilato de metilo (93 mg, 0,53 mmoles) y carbonato potásico (199 mg, 1,44 mmoles). Se agita la mezcla a 110°C durante 4 h. Después de enfriar a t.amb. se añade agua y se extrae la mezcla dos veces con AcOEt. Se lavan las
30 fases orgánicas con agua y salmuera, se secan (MgSO₄) y se concentran. Se purifica el producto por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/AcOEt = 4:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (24 mg) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 551,2 [M+H⁺]

Ejemplo 205

35 ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico



De modo similar al ejemplo 228 se hidroliza 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo (ejemplo 229) con una solución acuosa 1 M de LiOH

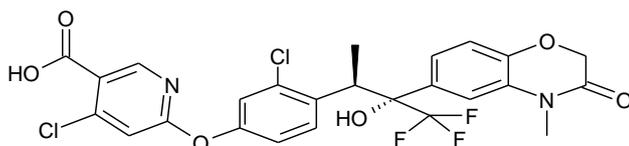


De modo similar al ejemplo 62, paso 1, se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 56, paso 4) 4,6-dicloronicotinato de metilo y DABCO (t.amb., 5 h), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 585,1 [M+H⁺]

5

Ejemplo 211

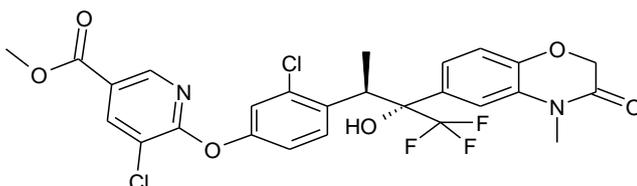
ácido 4-cloro-6-(3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxy)-nicotínico



10 De modo similar al ejemplo 56, paso 6, se hidroliza el 4-cloro-6-(3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxy)-nicotinato de metilo (ejemplo 210) (50°C, 2 h), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 569,1 [M-H⁺].

Ejemplo 212

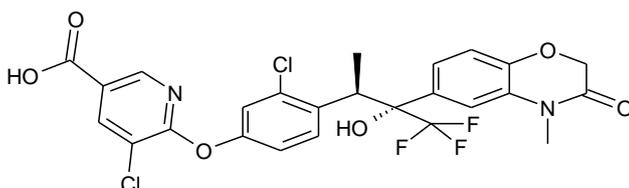
15 5-cloro-6-(3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxy)-nicotinato de metilo



20 De modo similar al ejemplo 62, paso 1, se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 56, paso 4) con 5,6-dicloronicotinato de metilo y DABCO (t.amb., 17 h), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 585,0 [M+H⁺]

Ejemplo 213

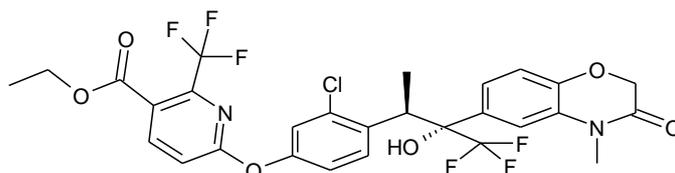
ácido 5-cloro-6-(3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxy)-nicotínico



25 De modo similar al ejemplo 56, paso 6, se hidroliza el 5-cloro-6-(3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxy)-nicotinato de metilo (ejemplo 212) (50°C, 2 h), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 569,1 [M-H⁺].

Ejemplo 214

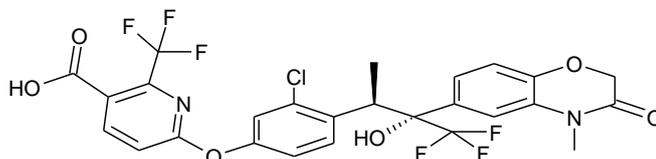
30 6-(3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxy)-2-trifluorometil-nicotinato de etilo



35 De modo similar al ejemplo 62, paso 1, se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 56, Paso 4) con 6-cloro-2-trifluorometil-nicotinato de etilo y DABCO (t.amb., 17 h), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 633,2 [M+H⁺]

Ejemplo 215

ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-trifluormetil-nicotínico



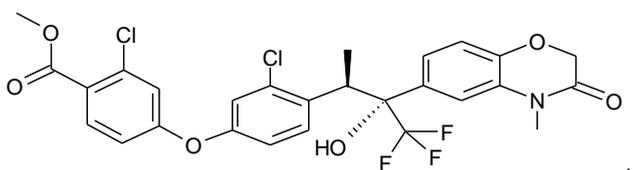
- 5 De modo similar al ejemplo 56, paso 6, se hidroliza el 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-trifluormetil-nicotinato de etilo (ejemplo 214) (50°C, 2 h), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. MS (m/e) = 605,0 [M+H⁺].

Ejemplos 216 y 217

- 10 2-cloro-4-{3-cloro-4-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo o enantiómero (1S,2S)

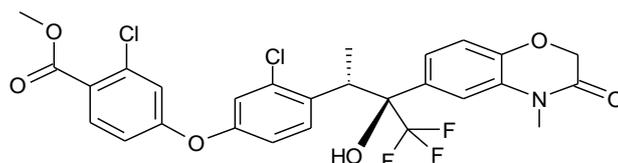
y

2-cloro-4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo o enantiómero (1R,2R)



15

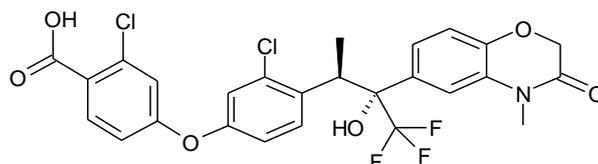
y



- 20 Se separa el 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo (ejemplo 59, paso 1) en sus enantiómeros por HPLC quiral empleando una columna Chiralpak AD y como fase móvil el 2-propanol al 10% en heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiados en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 582,1 [M- H⁺].

Ejemplo 218

ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico o enantiómero (1S,2S)



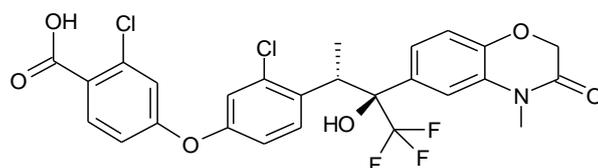
25

- De modo similar al ejemplo 56, paso 6, se hidroliza el 2-cloro-4-{3-cloro-4-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo o el enantiómero (1S,2S) (ejemplo 216) (40°C, 3 h), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 568,3 [M-H⁺].

30

Ejemplo 219

ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico o enantiómero (1R,2R)

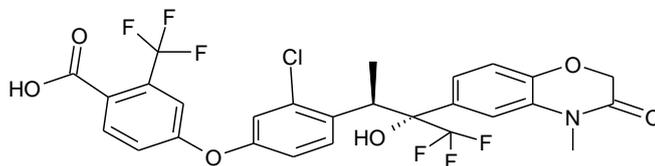


- 35 De modo similar al ejemplo 56, paso 6, se hidroliza el 2-cloro-4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo o el enantiómero (1R,2R)

(ejemplo 217) (40°C, 2,5 h), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 568,3 [M-H⁺].

Ejemplo 220

- 5 ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-trifluormetil-benzoico



Paso 1: 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-trifluormetil-benzaldehído

- 10 A una solución de la 6-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (100 mg, 0,24 mmoles, ejemplo 56, paso 4) en N,N-di-metilacetamida (1,5 ml) se le añaden el 4-fluor-2-(trifluorometil)benzaldehído (69 mg, 0,36 mmoles) y carbonato de cesio (234 mg, 0,72 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 17 h. Se añade agua-hielo y se extrae la mezcla con AcOEt. Se lava la fase orgánica con agua, se seca (MgSO₄) y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/AcOEt = 3:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (91 mg) en forma de espuma blanca. EM (m/e, ISP ion neg.) = 586,2 [M-H⁺].

Paso 2 : ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-trifluormetil-benzoico

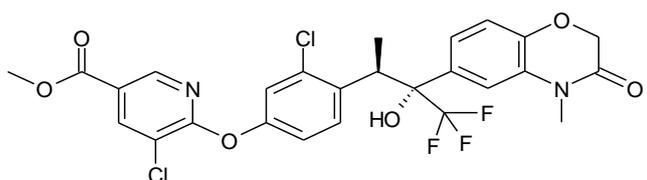
- 20 A una suspensión del 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-trifluormetil-benzaldehído (87 mg, 0,15 mmoles) en tert-butanol (0,8 ml) se le añaden a 2°C el 2-metil-2-butenol (52 mg, 0,74 mmoles) y una solución de clorito sódico (17 mg, 0,19 mmoles) en agua (0,6 ml). Se agita la mezcla a 2°C durante 5 min., a t.amb. durante 17 h y a 40°C durante 1,5 h. Se añade agua-hielo y se acidifica la mezcla empleando HCl acuoso 1 M. Se extrae la mezcla dos veces con AcOEt. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan (MgSO₄) y se concentran. Se purifica el producto por cromatografía de columna (gel de sílice, diclorometano/metanol 9:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (67 mg) en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 602,3 [M-H⁺].

Ejemplos 221 y 222

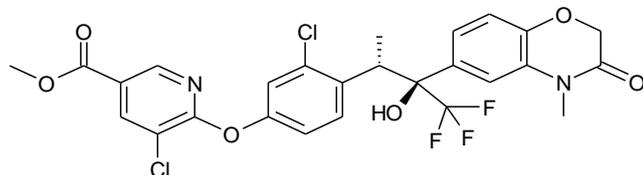
- 30 5-cloro-6-{3-cloro-4-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo o enantiómero (1S,2S)

y

5-cloro-6-{3-cloro-4-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo o enantiómero (1R,2R)



35

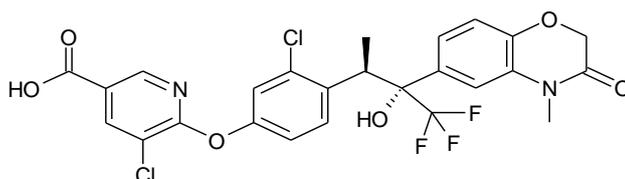


40

Se separa el 5-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo (ejemplo 212) en sus enantiómeros por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD empleando como fase móvil etanol al 8% en heptano, obteniéndose los compuestos epigrafiados en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 585,1 [M+ H⁺]

Ejemplo 223

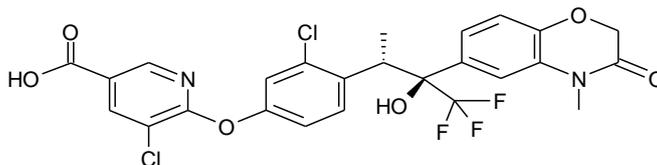
ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico o enantiómero (1S,2S)



- 5 De modo similar al ejemplo 56, paso 6, se hidroliza el 5-cloro-6-{3-cloro-4-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo o el enantiómero (1S,2S) (ejemplo 221) (40°C, 2 h), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 569,2 [M-H⁺].

Ejemplo 224

ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico o enantiómero (1R,2R)

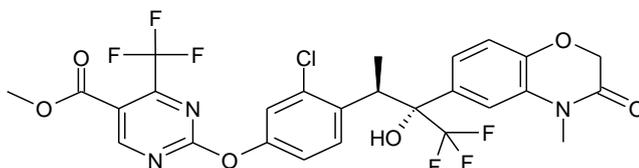


- 10 De modo similar al ejemplo 56, paso 6, se hidroliza el 5-cloro-6-{3-cloro-4-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo o el enantiómero (1R,2R) (ejemplo 222) (40°C, 2 h), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 569,2 [M-H⁺].

15

Ejemplo 225

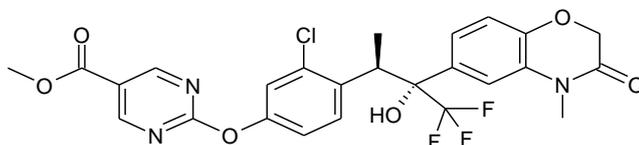
2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxilato de metilo



- 20 De modo similar al ejemplo 62, paso 1, se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 56, paso 4) con 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de metilo y DABCO (17 h, t.amb.), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 620,2 [M+H⁺].

Ejemplo 226

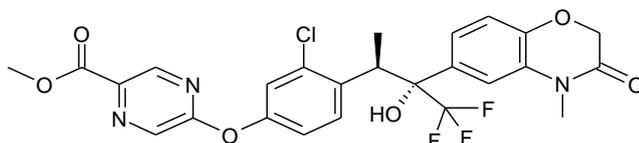
2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-pirimidina-5-carboxilato de metilo



- 30 De modo similar al ejemplo 62, paso 1, se hace reaccionar la 6-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 56, paso 4) con 2-cloropirimidina-5-carboxilato de metilo y DABCO (t.amb., 1,5 h), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 552,2 [M+H⁺].

Ejemplo 227

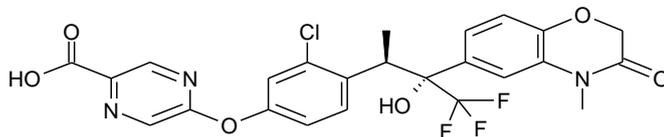
- 35 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-pirazina-2-carboxilato de metilo



De modo similar al ejemplo 62, paso 1, se hace reaccionar la 6-[(2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (ejemplo 56, Paso 4) con el 5-cloro-2-pirazina-carboxilato de metilo y DABCO (t.amb., 1,5 h), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 552,2 [M+H⁺].

5 Ejemplo 228

ácido 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-pirazina-2-carboxílico

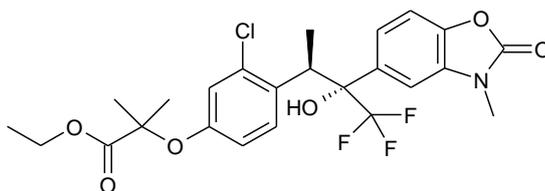


10 A una solución del 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-pirazina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 227, 70 mg, 0,13 mmoles) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se añade una solución acuosa 1M de NaOH (0,25 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h. Se añade agua y se acidifica la mezcla empleando una solución acuosa 1M de HCl. Se extrae la fase acuosa dos veces con AcOEt, se seca (MgSO₄) y se concentra. Se seca el residuo sólido con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (76 mg) en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 536,1 [M-H⁻].

15

Ejemplo 229

2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-2-metil-propionato de etilo

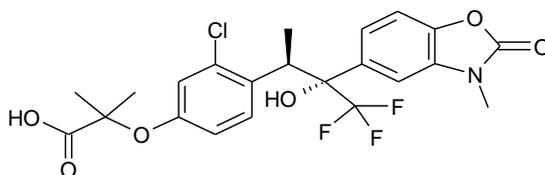


20 Se disuelven la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (80 mg, obtenida en el ejemplo 172) y el 2-bromoisobutirato de etilo (0,2 ml) en dimetilacetamida (2 ml). Se añade a esta solución el hidróxido sódico en polvo (54 mg) y se mantiene la mezcla en agitación a t.amb. durante 12 horas. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se acidifica a pH 3 con HCl 2N. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo dos veces y se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo:hexanos = 4:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado, el 2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-2-metil-propionato de etilo, en forma de espuma incolora (113 mg). EM (m/e, ISP ion neg.) = 514,1 [M-H⁻].

25

Ejemplo 230

30 ácido 2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-2-metil-propiónico

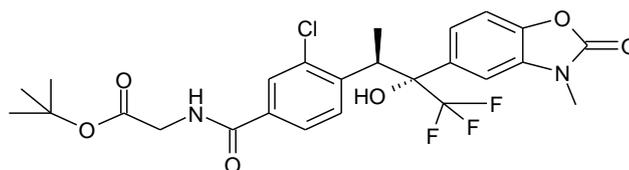


35 En atmósfera de argón se disuelve el 2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-2-metil-propionato de etilo (99 mg, obtenido en el ejemplo 229) en THF (2,3 ml). Se añade una solución de LiOH (1M, 0,31 ml) y se agita la mezcla durante 3 horas. Se añaden otros 0,19 ml de la solución de LiOH y se continúa la agitación a t.amb. durante 48 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua que contiene hielo y se acidifica la solución acuosa con HCl 1M hasta pH 1. Se extrae la mezcla acuosa con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo, después acetato de etilo que contiene un 0,25% de ácido acético), obteniéndose el compuesto epigrafiado, el ácido 2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-2-metil-propiónico, en forma de espuma ligeramente marrón (15 mg). EM (m/e, ISP ion neg.) = 486,5 [M-H⁻].

40

Ejemplo 231

45 {3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzooxazol-5-il)-propil]-benzoil-amino}-acetato de tert-butilo



Paso 1: trifluor-metanosulfonato de 3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenilo

5 A una solución de la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona (1,10 g, obtenida en el ejemplo 172) en diclorometano seco (35 ml) se le añade la trietilamina (0,88 ml). Se enfría la mezcla a -15°C y se le añade por goteo durante 10 minutos el anhídrido trifluorometanosulfónico (0,55 ml). Se agita la solución durante 15 minutos, se deja calentar a t.amb. y entonces se continúa la agitación durante 1 hora. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua que contiene hielo y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado, el trifluor-metanosulfonato de 3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenilo, en forma de espuma incolora (1,42 g). EM (m/e, ISP ion neg.) = 431,9 [M-H⁺].

15 Paso 2: 3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-benzoato de metilo

Se disuelve el trifluor-metanosulfonato de 3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenilo (1,41 g) en DMSO seco (15 ml) y después se le añaden metanol seco (5,36 ml), trietilamina (1,10 ml), acetato de paladio (II) (30 mg) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (54 mg). Se somete el matraz a vacío y se le introduce una atmósfera de argón. Se introduce el monóxido de carbón mediante un balón, en primer lugar a t.amb. durante 10 minutos y después a 70°C durante 2 horas más. Se enfría la mezcla reaccionante y se vierte sobre una mezcla de agua, hielo y HCl 1M (19 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado, el 3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-benzoato de metilo, en forma de espuma incolora (1,06 g). EM (m/e) = 444,2 [MH⁺].

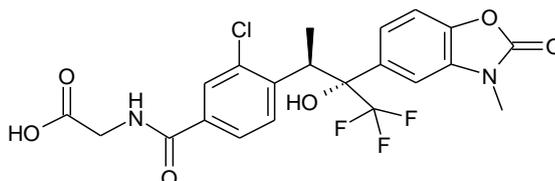
30 Paso 3: ácido 3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-benzoico
De modo similar al ejemplo 230, se saponifica el 3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-benzoato de metilo (1,05 g) con una solución de LiOH (1M, 6,12 ml) en THF (15 ml), obteniéndose el compuesto epigrafiado, el ácido 3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-benzoico, en forma de espuma blanca mate (0,47 g). EM (m/e, ISP ion neg.) = 428,3 [M-H⁺].

35 Paso 4: {3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzooxazol-5-il)-propil]-benzoil-amino}-acetato de tert-butilo

Se disuelven el ácido 3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-benzoico (80 mg) y el 1,1-carbonildiimidazol (45 mg) en DMF seca (2,0 ml) y se agitan a 50°C durante 1 hora. Se enfría la mezcla a t.amb. y se le añade por goteo una solución de glicinato de tert-butilo (391 mg) en DMF (0,7 ml). Se continúa la agitación durante 2 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una mezcla de agua e hielo y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado, el {3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzooxazol-5-il)-propil]-benzoil-amino}-acetato de tert-butilo, en forma de sólido incoloro (101 mg). EM (m/e) = 560,3 [M+NH₄⁺].

45 Ejemplo 232

ácido {3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzooxazol-5-il)-propil]-benzoil-amino}-acético



50 Se disuelve el {3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzooxazol-5-il)-propil]-benzoil-amino}-acetato de tert-butilo (20 mg, obtenido en el ejemplo 231) en diclorometano seco (1,0 ml) y se le añade el ácido trifluoracético (0,41 ml). Se mantiene la mezcla en agitación a t.amb. durante 12 horas. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se sigue purificando el residuo por concentración repetida en éter (2 veces),

metanol (2 veces) y de nuevo diclorometano (2 veces), obteniéndose el compuesto epigrafiado, el ácido {3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobencooxazol-5-il)-propil]-benzoilamino}-acético, en forma de sólido incoloro (18 mg). EM (m/e, ISP ion neg.) = 485,1 [M-H+].

5 Ejemplo A

Pueden fabricarse por métodos convencionales tabletas recubiertas de película que contengan los siguientes ingredientes:

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

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

Ejemplo B

Por métodos convencionales pueden fabricarse cápsulas que contengan los siguientes ingredientes:

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

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

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
gelatina	150,0 mg
fenol	4,7 mg
carbonato sódico, para obtener un pH final = 7	= 7
agua para soluciones inyectables, hasta	1,0 ml

20 Ejemplo D

Por métodos convencionales se pueden fabricar cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes.

Contenido de la cápsula	
compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
cera amarilla	8,0 mg
aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
aceite de soja	110,0 mg
peso del contenido de la cápsula	165,0 mg
cápsula de gelatina	
gelatina	75,0 mg
glicerina 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (materia seca)
dióxido de titanio	0,4 mg
óxido de hierro amarillo	1,1 mg

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

5 Ejemplo E

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

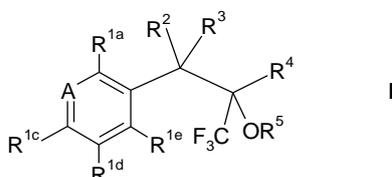
compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
lactosa, polvo fino	1015,0 mg
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetil-celulosa sódica	14,0 mg
polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
estearato magnésico	10,0 mg
aditivos saborizantes	1,0 mg

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

10

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general



en la que

5 A es C-R^{1b} o N;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, halógeno-(alquil C₁₋₇)-sulfoniloxi, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-alcoxi C₁₋₇, hidroxilo-alcoxi C₁₋₇, amino-alcoxi C₁₋₇, ciano, carboxilo, carboxilo-alquilo C₁₋₇, carboxilo-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-amino-alcoxi C₁₋₇, (alquil C₁₋₇)-carboniloxi-alcoxi C₁₋₇, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₇, di(alquil C₁₋₇)-amino, di(alqueno C₂₋₇)-amino, (alquil C₁₋₇)-sulfonil-amino, carboxilo-(alquil C₁₋₇)-aminocarbonilo,

15 fenilo, dicho fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxilo-alquilo C₁₋₇, carboxilo-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo, y, además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇;

20 feniloxi, cuyo anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇; carboxilo, carboxilo-alquilo C₁₋₇, carboxilo-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo,

25 heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxilo-alquilo C₁₋₇, carboxilo-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo;

30 heteroariloxi, cuyo heteroarilo se elige entre el grupo formado por piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, y está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇; carboxilo, carboxilo-alquilo C₁₋₇, carboxilo-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo,

35 fenil-alcoxi C₁₋₇, cuyo anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇; carboxilo, carboxilo-alquilo C₁₋₇, carboxilo-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇; y

40 heterociclilo o heterociclicarbonilo, cuyo heterociclilo se elige entre el grupo formado por pirrolidina, piperidina y azepina y está sustituido por carboxilo, carboxilo-alquilo C₁₋₇, carboxilo-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ o (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇;

45 R² se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇, carboxilo-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, triazolil-alquilo C₁₋₇ y fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres átomos de halógeno;

50 R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
o R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃-C₅;

55 R⁴ es un anillo heteroarilo elegido entre el grupo formado por 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b]-[1,4]oxazinilo, 4-oxo-4H-quinolizinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2-oxo-1,2-dihidro-quinolinilo y 1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]-tiadiazolilo, dicho anillo heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇ y halógeno, o

R⁴ es fenilo sustituido por ciano y, además, está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇;

y
R⁵ es hidrógeno o metilo;

- 5 en los que uno de R^{1c} y R^{1d} se elige entre el grupo formado por fenilo, dicho fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo, y, además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇;
- 10 feniloxi, cuyo anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇; carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo;
- 15 heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo;
- 20 heteroariloxi, cuyo heteroarilo se elige entre el grupo formado por piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, y está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇; carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo, y
- 25 fenil-alcoxi C₁₋₇, cuyo anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇; carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇.
- 30 heterociclilo o heterociclicarbonilo, cuyo heterociclilo se elige entre el grupo formado por pirrolidina, piperidina y azepina y está sustituido por carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇.
- 35 o sus sales farmacéuticamente aceptables.
2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que A es C-R^{1b}.
3. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, en los que uno de R^{1c} y R^{1d} se elige entre el grupo
- 40 formado por fenilo, dicho fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo, y, además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇;
- 45 feniloxi, cuyo anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇; carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo, y
- 50 fenil-alcoxi C₁₋₇, cuyo anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇; carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇.
- 55 4. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 o 2, en los que uno de R^{1c} y R^{1d} se elige entre el grupo formado por heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo;
- 60 heteroariloxi, cuyo heteroarilo se elige entre el grupo formado por piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, y está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇; carboxilo, carboxil-
- 65

alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y aminocarbonilo, y

heterociclilo o heterociclicarbonilo, cuyo heterociclilo se elige entre el grupo formado por pirrolidina, piperidina y azepina y está sustituido por carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇.

5. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que R^{1a} es halógeno o halógeno-alquilo C₁₋₇.

6. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en los que tres de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} son hidrógeno.

7. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en los que R² es alquilo C₁₋₇.

8. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en los que R³ es hidrógeno.

9. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en los que R⁴ es un anillo heteroarilo elegido entre el grupo formado por 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazinilo, 4-oxo-4H-quinolizínilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazolilo, benzo[1,3]-dioxolilo, 2-oxo-1,2-dihidro-quinolinilo y 1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]tiadiazolilo, dicho anillo heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇ y halógeno.

10. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que R⁴ es un anillo heteroarilo elegido entre 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo y 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, dicho anillo heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇ y halógeno.

11. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que R⁴ es un anillo heteroarilo elegido entre 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo y 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazolilo, dicho anillo heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇ y halógeno.

12. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en los que R⁴ es fenilo sustituido por ciano y, además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇.

13. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en los que R⁵ es hidrógeno.

14. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por:

4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi-metil}-benzoato de etilo,

ácido 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoximetil}-benzoico,

3-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de etilo,

ácido 3-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,

4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo,

ácido 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,

2-cloro-4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo,

ácido 2-cloro-4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,

ácido 5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,

ácido (3-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-fenil)-acético,

4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo,

ácido 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,

- ácido 2-cloro-5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzoico,
 5 ácido 4'-cloro-3'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 4'-cloro-3'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico,
 (1-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-benzoil}-piperidin-4-il)-acetato de metilo,
 10 ácido (1-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-benzoil}-piperidin-4-il)-acético,
 ácido 3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 15 ácido 3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico,
 ácido 3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-2-carboxílico,
 20 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico o enantiómero (1R, 2R),
 25 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico o enantiómero (1S, 2S),
 ácido 3-{3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-il}-propiónico,
 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 30 ácido 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico,
 35 3'-cloro-2-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 ácido 3'-cloro-2-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 3'-cloro-3-metoxi-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 40 ácido 3'-cloro-3-metoxi-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 ácido {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-il}-acético,
 45 ácido 3'-cloro-6-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico,
 4,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxilato de etilo,
 50 ácido 4,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico,
 ácido {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-3-il}-acético,
 1-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenil}-piperidina-4-carboxilato de etilo,
 55 ácido (4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-fenil)-acético,
 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-(8-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 60 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-(8-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 {3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-(8-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-iloxi}-acetato de etilo,
 65 ácido {3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-(8-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-iloxi}-acético,
 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-oxo-4H-quinolizin-1-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-oxo-4H-quinolizin-1-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,

- 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
- 5 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
- 10 ácido 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
 ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
 ácido 2-cloro-5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
- 15 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 3-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
- 20 ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotínico,
 ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,
- 25 ácido 3,3'-dicloro-4'-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 3'-cloro-4'-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 4,3'-dicloro-4'-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-carboxílico,
- 30 ácido 3'-cloro-4'-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bifenil-3-carboxílico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotínico,
- 35 ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(4-etil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 4'-[2-(4-alil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3'-cloro-3-fluor-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
- 40 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico,
- 45 ácido 3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bifenil-3-carboxílico,
 ácido {3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-iloxi}-acético,
 ácido 3,3'-dicloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxílico,
- 50 ácido 3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-carboxílico,
- 55 ácido 4,3'-dicloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-carboxílico,
 ácido 3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-metoxi-bifenil-4-carboxílico,
- 60 ácido 2,3'-dicloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 ácido {3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-il}-acético,
 ácido {3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-il}-acético,
- 65 ácido 5-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenil}-piridina-2-carboxílico,

- ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzoico,
 ácido 3-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 5 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
 ácido (4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-fenil)-acético,
 10 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 5-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
 ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 15 ácido (4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-fenoxi)-acético,
 ácido (3-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-fenoxi)-acético,
 20 ácido 5-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-piridina-2-carboxílico,
 ácido 2-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-metoxi-benzoico,
 25 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 3-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 5-cloro-2-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 30 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotínico,
 35 ácido 4-[4-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil)-3-cloro-fenoxi]-2-cloro-benzoico,
 ácido 5-cloro-2-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 ácido 2-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 40 ácido 5-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-pirazina-2-carboxílico,
 ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 ácido 6-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 45 ácido 4-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 ácido 2-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-5-trifluormetil-isonicotínico,
 50 ácido 2-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-6-trifluormetil-nicotínico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-trifluormetil-piridina-2-carboxílico,
 ácido 2-cloro-3-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-isonicotínico,
 55 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-trifluormetil-nicotínico,
 60 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 65 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico o enantiómero (1R, 2R),

- ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico o enantiómero (1S, 2S),
3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-3-carboxilato de etilo,
- 5 ácido 3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico,
3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
- 10 ácido 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
3'-cloro-2-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
- 15 ácido 3'-cloro-2-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil}-nicotinato de metilo,
- 20 ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil}-nicotínico,
{3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-iloxi}-acetato de etilo,
- 25 ácido {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-iloxi}-acético,
3'-cloro-3-metoxi-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
- 30 ácido 3'-cloro-3-metoxi-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
6-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona,
- 35 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
ácido 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
- 40 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-(7-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-(7-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxílico,
- 45 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-(7-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo,
ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-(7-fluor-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
- 50 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-oxo-4-trifluormetil-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
4-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo,
ácido 4-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
- 55 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo,
ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotinato de metilo,
- 60 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotínico,
6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo,
ácido 6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
- 65 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo,
ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
ácido 3'-cloro-4'-[2-(4-ciano-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bifenil-3-carboxílico,
ácido 3'-cloro-4'-[2-(4-ciano-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico,
ácido 3'-cloro-4'-[2-(3-ciano-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico,
ácido 3'-cloro-4'-[2-(3-ciano-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bifenil-3-carboxílico,
ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
ácido 6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
- 60 ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,
ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,

- ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bifenil-3-carboxílico,
 5 ácido 3'-cloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ6-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 10 ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
 ácido 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
 15 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2,2,4-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 20 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo,
 25 5-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo,
 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo,
 30 ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
 ácido 3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico,
 ácido 3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico,
 35 ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 2-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo,
 40 4-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo,
 ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 45 ácido 4-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil}-nicotinato de metilo,
 50 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil}-piridina-2-carboxilato de metilo,
 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil}-piridina-2-carboxilato de etilo,
 ácido 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil}-piridina-2-carboxílico,
 55 ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil}-piridina-2-carboxílico,
 ácido 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenil}-nicotínico,
 60 5-[2-(2-cloro-4-pirimidin-5-il-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona,
 5-[2-(2-cloro-4-piridazin-4-il-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona,
 5-{2-[2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)-fenil]-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil}-3-metil-3H-benzooxazol-2-ona,
 3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-3'-trifluor-metil-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 65 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-piridazina-3-carboxilato de metilo,

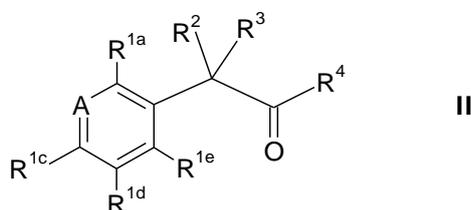
- ácido 3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-3'-tri-fluormetil-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-piridazina-3-carboxílico,
 5 2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-pirimidina-5-carboxilato de metilo,
 ácido 2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-pirimidina-5-carboxílico,
 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo,
 10 ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 2-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo,
 15 ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 4-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo,
 20 ácido 4-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 5-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo,
 25 ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-trifluormetil-nicotinato de etilo,
 ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-trifluormetil-nicotínico,
 2-cloro-4-{3-cloro-4-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo o enantiómero (1S,2S),
 30 2-cloro-4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo o enantiómero (1R,2R),
 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico o enantiómero (1S, 2S),
 35 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-benzoico o enantiómero (1R, 2R),
 ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-trifluormetil-benzoico,
 5-cloro-6-{3-cloro-4-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo o enantiómero (1S,2S),
 40 5-cloro-6-{3-cloro-4-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo o enantiómero (1R,2R),
 ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico o enantiómero (1S,2S),
 45 ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-nicotínico o enantiómero (1R,2R),
 2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-pirimidina-5-carboxilato de metilo,
 2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-pirimidina-5-carboxilato de metilo,
 50 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-pirazina-2-carboxilato de metilo,
 ácido 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-pirazina-2-carboxílico,
 55 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por:

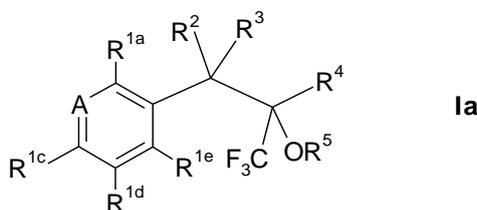
- ácido 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
 60 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico o enantiómero (1S, 2S),
 ácido 3,3'-dicloro-4'-[2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico o enantiómero (1R, 2R),
 65

ácido 3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico,
 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 5 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(4-ciano-3,5-dimetil-fenil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 ácido 2-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-
 nicotínico,
 10 ácido 4-cloro-6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-propil]-fenoxi}-
 nicotínico,
 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-
 il)-propil]-fenoxi}-benzoico o enantiómero (1R, 2R),
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

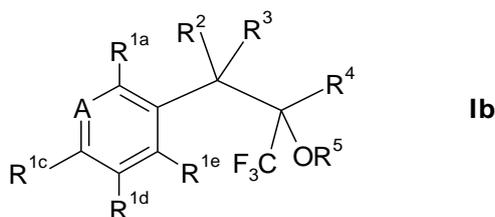
- 15 16. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15, dicho proceso consiste en:
 tratar un compuesto de la fórmula II



- 20 en la que A, de R^{1a} a R^{1e}, R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos en la reivindicación 1, con trifluormetiltrimetilsilano y un fluoruro apropiado,
 para obtener un compuesto de la fórmula Ia



en la que R⁵ es hidrógeno, y, si se desea, alquilar el compuesto de la fórmula Ia con yoduro de metilo en presencia de una base del tipo NaH para obtener un compuesto de la fórmula Ib



- 25 en la que R⁵ es metilo, y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable.

- 30 17. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 así como un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

- 35 18. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 17, para uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con modulación del receptor glucocorticoide, en donde esta enfermedad se elige del grupo constituido por diabetes y otros trastornos tales como dislipidemia, obesidad, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, desequilibrio suprarrenal y depresión.

19. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

- 40 20. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 para el uso como sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con modulación del receptor

glucocorticoide, en donde esta enfermedad se elige del grupo constituido por diabetes y otros trastornos tales como dislipidemia, obesidad, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, desequilibrio suprarrenal y depresión.

- 5 21. Compuestos para uso según la reivindicación 20 como sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento y/o prevención de la diabetes.
22. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 para el uso como sustancias terapéuticamente activas en combinación con otros fármacos antidiabéticos.
- 10 23. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 para la fabricación de medicamentos destinadas al tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación del receptor de glucocorticoides en donde esta enfermedad se elige del grupo constituido por diabetes y otros trastornos tales como dislipidemia, obesidad, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, desequilibrio suprarrenal y depresión.
- 15 24. El uso de conformidad con la reivindicación 23, para el tratamiento y/o prevención de diabetes.