

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 084**

51 Int. Cl.:

C07D 239/80	(2006.01) A61P 1/00	(2006.01)
C07D 265/18	(2006.01) A61P 3/00	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01) A61P 5/00	(2006.01)
C07D 413/04	(2006.01) A61P 5/24	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01) A61P 9/00	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01) A61P 11/00	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)	
C07D 498/04	(2006.01)	
A61K 31/517	(2006.01)	
A61K 31/536	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2008 E 08836571 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015 EP 2210880**

54 Título: **Derivados de benzoxazinona**

30 Prioridad:

05.10.2007 JP 2007261629

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

22.10.2015

73 Titular/es:

**MSD K.K. (100.0%)
Kitanomaru Square 1-13-12 Kudankita Chiyoda-
ku
Tokyo 102-8667, JP**

72 Inventor/es:

**ISHIKAWA, SHIHO;
MIZUTANI, TAKASHI;
NAGASE, TSUYOSHI;
SATO, NAGAAKI y
TAKAHASHI, HIDEKAZU**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 549 084 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de benzoxazinona

5 Campo técnico

Los derivados de benzoxazinona de la presente invención son útiles como un inhibidor de una acil elongasa grasa de cadena larga (en ocasiones en lo sucesivo en el presente documento abreviado como LCE) y como un agente de tratamiento para diversas enfermedades cardiovasculares, enfermedades del sistema nervioso, enfermedades metabólicas, enfermedades del sistema reproductor y enfermedades del sistema gastrointestinal.

Antecedentes de la técnica

La biosíntesis de ácidos grasos se realiza con una acetil CoA carboxilasa y una ácido graso sintasa. La LCE una de las ácido graso sintasas, y se sabe que en una ruta de síntesis de ácidos grasos en la que la síntesis comienza usando acetil CoA como un sustrato, la LCE alarga una cadena de carbono principalmente de un ácido graso que tiene 12 o más átomos de carbono, por ejemplo, de ácido laúrico a ácido mirístico, de ácido mirístico a ácido palmítico, de ácido palmítico a ácido esteárico, de ácido palmitoleico a ácido vaccénico, etc. [J. Biol. Chem., 276 (48), 45358-45366, (2001)] (Documento 1 de no patente). Además, se sabe que el exceso de ácidos grasos de cadena larga en el organismo causa un aumento de grasa neutra, fosfolípidos, éster de colesterol, y similares, y además produce acumulación de grasa.

Además, se sabe que la grasa acumulada excesivamente causa, por ejemplo, resistencia a insulina, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, obesidad y similares, y cuando varios de estos factores se combinan, el riesgo de inicio de aterosclerosis se ve aumentado de forma significativa, y tales síntomas se denominan síndrome metabólico. También se sabe que la grasa neutra elevada u obesidad aumenta el riesgo, por ejemplo, de pancreatitis, disfunción hepática, cáncer tal como cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de colon o cáncer de próstata, anomalía menstrual, artritis, vómito, colecistitis, reflujo gastroesofágico, síndrome de hipoventilación por obesidad (síndrome de Pickwick), síndrome de apnea del sueño y similares. Se sabe ampliamente que la diabetes a menudo conduce al inicio de, por ejemplo, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, apoplejía, claudicación, retinopatía, fallo en la visión, insuficiencia renal, neuropatía, úlcera cutánea, infección, etcétera [véase el Manual de Merck de Información Médica], segunda edición para uso personal, Merck & Co., 2003].

En consecuencia, un inhibidor de LCE es útil como un agente preventivo y/o remedio para estas enfermedades.

Como se sabe convencionalmente, los derivados de benzoxazinona, por ejemplo, los que se describen en JP-T-2002-543193 se pueden ejemplificar. Estos compuestos tienen una estructura principal de benzoxazinona, sin embargo, el resto R² en la presente invención se limita alquilo C₁₋₆ o alqueno C₂₋₆, y por lo tanto, son diferentes de los de la presente invención. Además, este ejemplo de referencia se refiere a un modulador del receptor de progesterona, y no hay divulgación de un efecto inhibitorio de LCE.

Además, los compuestos que tienen una actividad inhibitoria de LCE se han desconocido completamente hasta ahora.

Documento 1 de no patente: J. Biol. Chem., 276 (48), 45358-45366, (2001)
Documento 1 de patente: JP-T-2002-543193

El documento de patente EP 0204534 desvela derivados de quinazolinona útiles para la profilaxis y tratamiento de afecciones diabéticas. El documento de patente WO 95/12583 desvela quinazolinas adicionales que se indica que son inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH y útiles en el tratamiento del SIDA. El documento de patentes Patente de Estados Unidos N° 6.509.334 y el documento de patente WO 2000/66571 desvelan derivados de ciclocarbamato útiles como moduladores el receptor de progesterona.

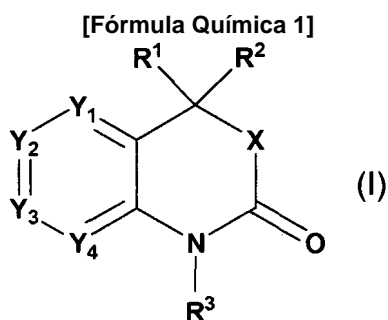
Divulgación de la invención**55 Problemas que la Invención va a Resolver**

Un objetivo de la invención es proporcionar un compuesto que tenga un efecto inhibitorio de LCE.

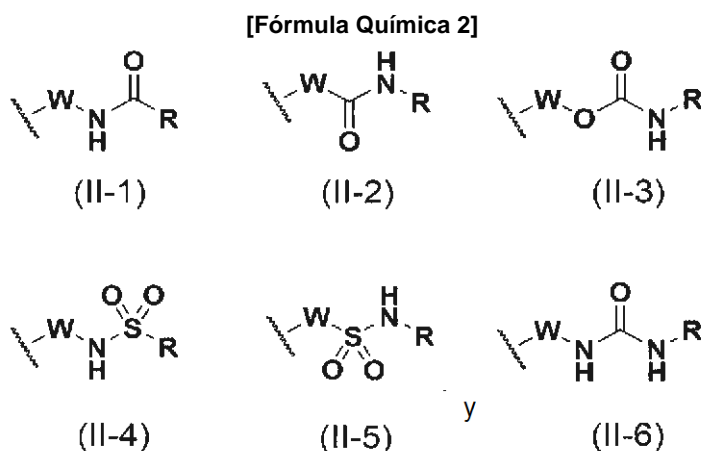
60 Medios para Resolver los Problemas

Como resultado de estudios intensivos, los presentes inventores han encontrado que los compuestos representados con la fórmula general (I) tienen un efecto inhibitorio de LCE excelente, y han completado la presente invención.

Es decir, la invención proporciona (1) un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



- 5 En la fórmula, R¹ representa alquilo C₁₋₆ halogenado o cicloalquilo C₃₋₈ halogenado;
R² representa un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en los siguientes grupos:



- 10 en la que W representa alquileno C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆, alquinileno C₂₋₆ o cicloalquileno C₃₋₆, en el que el alquileno, alquenileno, alquinileno o cicloalquileno puede estar sustituido con alquilo C₁₋₃ opcionalmente halogenado, alquilo C₁₋₃ opcionalmente halogenado, hidroxilo o halógeno; y
- 15 R representa alquilo C₁₋₆ cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heteroarilo, en el que el alquilo C₁₋₆ cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquil C₁₋₆-sulfonilo, ciano, fenilo, alquiltio C₁₋₆, hidroxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, di-alquilaminoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilcarbamoilo C₁₋₆, cicloalquilcarbamoilo C₃₋₈, alquilsulfonilamino C₁₋₆ o alquilaminosulfonilo C₁₋₆;
- 20 R³ representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ arilo o heteroarilo;
X representa -O-, -C(R^{4a})(R^{4b})- o NR⁵-;
- 25 R^{4a}, R^{4b} y R⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heteroarilo, en el que el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C₁₋₆, ciano, arilo o heteroarilo;
- 30 Y₁ representa -CR⁶- o -N-;
Y₂ representa -CR⁷- o -N-;
Y₃ representa -CR⁸- o -N-;
Y₄ representa -CR⁹- o -N-;
- 35 R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆ cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, hidroxil-alquilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariltio, heteroariltio, alquilcarbonilo C₁₋₆, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₆, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquilcarbamoilo C₁₋₆, cicloalquilcarbamoilo C₃₋₈, heterocicilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₆, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilsulfamoilo C₁₋₆, arilsulfamoilo o heteroarilsulfamoilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C₁₋₆, carboxilo y ciano.
- 40

Además, la invención proporciona:

(2) un inhibidor de una acil elongasa grasa de cadena larga (LCE) que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo;

(3) una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un aditivo farmacéuticamente aceptable; y

(4) un agente de tratamiento para síndrome metabólico, hígado graso, hiperlipidemia, dislipidemia, hígado graso no alcohólico, obesidad, diabetes, bulimia, una neoplasia maligna o una enfermedad infecciosa, que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

En lo sucesivo en el presente documento, se describirán los significados de los términos que deben usarse en la presente invención para ilustrar la invención con mayor detalle.

Los ejemplos del "arilo" incluyen fenilo y naftilo.

El "heteroarilo" significa heteroarilo monocíclico de 6 o 6 miembros que tiene uno o más, preferentemente de uno a tres heteroátomos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, o heteroarilo cíclico condensado formado por condensación del heteroarilo monocíclico con el arilo mencionado anteriormente, o condensación de los grupos heteroarilo monocíclicos que son iguales o diferentes. Los ejemplos de los mismos incluyen pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo y pirido[3,2-b]piridilo.

El "heterociclilo" significa un anillo monocíclico o bicíclico que está saturado, parcialmente saturado o insaturado y contiene de 4 a 10 átomos, incluyendo 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y, por ejemplo, se ilustran pirrolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidonilo, piridonilo, dioxolanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo.

El "cicloalquilo C₃₋₈" significa cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, y los ejemplos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El "halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

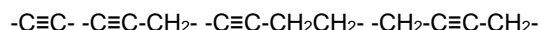
El "alquilo C₁₋₆" significa alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo e isohexilo.

El "alquileo C₁₋₆" incluye alquileo lineal que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y alquileo ramificado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos específicos del mismo incluyen metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno.

El "C₂₋₆ alquilenilo" incluye alquilenilo lineal que tiene de 2 a 6 átomos de carbono incluyendo un doble enlace carbono-carbono en la cadena y alquilenilo ramificado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono incluyendo un doble enlace carbono-carbono en la cadena, y los ejemplos específicos del mismo incluyen vinileno, 1-propenileno, 2-propenileno, 1-butenileno, 2-butenileno, 3-butenileno, 2-pentenileno, 3-pentenileno, 4-pentenileno y 1-hexenileno.

El "alquinileno C₂₋₆" incluye alquinileno ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y alquinileno ramificado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y específicamente, por ejemplo, se ilustran los siguiente grupos.

[Fórmula Química 3]



El "cicloalquileno C₃₋₆" incluye cicloalquileno que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos específicos del mismo incluyen 1,1-ciclopropileno, 1,2-ciclopropileno, 1,1-ciclobutanileno, 1,2-ciclobutanileno, 1,3-ciclobutanileno, 1,1-ciclopentenileno, 1,2-ciclohexenileno, 1,3-ciclohexenileno y 1,4-ciclohexenileno.

El "alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado" significa alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más, preferentemente de uno a tres de los halógenos mencionados anteriormente, que son iguales o diferentes en cualquiera de las posiciones sustituibles, y los ejemplos del mismo incluyen, además de alquilo C₁₋₆ sin sustituir, alquilo C₁₋₆ halogenado, tal como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, clorometilo, 2-cloroetilo, 1,2-dicloroetilo, bromometilo y yodometilo. De forma análoga, el alquilo C₁₋₃ opcionalmente halogenado significa alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido con uno o más, preferentemente de uno a tres de los halógenos mencionados anteriormente que son iguales o diferentes en cualquiera de las posiciones sustituibles.

El "alcoxi C₁₋₆" significa alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y también se denomina "alquiloxi C₁₋₆", y los ejemplos del mismo incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi y pentiloxi.

El "alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado" significa alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido con uno o más, preferentemente de uno a tres de los halógenos mencionados anteriormente que son iguales o diferentes en cualquiera de las posiciones sustituibles, y los ejemplos del mismo incluyen, además de alcoxi C₁₋₆ sin sustituir, clorometoxi, fluorometoxi, trifluorometoxi, cloroetoxi, fluoroetoxi, dicloroetoxi y difluoroetoxi. De forma análoga, El "alcoxi C₁₋₃ opcionalmente halogenado" significa alcoxi lineal o ramificado que tiene 1 a 3 átomos de carbono que puede estar sustituido con uno o más, preferentemente de uno a tres de los halógenos mencionados anteriormente que son iguales o diferentes en cualquiera de las posiciones sustituibles.

El "alquilsulfonilo C₁₋₆" significa un grupo en que alquilo C₁₋₆ está enlazado a sulfonilo, y los ejemplos específicos del mismo incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo y n-butilsulfonilo.

El "alquilsulfinilo C₁₋₆" significa un grupo en que alquilo C₁₋₆ está enlazado a sulfinilo, y los ejemplos específicos del mismo incluyen metilsulfinilo, etilsulfinilo, n-propilsulfinilo, isopropilsulfinilo y n-butilsulfinilo.

El "alquiltio C₁₋₆" significa un grupo en que alquilo C₁₋₆ está enlazado a un átomo de azufre, y los ejemplos específicos del mismo incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio y n-butiltio.

El "alquilamino C₁₋₆" significa amino mono-sustituido con el alquilo C₁₋₆ mencionado anteriormente y los ejemplos del mismo incluyen metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino y butilamino.

El "di-alquilamino C₁₋₆" significa amino di-sustituido con los grupos alquilo C₁₋₆ mencionados anteriormente que son iguales o diferentes, y los ejemplos del mismo incluyen dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, metilpropilamino y diisopropilamino.

El "alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆" significa alquilo C₁₋₆ mono-sustituido con el alquilamino C₁₋₆ mencionado anteriormente, y los ejemplos del mismo incluyen metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo e isopropilaminometilo.

El "di-alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆" significa alquilo C₁₋₆ mono-sustituido con el di-alquilamino C₁₋₆ mencionado anteriormente, y los ejemplos del mismo incluyen dimetilaminometilo, dietilaminometilo y etilmetilaminometilo.

El "amino-alquilo C₁₋₆" significa el alquilo mencionado anteriormente en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo amino, y los ejemplos del mismo incluyen aminometilo, amino etilo y aminopropilo.

El "alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆" significa alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo alquiloxi C₁₋₆, y los ejemplos específicos del mismo incluyen metoximetilo, etoximetilo, n-propiloximetilo, isopropiloximetilo y 1-metoxietilo.

El "alquiloxicarbonilo C₁₋₆" significa un grupo en que alquiloxi C₁₋₆ está enlazado a grupo carbonilo (-CO-) e incluye un grupo alquiloxicarbonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos específicos del mismo incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propiloxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, n-butoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

El "alquiloxicarbonilamino C₁₋₆" significa un grupo en que alquiloxicarbonilo C₁₋₆ está enlazado a un grupo amino (-NH₂-) e incluye alquiloxicarbonilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos específicos del mismo incluyen metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, n-propiloxicarbonilamino, isopropiloxicarbonilamino y n-butoxicarbonilamino.

El "alquiloxicarbonil C₁₋₆-(alquilo C₁₋₆)amino" significa un grupo en el que alquiloxicarbonilo inferior está enlazado al átomo de nitrógeno de mono-alquilamino C₁₋₆ en lugar de un átomo de hidrógeno, y los ejemplos específicos del mismo incluyen metoxicarbonil(metil)amino, etoxicarbonil(metil)amino y n-propiloxicarbonil(metil)amino.

El "alquilcarbonilo C₁₋₆" significa un grupo en que alquilo C₁₋₆ está enlazado a carbonilo e incluye alquilcarbonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos específicos del mismo incluyen acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo y valerilo.

El "alquilcarboniloxi C₁₋₆" significa un grupo en el que alquilcarbonilo C₁₋₆ está enlazado a un átomo de oxígeno y los ejemplos específicos del mismo incluyen acetoxi, propioniloxi, valeriloxi, isovaleriloxi y pivaloiloxi.

El "alquilcarbonilamino C₁₋₆" significa un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno de un grupo amino está reemplazado por alquilcarbonilo C₁₋₆, y los ejemplos específicos del mismo incluyen acetamida, propionilamino, isobutirilamino y valerilamino.

- El "alquilcarbonil C₁₋₆(alquilo C₁₋₆)amino" significa un grupo en que un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno de mono-alquilamino C₁₋₆ está reemplazado por alquilcarbonilo inferior, y los ejemplos del mismo incluyen metilcarbonil(metil)amino, etilcarbonil(metil)amino y n-propilcarbonil(metil)amino.
- 5 El "mono-alquilcarbamoilo C₁₋₆" significa un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno de un grupo carbamoilo (-CONH₂) está reemplazado por alquilo C₁₋₆ y los ejemplos específicos del mismo incluyen metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, n-propilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo y n-butilcarbamoilo.
- 10 El "di-alquilcarbamoilo C₁₋₆" significa un grupo en que dos átomos de hidrógeno de un grupo carbamoilo están reemplazados por alquilo C₁₋₆ y los ejemplos específicos del mismo incluyen dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, di(n-propil)carbamoilo, metil(n-propil)carbamoilo y diisopropilcarbamoilo. Además, el di-alquilcarbamoilo C₁₋₆ también incluyen un grupo que forma heterociclilo que contiene nitrógeno combinando dos grupos alquilo junto con el átomo de nitrógeno.
- 15 El "cicloalquilcarbamoilo C₃₋₈" significa un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno de carbamoilo está reemplazado por cicloalquilo C₃₋₈, y los ejemplos específicos del mismo incluyen ciclopropilcarbamoilo, ciclobutilcarbamoilo y ciclopentilcarbamoilo.
- 20 El "mono-alquilcarbamoilamino C₁₋₆" significa un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno de un grupo amino está reemplazado por mono-alquilcarbamoilo C₁₋₆, y los ejemplos específicos del mismo incluyen metilcarbamoilamino, etilcarbamoilamino, n-propilcarbamoilamino e isopropilcarbamoilamino.
- 25 El "di-alquilcarbamoilamino C₁₋₆" significa un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno de un grupo amino está reemplazado por di-alquilcarbamoilo C₁₋₆, y los ejemplos específicos del mismo incluyen dimetilcarbamoilamino, dietilcarbamoilamino, di(n-propil)carbamoilamino y diisopropilcarbamoilamino.
- 30 El "mono-alquilcarbamoil C₁₋₆ (alquilo C₁₋₆)amino" significa un grupo en que un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno de mono-alquilamino inferior está reemplazado por mono-alquilcarbamoilo inferior, y los ejemplos específicos del mismo incluyen monometilcarbamoil(metil)amino, monoetilcarbamoilo (metil)amino y [mono(n-propil)carbamoil](metil)amino.
- 35 El "di-alquilcarbamoil C₁₋₆(alquilo C₁₋₆)amino" significa un grupo en que un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno de mono-alquilamino C₁₋₆ está reemplazado por un grupo di-alquilcarbamoilo C₁₋₆, y los ejemplos específicos del mismo incluyen dimetilcarbamoil(metil)amino, dietilcarbamoil(metilo) amino y [di(n-propil)carbamoil](metil)amino.
- 40 El "mono-alquilcarbamoiloxi C₁₋₆" significa un grupo en que mono-alquilcarbamoilo C₁₋₆ está enlazado a un átomo de oxígeno, y los ejemplos específicos del mismo incluyen metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, n-propilcarbamoiloxi e iso-propilcarbamoiloxi.
- 45 El "di-alquilcarbamoiloxi C₁₋₆" significa un grupo en que di-alquilcarbamoilo C₁₋₆ está enlazado a un átomo de oxígeno, y los ejemplos específicos del mismo incluyen dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etilmetilcarbamoiloxi, di(n-propil)carbamoiloxi y metil(n-propil)carbamoiloxi.
- 50 El "alquilsulfonilamino C₁₋₆" significa un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno de un grupo amino está reemplazado por alquilsulfonilo C₁₋₆, y los ejemplos específicos del mismo incluyen metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, n-propilsulfonilamino e isopropilsulfonilamino.
- 55 El "grupo alquilsulfonil C₁₋₆(alquilo C₁₋₆)amino" significa un grupo en que un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno de mono-alquilamino C₁₋₆ está reemplazado por alquilsulfonilo C₁₋₆, y los ejemplos específicos del mismo incluyen metanosulfonilmetilamino, etanosulfonilmetilamino y n-propanosulfonilmetilamino.
- 60 El "mono-alquilsulfamoilo C₁₋₆" significa un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno de un grupo sulfamoilo (-SO₂NH₂) está reemplazado por alquilo C₁₋₆ y los ejemplos específicos del mismo incluyen monometilsulfamoilo, monoetilsulfamoilo y mono(n-propilo)sulfamoilo.
- 65 El "di-alquilsulfamoilo C₁₋₆" significa un grupo en que dos átomos de hidrógeno de un grupo sulfamoilo están cada uno reemplazado por alquilo C₁₋₆ y los ejemplos específicos del mismo incluyen dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo y di(n-propilo)sulfamoilo.
- El "mono-alquilsulfamoilamino C₁₋₆" significa un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno de un grupo amino está reemplazado por mono-alquilsulfamoilo C₁₋₆, y los ejemplos específicos del mismo incluyen (monometilsulfamoil)amino, (monoetilsulfamoilo) amino y [mono(n-propilo)sulfamoil]amino.
- El "(di-alquilsulfamoilo C₁₋₆)amino" significa un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno de un grupo amino está reemplazado por di-alquilsulfamoilo C₁₋₆, y los ejemplos específicos del mismo incluyen (dimetilsulfamoil)amino,

(dietilsulfamoíl)amino y (etilmetilsulfamoíl)amino.

5 El "mono-alquilsulfamoíl C₁₋₆(alquilo C₁₋₆)amino" significa un grupo en que un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno de mono-alquilamino C₁₋₆ está reemplazado por mono-alquilsulfamoílo C₁₋₆, y los ejemplos específicos del mismo incluyen monometilsulfamoíl(metil)amino, monoetilsulfamoílo (metil)amino y [mono(n-propilo)sulfamoíl](metil)amino.

10 El "di-alquilsulfamoíl C₁₋₆ (alquilo C₁₋₆)amino" significa un grupo en que un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno de mono-alquilamino C₁₋₆ está reemplazado por di-alquilsulfamoílo C₁₋₆, y los ejemplos específicos del mismo incluyen dimetilsulfamoíl(metil)amino, dietilsulfamoíl(metilo) amino y [di(n-propilo)sulfamoíl](metil)amino.

El "ariltio" significa un grupo en que el arilo mencionado anteriormente está enlazado a un átomo de azufre.

15 El "heteroariltio" significa un grupo en que el heteroarilo mencionado anteriormente está enlazado a un átomo de azufre.

El "arilsulfonilo" significa un grupo en que el arilo mencionado anteriormente está enlazado a sulfonilo.

20 El "heteroarilsulfonilo" significa un grupo en que el heteroarilo mencionado anteriormente está enlazado a sulfonilo.

El "arilsulfonilamino" significa un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno de un grupo amino está reemplazado por arilsulfonilo.

25 El "heteroarilsulfonilamino" significa un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno de un grupo amino está reemplazado por heteroarilsulfonilo.

El "arilsulfinilo" significa un grupo en que el arilo mencionado anteriormente está enlazado a sulfinilo.

30 El "heteroarilsulfinilo" significa un grupo en que el heteroarilo mencionado anteriormente está enlazado a sulfinilo.

El "arilcarbonilo" significa un grupo en que el arilo mencionado anteriormente está enlazado a carbonilo.

El "heteroarilcarbonilo" significa un grupo en que el heteroarilo mencionado anteriormente está enlazado a carbonilo.

35 El "arilcarbonilamino" significa un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno de un grupo amino está reemplazado por el arilcarbonilo mencionado anteriormente.

40 El "heteroarilcarbonilamino" significa un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno de un grupo amino está reemplazado por el heteroarilcarbonilo mencionado anteriormente.

El "heterocicilcarbamoilo" significa un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno de carbamoílo está reemplazado por el heterocicilo mencionado anteriormente.

45 El "arilcarbamoilo" significa un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno de carbamoílo está reemplazado por el arilo mencionado anteriormente.

El "heteroarilcarbamoilo" significa un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno de carbamoílo está reemplazado por el heteroarilo mencionado anteriormente.

50 El "arilsulfamoílo" significa un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno de sulfamoílo está reemplazado por arilo.

55 El "heteroarilsulfamoílo" significa un grupo en el que uno de los átomos de hidrógeno de sulfamoílo está reemplazado por heteroarilo.

La "sal" del compuesto de acuerdo con la invención significa una sal farmacéuticamente aceptable usada comúnmente, y una sal de adición de ácidos en el grupo funcional básico puede ilustrarse en el caso en el que el compuesto tiene un grupo funcional básico.

60 Los ejemplos de la sal de adición de ácidos incluyen sales de ácidos orgánicos, tales como clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos y percloratos; sales de ácidos orgánicos, tales como maleatos, fumaratos, tartratos, citratos, ascorbato y trifluoroacetatos; y sulfonatos, tales como metanosulfonatos, isetionatos, bencenosulfonatos y p-toluenosulfonatos.

65 El "agente de tratamiento" significa un agente que debe darse para el propósito de tratamiento y/o prevención de diversas enfermedades.

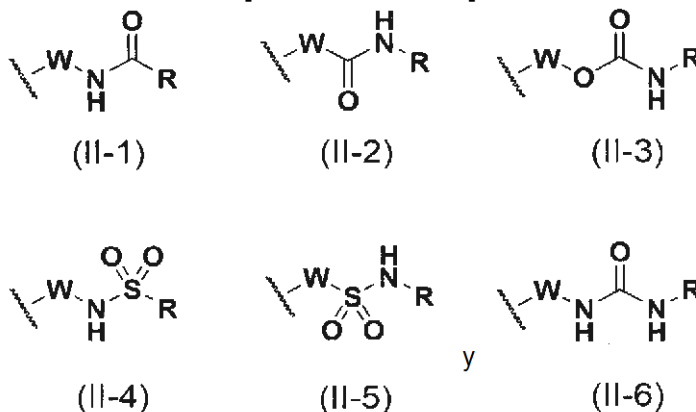
Para ilustrar el compuesto de acuerdo con la invención más específicamente, los símbolos respectivos que para su uso en la fórmula (I) y similares se describirán con mayor detalle con referencia a ejemplos específicos preferidos de los mismos.

5 R¹ representa alquilo C₁₋₆ halogenado o cicloalquilo C₃₋₈ halogenado.

Como R¹ específico, se ilustran alquilo C₁₋₆ halogenado, como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, 2,2-cloroetilo, 2,2-difluoroetilo, tricloroetilo y trifluoroetilo; cicloalquilo C₃₋₈ halogenado, tal como fluorociclopropilo, fluorociclobutilo y fluorociclopentilo, y se recomiendan preferentemente, triclorometilo, trifluorometilo o similar, y se recomienda particularmente trifluorometilo.

R² representa un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes grupos.

[Fórmula Química 4]

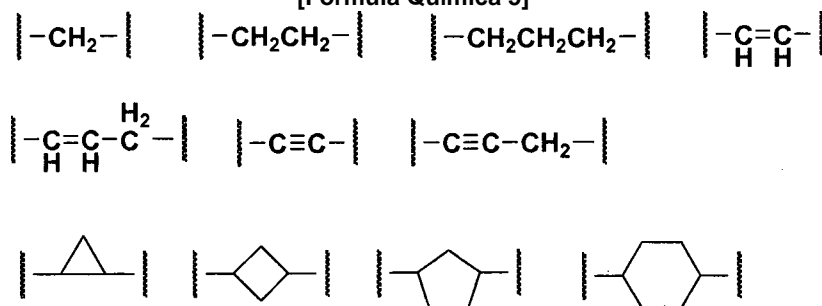


15 En las fórmulas, W representa alquilenos C₁₋₆, alquilenos C₂₋₆, alquilenos C₂₋₆ o cicloalquilenos C₃₋₆, en el que el alquilenos, alquilenos, alquilenos o cicloalquilenos puede estar sustituido con alquilo C₁₋₃ opcionalmente halogenado, alquilo C₁₋₃ opcionalmente halogenado, hidroxilo o halógeno; y

20 R representa alquilo C₁₋₆ cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heteroarilo, en el que el alquilo C₁₋₆ cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, opcionalmente halogenado C₁₋₆, alquilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, ciano, fenilo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆(C₁₋₆)alquilo, di-alquilamino C₁₋₆alquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, cicloalquilcarbonilamino C₃₋₈, alquil-sulfonilamino C₁₋₆ o alquilaminosulfonilo C₁₋₆.

Como W, específicamente, se ilustran los siguientes grupos:

[Fórmula Química 5]



30 y similares, y preferentemente, se recomienda -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-.

35 Como R, específicamente, se ilustran metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, difluorofenilo, metanosulfonilfenilo, metilfenilo, isopropilfenilo, metoxifenilo, trifluorometilfenilo, cianofenilo, naftilo, piridinilo, fluoropiridinilo, metilpiridinilo, trifluorometilpiridinilo, metoxipiridinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, metilimidazolilo, benzoimidazolilo, oxazolilo, etiloxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, metiltiazolilo, tiadiazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y similares.

40 Como R en la fórmula (II-1), preferentemente, se ilustra fenilo o heteroarilo (particularmente piridilo), y el fenilo o heteroarilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquil-sulfonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆,

hidroxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilcarbamoilo C₁₋₆, cicloalquilcarbamoilo C₃₋₈, alquilsulfonilamino C₁₋₆ y alquilaminosulfonilo C₁₋₆.

5 Como R en la fórmula (II-1), más preferentemente se recomienda fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, toliilo, isopropilfenilo, metoxifenilo, trifluorometilfenilo, metanosulfonilfenilo, piridilo, fluoropiridilo, metilpiridilo, trifluorometilpiridilo, metoxipiridilo o similar.

Además, como W en la fórmula (II-1), preferentemente se ilustra -CH₂ -, -CH₂ CH₂ - o - CH₂CH₂CH₂-.

10 Como R y W en la fórmula (II-2), preferentemente, se ilustran los mismos grupos que los ilustrados para la fórmula (II-1).

15 Como R y W en la fórmula (II-3), preferentemente, se ilustran los mismos grupos que los ilustrados para la fórmula (II-1).

Como R y W en la fórmula (II-4), preferentemente, se ilustran los mismos grupos que los ilustrados para la fórmula (II-1).

20 Como R y W en la fórmula (II-5), preferentemente, se ilustran los mismos grupos que los ilustrados para la fórmula (II-1).

Como R y W en la fórmula (II-6), preferentemente, se ilustran los mismos grupos que los ilustrados para la fórmula (II-1).

25 Entre estos, como R², preferentemente, se ilustra el grupo representado por la fórmula (II-1), (II-4) o (II-6).

R³ representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo.

30 Como R³ específico, se ilustran un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo; arilo tal como fenilo y naftilo; heteroarilo tal como piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridazinilo, pirazinilo, furilo, tienilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo y pirido[3,2-b]piridilo, y preferentemente, se recomienda un átomo de hidrógeno.

35 X representa -O-, -C(R^{4a})(R^{4b})- o -NR⁵-, y R^{4a}, R^{4b} y R⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heteroarilo, en el que el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heteroarilo puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C₁₋₆, ciano, arilo o heteroarilo.

40 Como X, preferentemente, se ilustra -O- o -NR⁵-, y como R⁵, se ilustra un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ cicloalquilo C₃₋₆ o similar, y particularmente, se recomienda -O-, -NH- o similar.

45 Y₁ representa -CR⁶- o -N-;
Y₂ representa -CR⁷- o -N-;
Y₃ representa -CR⁸- o -N-; y
50 Y₄ representa -CR⁹- o -N-.

R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, hidroxil-alquilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆-alquilo(C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariltio, heteroariltio, alquilcarbonilo C₁₋₆, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₆, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquilcarbamoilo C₁₋₆, cicloalquilcarbamoilo C₃₋₈, heterocicilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₆, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilsulfamoilo C₁₋₆, arilsulfamoilo o heteroarilsulfamoilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C₁₋₆, carboxilo y ciano.

Como una combinación de Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄, específicamente, se ilustran combinaciones de:

65 - CR⁶-, -CR⁷-, -CR⁸- y -CR⁹-;
- N-, -CR⁷-, -CR⁸- y -CR⁹-;

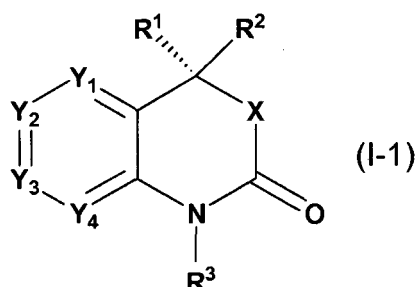
- CR⁶-, -N-, -CR⁸- y -CR⁹-;
- CR⁶-, -CR⁷-, -N- y -CR⁹-; y
- CR⁶-, -CR⁷-, -CR⁸- y -N-, y más preferentemente, se recomienda una combinación de:
- CR⁶-, -CR⁷-, -CR⁸- y -CR⁹-; o
- CR⁶-, -CR⁷-, -N- y -CR⁹-.

Como R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ específicos, cada uno independientemente, se ilustran un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, metilo, etilo, metoxi, fenilo, carboxifenilo, p-tolilo, piridilo, metilpiridilo, metoxipiridilo, oxazol, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, N-metilpirazolilo, tienilo, furilo, metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, metilcarbamoilo, difluoroetilcarbamoilo, trifluoroetilcarbamoilo, ciclopentilcarbamoilo, tetrahidrofuranilcarbamoilo, pirrolidona, piridona y similares.

En los casos donde R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ están presentes con respecto a Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄, es decir, en el caso en el que Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ son -CR⁶-, -CR⁷-, -CR⁸- y -CR⁹-, respectivamente, como R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹, se recomienda que preferentemente, al menos uno de R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ sea un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinito C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, arilsulfinito, heteroarilsulfinito, ariltio, heteroariltio, alquilcarbonilo C₁₋₆, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₆, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquilcarbamoilo C₁₋₆, cicloalquilcarbamoilo C₃₋₈, heterociclicilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₆, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilsulfamoilo C₁₋₆, arilsulfamoilo y heteroarilsulfamoilo, en el que el arilo o heteroarilo puede estar sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C₁₋₆, carboxilo y ciano, y el resto son cada uno un átomo de hidrógeno.

Como una realización preferida del compuesto representado por la fórmula (I), se ilustran compuestos representados por la fórmula (I-1). En la fórmula, R¹, R², R³, Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente.

[Fórmula Química 6]



Como el compuesto representado por la fórmula (I), específicamente, se ilustran los siguientes compuestos y similares:

- [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil(piridin-3-il)carbamato;
- [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil(ciclopentil)carbamato;
- N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-4-fluorobenzamida;
- N-[[{(4S*)-6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-4-fluorobenzamida;
- N- {2-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]etil}-4-fluorobenzamida;
- N-2-[(4R*)-6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]etil}-4-fluorobenzamida;
- N-3-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]propil}-4-fluorobenzamida;
- N- {3-[(4R*)-6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]propil}-4-fluorobenzamida;
- N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il] metil} -4-metilbenzamida;
- N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-5-ciclopropilisoxazol-3-carboxamida;
- 3-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]-N-piridin-3-ilpropanamida;
- N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}piridin-2-sulfonamida;
- N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}bencenosulfonamida;
- N-2-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]etil}bencenosulfonamida;
- N- {3-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]propil}piridin-2-sulfonamida;
- N-3-[(4R*)-6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]propil} piridin-2-sulfonamida;
- N- {2-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]etil} piridin-2-sulfonamida;
- N- {2-[(4R*)-6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il] etil} piridin-2-sulfonamida;
- N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-N'-(4-fluorofenilo)urea;
- N- [[{(4S*)-6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-N'-(4-fluorofenilo)urea;

- N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-N'-piridin-4-ilurea;
 4-fluoro-N- {[2-oxo-6-(1H-pirazol-5-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}benzamida;
 (4S*)-4-fluoro-N- {[2-oxo-6-(1H-pirazol-5-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-
 il]metil}benzamida;
- 5 4-fluoro-N- {[6-isoxazol-4-il-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}benzamida;
 4-fluoro-N- {[2-oxo-6-(1H-pirazol-4-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}benzamida;
 (4S*)-4-fluoro-N- {[2-oxo-6-(1H-pirazol-4-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-
 il]metil}benzamida;
- 10 4-fluoro-N- {[6-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-
 il]metil}benzamida;
 (4S*)-4-fluoro-N- {[6-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-
 il]metil}benzamida;
 4-fluoro-N- {[6-(3-metil-1H-pirazol-5-ilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-
 il]metil}benzamida;
- 15 4-fluoro-N- {[6-(4-metil-1H-pirazol-5-ilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-
 il]metil}benzamida;
 4-fluoro-N- {[2-oxo-6-(1H-pirrol-2-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}benzamida;
 4-fluoro-N- {[6-(2-furilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}benzamida;
 4-fluoro-N- {[2-oxo-6-(2-tienilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}benzamida;
- 20 4-fluoro-N- {[2-oxo-6-(1H-pirazol-3-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-
 il]metil}bencenosulfonamida;
 '4-fluoro-N- {[[(4S*)-2-oxo-6-(1H-pirazol-3-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-
 il]metil}bencenosulfonamida;
 N- {[2-oxo-6-(1H-pirazol-3-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}piridin-2-sulfonamida;
- 25 N- {[[(4S*)-2-oxo-6-(1H-pirazol-3-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}piridin-2-
 sulfonamida;
 4-fluoro-N- {[2-oxo-4-(trifluorometilo)-6-[3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-5-il]-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-
 il]metil}benzamida;
- 30 4-fluoro-N- {[2-oxo-6-(2-oxopirrolidin-1-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}benzamida;
 (4S*)-4-fluoro-N- {[2-oxo-6-(2-oxopirrolidin-1-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-
 il]metil}benzamida;
 4-fluoro-N- {[2-oxo-6-(propionilamino)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}benzamida;
 4-fluoro-N- {[2-oxo-6-(1H-1,2,4-triazol-5-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}benzamida;
- 35 N- {[6-(benzoilamino)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil} -4-fluorobenzamida;
 4-fluoro-N- {[2-oxo-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-
 il]metil}benzamida;
 4-fluoro-N- {[[(4S*)-2-oxo-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-
 il]metil}benzamida;
- 40 4-fluoro-N- {[6-(3-metil-2-oxazolidin-1-ilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-
 il]metil}benzamida;
 4-fluoro-N- {[2-oxo-6-(2-oxopiridin-1 (2H)-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-
 il]metil}benzamida;
- 45 4-fluoro-N- {[2-oxo-6-(1H-pirazol-1-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}benzamida;
 4-fluoro-N- {[[(4S*)-2-oxo-6-(1H-pirazol-1-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-
 il]metil}benzamida;
- 50 4-fluoro-N- {[6-(4-metil-1H-pirazol-1-ilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-
 il]metil}benzamida;
 4-fluoro-N- {[6-(3-metil-1H-pirazol-1-ilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-
 il]metil}benzamida;
- 55 N- {[6-(3-amino-1H-pirazol-1-ilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-4-
 fluorobenzamida;
 4-fluoro-N- {[2-oxo-4-(trifluorometilo)-6-[3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-il]-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-
 il]metil}benzamida;
- 60 4-fluoro-N- {[6-[(3S)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-
 il]metil}benzamida;
 4-fluoro-N- {[2-oxo-6-(1H-pirazol-5-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-4-il]metil}benzamida;
 4-fluoro-N- {[[(4S*)-2-oxo-6-(1H-pirazol-5-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-4-il]metil}benzamida;
- 65 N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-4-il]metil}4-fluorobenzamida;
 N- {[[(4S*)-6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-4-il]metil}4-fluorobenzamida;
 4-fluoro-N- {[2-oxo-6-(1H-pirazol-4-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-4-il]metil}benzamida;
 N- {[2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}benzamida;
 4-fluoro-N- {[2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}benzamida;
 4-fluoro-N- {[6-metil-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}benzamida;
 N- {[2-oxo-6-(1H-pirazol-4-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}piridin-2-sulfonamida;
- 65 N-biciclo[2,2,1]heptan-2-il-4-[[[(4-fluorobenzoil)amino]metil]-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-
 benzoxazin-6-carboxamida; y

4-fluoro-N-([2-oxo-6-(3-fenil-1H-pirazol-5-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil)benzamida.

Método para producir un compuesto representado por la Fórmula (I).

5

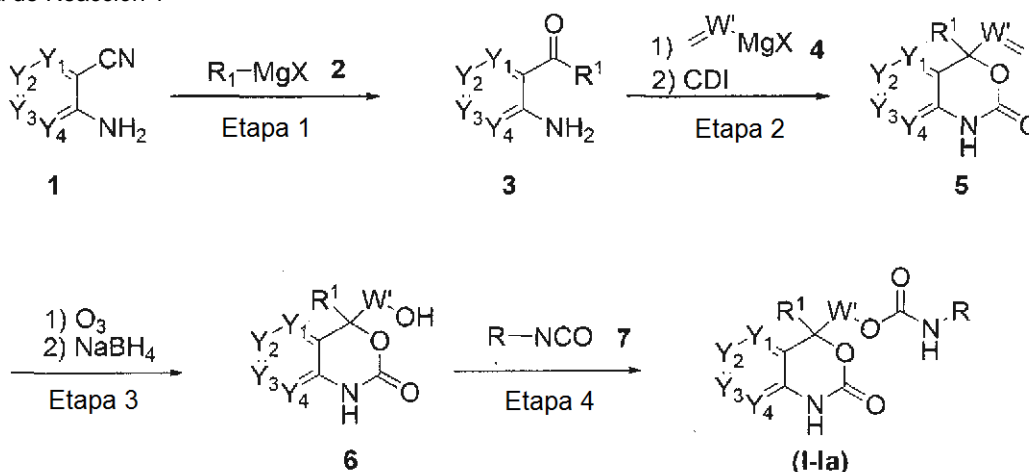
El compuesto representado por la fórmula (I) puede prepararse mediante el siguiente método.

Método de Producción 1

10 Método de Producción 1 es un método para producir un compuesto representado por la fórmula (I-la).

[Fórmula Química 7]

Fórmula de Reacción 1



15

[En la fórmula, W' representa W o W protegido y es particular y preferentemente alqueno C₁₋₆, y otros símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente].

Etapa 1

20

El Compuesto 1 y Compuesto 2 se someten a una reacción de Grignard en un disolvente de reacción, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 3. Como la cantidad usada del Compuesto 2, se ilustra una cantidad de 1 a 10 moles por mol del Compuesto 1, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 2 moles por mol del Compuesto 1.

25

Como el disolvente de reacción, se ilustran éter dietílico, tetrahidrofurano (en lo sucesivo denominado "THF"), 1,4-dioxano (en lo sucesivo denominado "dioxano"), N,N-dimetilformamida (en lo sucesivo denominada "DMF") y similares.

30

Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 0 a 100 °C, y generalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas. Después de la reacción, se añade un ácido a la solución de reacción para detener la reacción y se obtiene el Compuesto 3.

35

El Compuesto 3 puede aislarse y purificarse por un método de separación y purificación conocido tal como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción de disolventes, reprecipitación o cromatografía (lo mismo se aplicará a las siguientes reacciones).

40

Etapa 2

El Compuesto 3 y el Compuesto 4 se someten a una reacción de Grignard para obtener un producto, y el compuesto obtenido se hace reaccionar con carbonildiimidazol (en lo sucesivo denominado "CDI"), mediante lo cual se obtiene el Compuesto 5.

45

Como el Compuesto 4, se ilustran bromuro de vinilmagnesio y similares.

La reacción de Grignard puede realizarse de acuerdo con la Etapa 1.

En la reacción del compuesto obtenido con CDI, como la cantidad usada de CDI, se ilustra una cantidad de 1 a 5 moles por mol del Compuesto 3, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 3 moles por mol del Compuesto 3.

5 Como el disolvente de reacción, se ilustran cloruro de metileno, cloroformo, éter dietílico, THF, dioxano y similares.

Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 0 a 80 °C, y generalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas.

10 Incidentalmente, en lugar de CDI, por ejemplo, también puede usarse trifosgeno o similar.

Etapa 3

15 El Compuesto 5 se somete a ozonólisis, y el producto resultante se reduce, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 6. La ozonólisis del Compuesto 5 se realiza pasando ozono a través de una solución del Compuesto 5 en diclorometano, cloroformo, metanol, etanol o similares, o un disolvente mixto de los mismos.

20 Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de -78 a 0 °C, y generalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas. Después de retirar el ozono de la solución de reacción resultante mediante reemplazo de hidrógeno o similar, se añade borohidruro sódico al sistema de reacción para efectuar la reducción, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 6.

25 Como la cantidad usada de borohidruro sódico, se ilustra una cantidad de 1 a 10 moles por mol del Compuesto 5, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 3 moles por mol del Compuesto 5.

Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 0 a 20 °C, y generalmente, la reacción se completa en 0,1 a 1 hora.

30 Etapa 4

El Compuesto 6 y Compuesto 7 se condensan, mediante lo cual se obtiene un compuesto representado por la fórmula (I-1a). Como la cantidad usada del Compuesto 7, se ilustra una cantidad de 1 a 3 moles por mol del Compuesto 6, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 2 moles por mol del Compuesto 6.

35 Como el disolvente de reacción, se ilustran cloruro de metileno, cloroformo, éter dietílico, THF, dioxano, DMF y similares.

40 Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 0 a 80 °C, y generalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas.

Incidentalmente, como el Compuesto 7, por ejemplo, se ilustran 4-fluorofenilisocianato y similares.

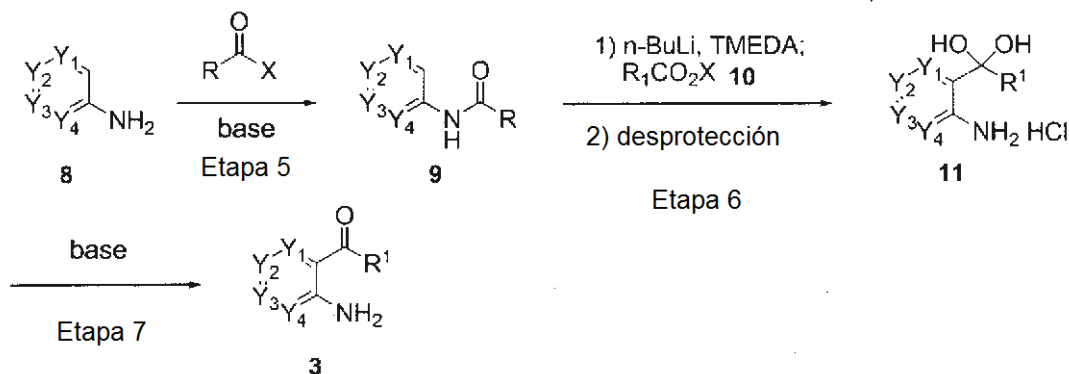
45 El compuesto así obtenido representado por la fórmula (I-1a) puede aislarse y purificarse por un método de separación y purificación conocido, tal como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción de disolventes, reprecipitación o cromatografía (lo mismo se aplicará a las siguientes reacciones).

Método de Producción 2

50 El Método de Producción 2 es un método sintético alternativo del Compuesto 3 usando el Compuesto 8 como material de partida.

Además, el Método de Producción 2 también puede realizarse de acuerdo con un método conocido (J. Org. Chem. 1998, 63, 8536) o similar.

[Fórmula Química 8]
Fórmula de Reacción 2



5 [En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente].

Etapa 5

10 En un disolvente de reacción, el Compuesto 8 se hace reaccionar con un haluro de ácido o un anhídrido de ácido en presencia de una base, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 9. Como el haluro de ácido o anhídrido de ácido, se ilustran cloruro de pivaloilo, dicarbonato de di-t-butilo y similares, y como la cantidad usada del haluro de ácido o anhídrido de ácido, se ilustra una cantidad de 1 a 5 moles por mol del Compuesto 8, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 2 moles por mol del Compuesto 8.

15 Como la base, se ilustran hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, metóxido sódico, etóxido sódico y similares, y como la cantidad usada de la base, se ilustra una cantidad de 1 a 3 moles por mol del Compuesto 8, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 2 moles por mol del Compuesto 8.

20 Como el disolvente de reacción, se ilustra THF, dioxano, metil t-butil éter o un disolvente mixto de los mismos.

Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 0 a 50 °C, y generalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas.

25 Como el Compuesto 8, se ilustran 4-cloroanilina y similares.

Etapa 6

30 El Compuesto 9 se trata con una base en un disolvente de reacción, y después de esto, el producto resultante se hace reaccionar con el Compuesto 10, seguido de desprotección, mediante lo cual se obtiene Compuesto 11.

35 Es decir, a una solución en THF del Compuesto 9, se añade n-butil litio y tetrametiletilendiamina (en lo sucesivo denominada "TMEDA"), y se deja tener lugar la reacción a de -20 a 0 °C durante aproximadamente 30 minutos. Después, el Compuesto 10 se añade a la misma y se deja tener lugar la reacción a de -78 a 0 °C durante de 1 a 10 horas. Al producto resultante, se añade un ácido y la mezcla se agita a de 0 a 50 °C durante 0,1 a 2 horas para efectuar la desprotección, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 11.

Como el Compuesto 10, se ilustran trifluoroacetato de etilo y similares.

40 Como el ácido, se ilustra ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético o una mezcla de los mismos, y como la cantidad usada del mismo, se ilustra una cantidad de 5 a 100 moles por mol del Compuesto 9.

Etapa 7

45 El Compuesto 11 se trata con una base en un disolvente de reacción, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 3.

Como la base, se ilustran hidróxido sódico, acetato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, metóxido sódico, etóxido sódico y similares, y como la cantidad usada de la base, se ilustra una cantidad de 1 a 10 moles por mol del Compuesto 11, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 3 moles por mol del Compuesto 11.

50 Como el disolvente de reacción, se ilustra un disolvente de éter, tal como THF, dioxano, metil t-butil éter o agua, o un disolvente mixto de los mismos.

Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 0 a 50 °C, preferentemente, se recomienda una temperatura de 0 a 30 °C, y generalmente, la reacción se completa en 0,1 a 1 hora.

5 El Compuesto 3 así obtenido puede aislarse y purificarse por un método de separación y purificación conocido, tal como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción de disolventes, reprecipitación o cromatografía.

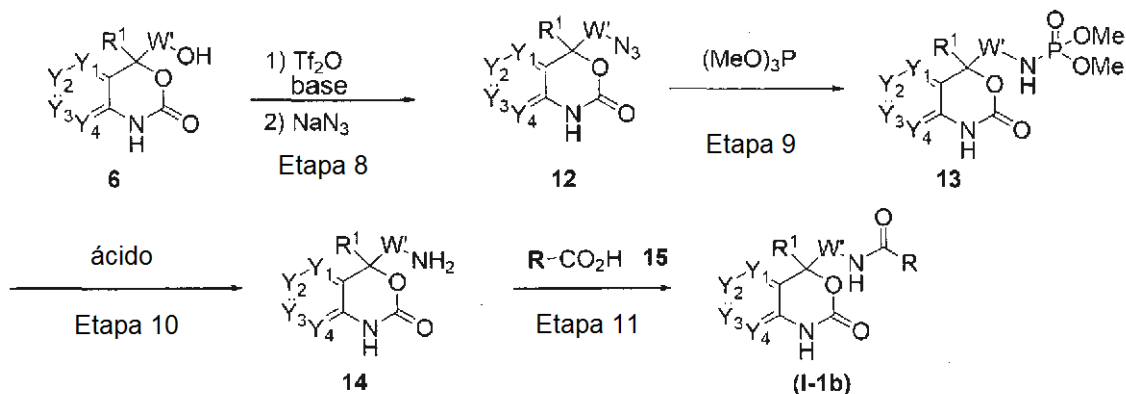
Método de Producción 3

El Método de Producción 3 es un método para producir un compuesto representado por la fórmula (I-1b).

10

[Fórmula Química 9]

Fórmula de Reacción 3



15 [En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente].

Etapa 8

20 En un disolvente de reacción, el Compuesto 6 se hace reaccionar con anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de una base, y después de esto, el producto resultante se hace reaccionar con azida sódica, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 12.

25 Como la cantidad usada de anhídrido trifluorometanosulfónico, se ilustra una cantidad de 1 a 5 moles por mol del Compuesto 6, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 3 moles por mol del Compuesto 6.

30 Como la base, se ilustran trietilamina, diisopropilamina, 2,6-lutidina, piridina y similares, y como la cantidad usada de la base, se ilustra una cantidad de 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 5 moles por mol del Compuesto 6.

30 Como el disolvente de reacción, se ilustran cloruro de metileno, cloroformo, éter dietílico, THF, DMF y similares.

30 Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 0 a 60 °C, preferentemente, se recomienda una temperatura de 0 a 30 °C y generalmente, la reacción se completa en 1 a 3 horas.

35 El intermedio resultante puede usarse en la siguiente reacción como tal, sin embargo, la reacción posterior puede realizarse después de que el intermedio se aísle y purifique.

40 Es decir, el intermedio resultante se hace reaccionar con azida sódica en un disolvente de reacción, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 12. Como la cantidad usada de azida sódica, se ilustra una cantidad de 1 a 10 moles por mol del Compuesto 6, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 5 moles por mol del Compuesto 6.

40 Como el disolvente de reacción, se ilustran cloruro de metileno, cloroformo, éter dietílico, THF, DMF y similares.

45 Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 0 a 100 °C, preferentemente, se recomienda una temperatura de 0 a 80 °C, y generalmente, la reacción se completa en 6 a 24 horas.

Etapa 9

50 El Compuesto 12 se hace reaccionar con fosfito de trimetilo en un disolvente de reacción, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 13.

50 Como la cantidad usada de fosfito de trimetilo, se ilustra una cantidad de 1 a 3 moles por mol del Compuesto 12, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 1,5 moles por mol del Compuesto 12.

Como el disolvente de reacción, se ilustran THF, dioxano, un disolvente mixto de THF-agua y similares.

Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 0 a 100 °C, preferentemente, se recomienda una temperatura de 0 a 80 °C, y generalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas.

5
Etapa 10

El Compuesto 13 se trata con un ácido, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 14. Como el ácido, se ilustran un ácido clorhídrico 4 N/dioxano y similares.

10
Como la cantidad usada del ácido, se ilustra una cantidad de 10 a 100 moles por mol del Compuesto 13.

Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 0 a 100 °C, preferentemente, se recomienda una temperatura de 25 a 80 °C, y generalmente, la reacción se completa en 6 a 24 horas.

15
Etapa 11

El Compuesto 14 y Compuesto 15 se condensan, mediante lo cual se obtiene un compuesto representado por la fórmula (I-1b).

20
La condensación puede realizarse por un método convencionalmente conocido, y se ilustran un método en que el Compuesto 14 se hace reaccionar con el Compuesto 15 en presencia de un agente de condensación, un método en el que el resto de ácido carboxílico del Compuesto 15 se activa mediante un método convencionalmente conocido para formar un derivado reactivo y después, el derivado y el Compuesto 14 se amidan y similares (véase "Pepuchido Gosei no Kiso to Jikken", Nobuo Izumiya, et al., Maruzen Co., Ltd., 1983).

Como la reacción usando un agente de condensación, por ejemplo, se ilustra el siguiente método.

30
Es decir, el Compuesto 15 y el Compuesto 14 se condensan usando un agente de condensación en un disolvente de reacción, mediante lo cual se obtiene un compuesto representado por la fórmula (I-1b).

Como la cantidad usada del Compuesto 15, se ilustra una cantidad de 1 a 3 moles por mol del Compuesto 14.

35
Como el agente de condensación, se ilustran dicitclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropilo)-carbodiimida y similares, y como la cantidad usada del agente de condensación, se ilustra una cantidad de 1 a 3 moles por mol del Compuesto 14.

40
Además, para el propósito de acelerar la reacción, puede añadirse hidroxibenzotriazol (en lo sucesivo denominado "HOBT") o similares al sistema de reacción. Como la cantidad usada de HOBT, se ilustra una cantidad de 1 a 3 moles por mol del Compuesto 14.

Como el disolvente de reacción, se ilustra THF, dioxano, DMF, DMSO, diclorometano o un disolvente mixto de los mismos.

45
Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 20 a 100 °C, preferentemente, se recomienda una temperatura de 20 a 50 °C, y generalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas.

Como el Compuesto 15, se ilustran ácido 4-fluorobenzoico y similares.

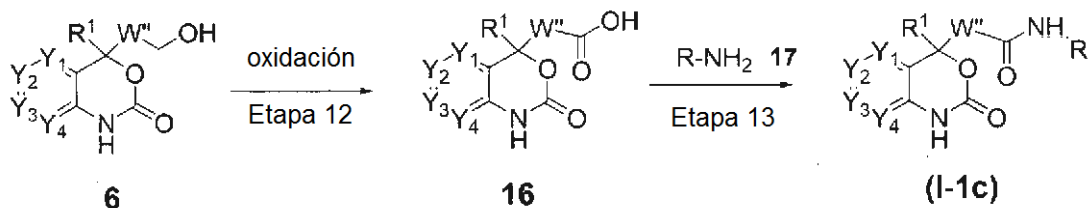
50
El compuesto así obtenido representado por la fórmula (I-1b) puede aislarse y purificarse por un método de separación y purificación conocido, tal como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción de disolventes, reprecipitation o cromatografía.

Método de Producción 4

55
El Método de Producción 4 es un método para producir un compuesto representado por la fórmula (I-1c).

[Fórmula Química 10]

Fórmula de Reacción 4



- 5 [En la fórmula, W'' tiene el mismo significado que W' y es particular y preferentemente alquileo C₁₋₅, y otros símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente].

Etapa 12

- 10 El Compuesto 6 se oxida en un disolvente de reacción, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 16. El método de oxidación no está particularmente limitado, sin embargo, por ejemplo, la oxidación puede realizarse usando ácido crómico/ácido sulfúrico concentrado.

- 15 Como la cantidad usada de ácido crómico, se ilustra una cantidad de 1 a 3 moles por mol del Compuesto 6, y como la cantidad usada de ácido sulfúrico concentrado, se ilustra una cantidad de 1 a 20 moles por mol del Compuesto 6.

Como el disolvente de reacción, se ilustra un disolvente mixto de acetona-agua.

- 20 Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 0 a 50 °C, preferentemente, se recomienda una temperatura de 0 a 30 °C, y generalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas.

Etapa 13

- 25 El Compuesto 16 y Compuesto 17 se condensan, mediante lo cual se obtiene un compuesto representado por la fórmula (I-1c). El método de condensación no está particularmente limitado, sin embargo, por ejemplo, la condensación puede realizarse de acuerdo con Etapa 11.

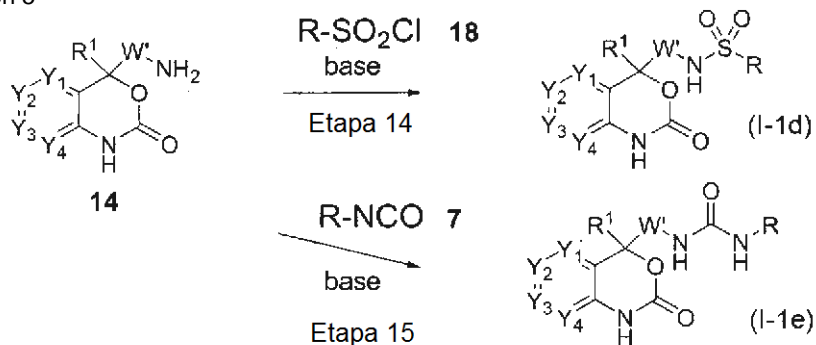
- 30 El compuesto así obtenido representado por la fórmula (I-1c) puede aislarse y purificarse por un método de separación y purificación conocido, tal como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción de disolventes, reprecipitation o cromatografía.

Método de Producción 5

- 35 Método de Producción 5 es un método para producir un compuesto representado por la fórmula (I-1d) o (I-1e).

[Fórmula Química 11]

Fórmula de Reacción 5



[En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente].

- 40 Etapa 14

El Compuesto 14 se hace reaccionar con Compuesto 18 en un disolvente de reacción, en presencia de una base, mediante lo cual se obtiene un compuesto representado por la fórmula (I-1d).

- 45

Como la cantidad usada del Compuesto 18, se ilustra una cantidad de 1 a 5 moles por mol del Compuesto 14, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 3 moles por mol del Compuesto 14.

5 Como la base, se ilustran trietilamina, diisopropiletilamina, 2,6-lutidina, piridina y similares, y como la cantidad usada de la base, se ilustra una cantidad de 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 5 moles por mol del Compuesto 14.

Como el disolvente de reacción, se ilustra THF, dioxano, DMF, DMSO, diclorometano o un disolvente mixto de los mismos.

10 Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 0 a 60 °C, preferentemente, se recomienda una temperatura de 0 a 30 °C, y generalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas.

Etapa 15

15 El Compuesto 14 se hace reaccionar con el Compuesto 7 en un disolvente de reacción en presencia de una base, mediante lo cual se obtiene un compuesto representado por la fórmula (I-1e).

Como la cantidad usada del Compuesto 7, se ilustra una cantidad de 1 a 5 moles por mol del Compuesto 14, y preferentemente, se recomienda de 1 a 3 moles por mol del Compuesto 14.

20 Como la base, se ilustran trietilamina, diisopropiletilamina, 2,6-lutidina, piridina y similares, y como la cantidad usada de la base, se ilustra una cantidad de 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 5 moles por mol del Compuesto 14.

25 Como el disolvente de reacción, se ilustra THF, dioxano, DMF, DMSO, diclorometano o un disolvente mixto de los mismos.

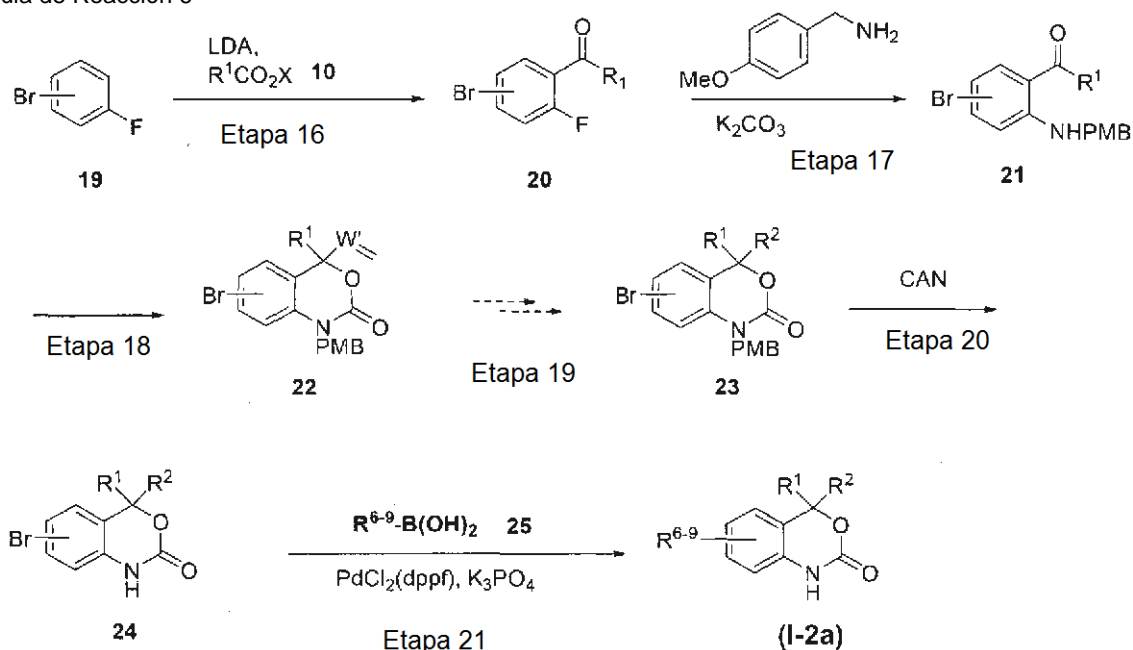
Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 0 a 50 °C, preferentemente, se recomienda una temperatura de 0 a 30 °C, y generalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas.

30 Como el Compuesto 18, se ilustran cloruro de bencenosulfonilo y similares.

El compuesto así obtenido representado por la fórmula (I-1d) o (I-1e) puede aislarse y purificarse por un método de separación y purificación conocido, tal como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción de disolventes, reprecipitación o cromatografía.

35 Método de Producción 6
El Método de Producción 6 es un método para producir un compuesto que tiene cualquiera de los sustituyentes R⁶ a R⁹ en la fórmula (I).

40 **[Fórmula Química 12]**
Fórmula de Reacción 6



ES 2 549 084 T3

[En la fórmula, R⁶⁻⁹ significa cualquiera de R⁶ a R⁹, y otros símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente].

Etapa 16

5 Compuesto 19 se hace reaccionar con el Compuesto 10 en un disolvente de reacción en presencia de una base, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 20. Como la cantidad usada del Compuesto 10, se ilustra una cantidad de 1 a 5 moles por mol del Compuesto 19, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 3 moles por mol del Compuesto 19.

10 Además, como la base, se ilustran litio diisopropilamida y similares, y como la cantidad usada de la base, se ilustra una cantidad de 1 a 5 moles, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 2 moles por mol del Compuesto 19.

15 Como el disolvente de reacción, se ilustran THF, éter dietílico, DMF y similares.

Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de -78 a 100 °C, preferentemente, se recomienda una temperatura de -78 a 0 °C, y generalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas.

20 Etapa 17

El Compuesto 20 se hace reaccionar con 4-metoxibencilamina en un disolvente de reacción, en presencia de una base, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 21.

25 Como la cantidad usada de 4-metoxibencilamina, se ilustra una cantidad de 1 a 10 moles por molo del Compuesto 20, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 5 moles por mol del Compuesto 20.

30 Además, como la base, se ilustran carbonato potásico, trietilamina y similares, y como la cantidad usada de la base, se ilustra una cantidad de 1 a 10 moles, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 5 moles por mol del Compuesto 20.

Como el disolvente de reacción, se ilustran tolueno, xileno y similares.

35 Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 0 a 100 °C, preferentemente, se recomienda una temperatura de 50 a 100 °C, y generalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas.

Etapa 18

40 El Compuesto 21 se somete a una reacción de acuerdo con la Etapa 2, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 22. La condición de reacción está de acuerdo con la Etapa 2.

Etapa 19

45 De acuerdo con el Método de Producción 1 o mediante combinación de los mismos usando el Compuesto 22, se obtiene Compuesto 23.

Etapa 20

50 El Compuesto 23 se hace reaccionar con nitrato amónico de cerio (CAN) en un disolvente de reacción, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 24.

Como la cantidad usada de CAN, una cantidad de 1 a 10 moles se ilustra, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 5 moles por mol del Compuesto 23.

55 Como el disolvente de reacción, se ilustra un disolvente mixto de acetonitrilo-agua.

Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 0 a 100 °C, preferentemente, se recomienda una temperatura de 0 a 50 °C, y generalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas.

60 Etapa 21

El Compuesto 24 se hace reaccionar con Compuesto 25 en presencia de un complejo de cloruro de paladio-1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno y una base, mediante lo cual se obtiene un compuesto representado por la fórmula (I-2a).

65 Como la cantidad usada del Compuesto 25, se recomienda una cantidad de 1 a 5 moles se ilustra, y preferentemente, una cantidad de 2 a 4 moles por mol del Compuesto 24.

Como la cantidad usada del complejo de cloruro de paladio-1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno, se ilustra una cantidad de 0,1 a 1,0 moles, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 0,1 a 0,3 moles por mol del Compuesto 24.

5 Como la base, se ilustran fosfato potásico, carbonato potásico, hidrógeno carbonato sódico y similares, y como la cantidad usada de la base en este caso, se ilustra una cantidad de 1 a 5 moles por mol del Compuesto 24.

Además, la reacción se realiza preferentemente en irradiación de microondas.

10 Como el disolvente de reacción, se ilustra un disolvente mixto de DMF-agua.

Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 20 a 150 °C, preferentemente, se recomienda una temperatura de 80 a 120 °C, y generalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas.

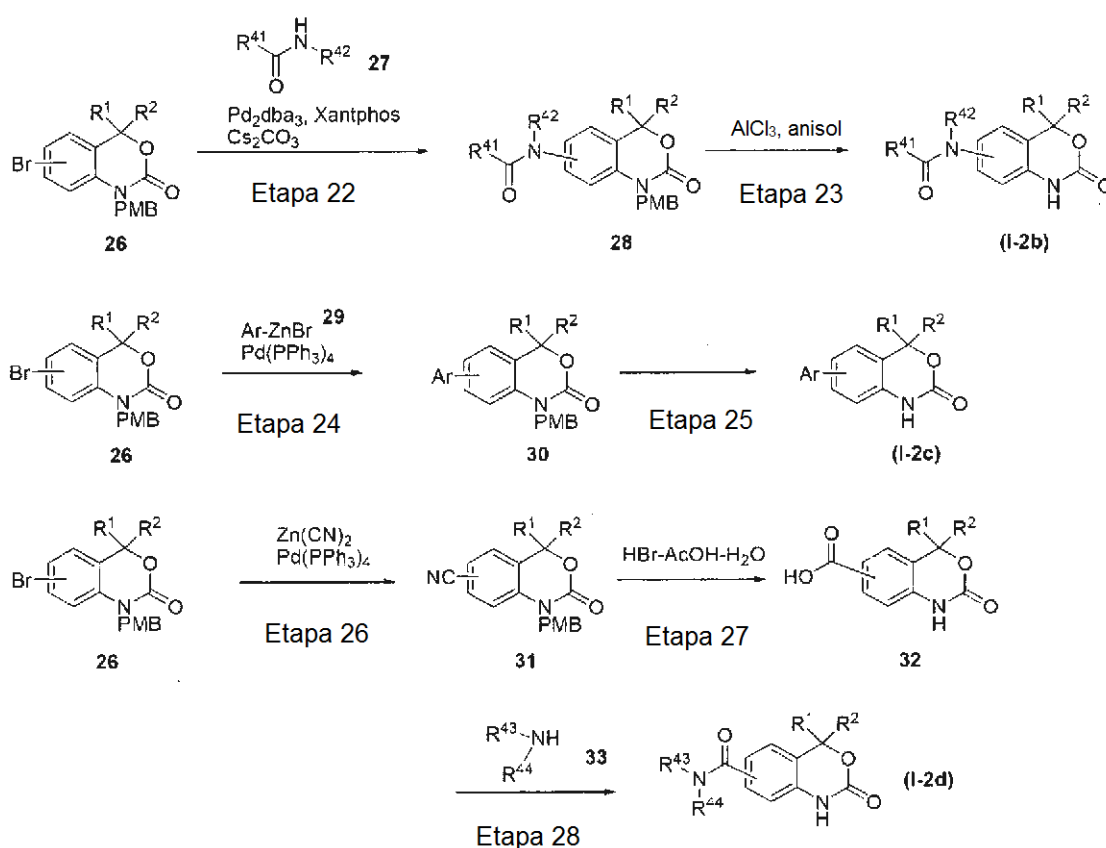
15 Incidentalmente, se ilustran como el Compuesto 25, por ejemplo, ácido 3-pirazol borónico y similares.

El compuesto así obtenido representado por la fórmula (I-2a) puede aislarse y purificarse por un método de separación y purificación conocido, tal como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción de disolventes, reprecipitation o cromatografía.

20 Método de Producción 7

El Método de Producción 7 es un método de producción alternativo de un compuesto que tiene cualquiera de diversos sustituyentes como R⁶ a R⁹ en la fórmula (I).

25 **[Fórmula Química 13]**
Fórmula de Reacción 7



30 [En la fórmula, R⁴¹, R⁴², R⁴³ y R⁴⁴ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo o similares, y otros símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente].

Etapa 22

35 El Compuesto 26 se hace reaccionar con el Compuesto 27 en presencia de carbonato de cesio, Xantphos y tris(dibencilideno acetona)dipaladio, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 28.

ES 2 549 084 T3

Como la cantidad usada del Compuesto 27, se ilustra una cantidad de 1 a 10 moles, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 5 moles por mol del Compuesto 26.

5 Como la cantidad usada de Xantphos y como la cantidad usada de tris(dibencilidenoacetona) dipaladio, se ilustra una cantidad de 0,01 a 1 mol por mol del Compuesto , respectivamente.

Además, como la cantidad usada de carbonato de cesio, se ilustra una cantidad de 1 a 10 moles, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 3 moles por mol del Compuesto 26.

10 Como el disolvente de reacción, se ilustran DMF, THF, dioxano y similares. Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 30 a 150 °C, preferentemente, se recomienda una temperatura de 60 a 120 °C, y generalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas.

15 Como el Compuesto 27, 2-pirrolidinona y similares se ilustran.

Etapa 23

20 El grupo p-metoxibencilo del Compuesto 28 se desprotege, se obtiene mediante lo cual un compuesto representado por la fórmula (I-2b). La desprotección se realiza tratando el Compuesto 28 con cloruro de aluminio en un disolvente de reacción en presencia de anisol.

Como la cantidad usada de cloruro de aluminio, se ilustra una cantidad de 1 a 20 moles, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 5 a 15 moles por mol del Compuesto 28.

25 Además, como la cantidad usada de anisol, se ilustra una cantidad de 5 a 50 moles, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 10 a 20 moles por mol del Compuesto 28.

30 En esta reacción, el anisol puede usarse como el disolvente de reacción, sin embargo, puede usarse un disolvente, tal como dicloroetano.

Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 20 a 150 °C, preferentemente, se recomienda una temperatura de 60 a 120 °C, y generalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas.

Etapa 24

35 El Compuesto 26 se hace reaccionar con Compuesto 29 en un disolvente de reacción, en presencia de tetraquis (trifenilfosfina)paladio, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 30.

40 Como la cantidad usada de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, se ilustra una cantidad de 0,01 a 1 mol, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 0,01 a 0,2 moles por mol del Compuesto 26.

Además, como la cantidad usada del Compuesto 29, se ilustra una cantidad de 1 a 10 moles, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 5 moles por mol del Compuesto 26.

45 Como el disolvente de reacción, se ilustran DMF, THF, dioxano y similares.

Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 20 a 150 °C, preferentemente, se recomienda una temperatura de 50 a 100 °C, y generalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas.

50 Como el Compuesto 29, se ilustran (1H-imidazol-2-ilo) cinc bromuro y similares.

Etapa 25

55 El grupo p-metoxibencilo del Compuesto 30 se desprotege por el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis mencionado más adelante, se obtiene mediante lo cual un compuesto representado por la fórmula (I-2c).

Etapa 26

60 El Compuesto 26 se hace reaccionar con cianuro de cinc en un disolvente de reacción, tal como DMF en presencia de tetraquis (trifenilfosfina)paladio, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 31. La condición de reacción está de acuerdo con Etapa 17.

Etapa 27

65 El grupo ciano del Compuesto 31 se hidroliza con bromuro de hidrógeno, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 32.

Como la cantidad usada de hidrógeno bromuro, se ilustra una cantidad de 1 a 20 moles por mol del Compuesto 31. Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 50 a 150 °C, preferentemente, se recomienda una temperatura de 50 a 100 °C, y generalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas.

5 Etapa 28

El Compuesto 32 y Compuesto 33 se amidan de acuerdo con Etapa 13, mediante lo cual se obtiene un compuesto representado por la fórmula (I-2d). El método de amidación puede realizarse de acuerdo con la Etapa 11.

10 Como el Compuesto 33, se ilustran 4-fluoroanilina y similares.

Los compuestos así obtenidos representados por las fórmulas (I-2b), (I-2c) y (I-2d) pueden aislarse y purificarse por un método de separación y purificación conocido, tal como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción de disolventes, reprecipitation o cromatografía.

15

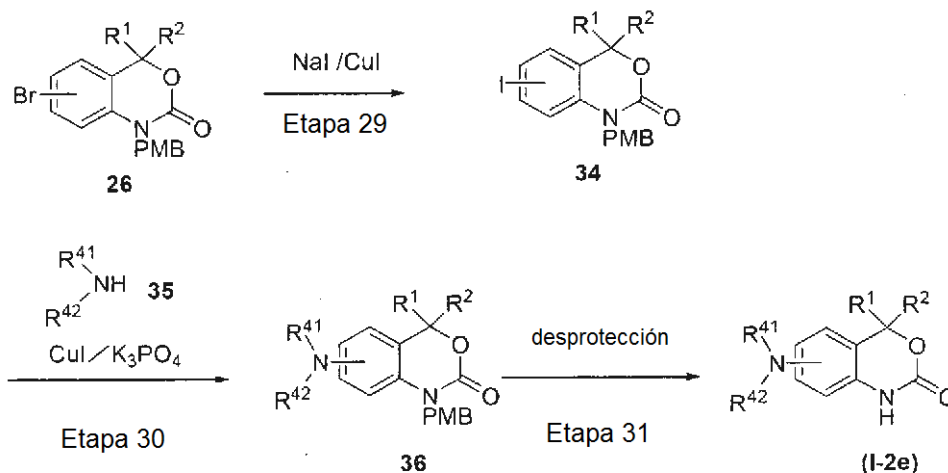
Método de Producción 8

El Método de Producción 8 es un método de producción alternativo de un compuesto que tiene cualquiera de diversos sustituyentes que contienen nitrógeno como R⁶ a R⁹ en la fórmula (I).

20

[Fórmula Química 14]

Fórmula de Reacción 8



[En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente].

25

Etapa 29

En un disolvente de reacción, el Compuesto 26 se hace reaccionar con yoduro sódico y yoduro de cobre en presencia de un ligando, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 34.

30

Como la cantidad usada de yoduro sódico, se ilustra una cantidad de 1 a 20 moles, preferentemente de 1 a 5 moles por mol del Compuesto 26, y como la cantidad usada de yoduro de cobre, se ilustra una cantidad de 0,1 a 2 moles, preferentemente de 0,2 a 1 mol por mol del Compuesto 26.

35 Como el ligando, se ilustran N,N-dimetilendiamina y similares, y como la cantidad usada del mismo, se ilustra una cantidad de 0,1 a 3 moles, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 0,2 a 2 moles por mol del Compuesto 26.

40

Como el disolvente de reacción, se ilustran éter dietílico, THF, dioxano y similares.

Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 20 a 150 °C, preferentemente, se recomienda una temperatura de 50 a 120 °C, y generalmente, la reacción se completa en 1 a 48 horas.

Etapa 30

45

En un disolvente de reacción, el Compuesto 34 se hace reaccionar con un compuesto que contiene nitrógeno (Compuesto 35) en presencia de un ligando, yoduro de cobre y fosfato potásico, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 36.

Como la cantidad usada de yoduro de cobre, se ilustra una cantidad de 0,1 a 2 moles, preferentemente de 0,1 a 1 mol por mol del Compuesto 34, y como la cantidad usada de fosfato potásico, se ilustra una cantidad de 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 3 moles por mol del Compuesto 34.

5 Como el Compuesto 35, se ilustran imidazol, triazol, tetrazol, pirrolidona y similares, y como la cantidad usada del mismo, se ilustra una cantidad de 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 5 moles por mol del Compuesto 34.

10 Como el ligando, se ilustran N,N-dimetilendiamina y similares, y como la cantidad usada del mismo, se ilustra una cantidad de 0,1 a 3 moles, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 0,2 a 2 moles por mol del Compuesto 26.

Como el disolvente de reacción, se ilustran éter dietílico, THF, dioxano y similares.

15 Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 20 a 150 °C, preferentemente, se recomienda una temperatura de 50 a 120 °C, y generalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas.

Etapa 31

20 El grupo protector del Compuesto 36 se retira de acuerdo con Etapa 23, mediante lo cual se obtiene un compuesto representado por la fórmula (I-2e).

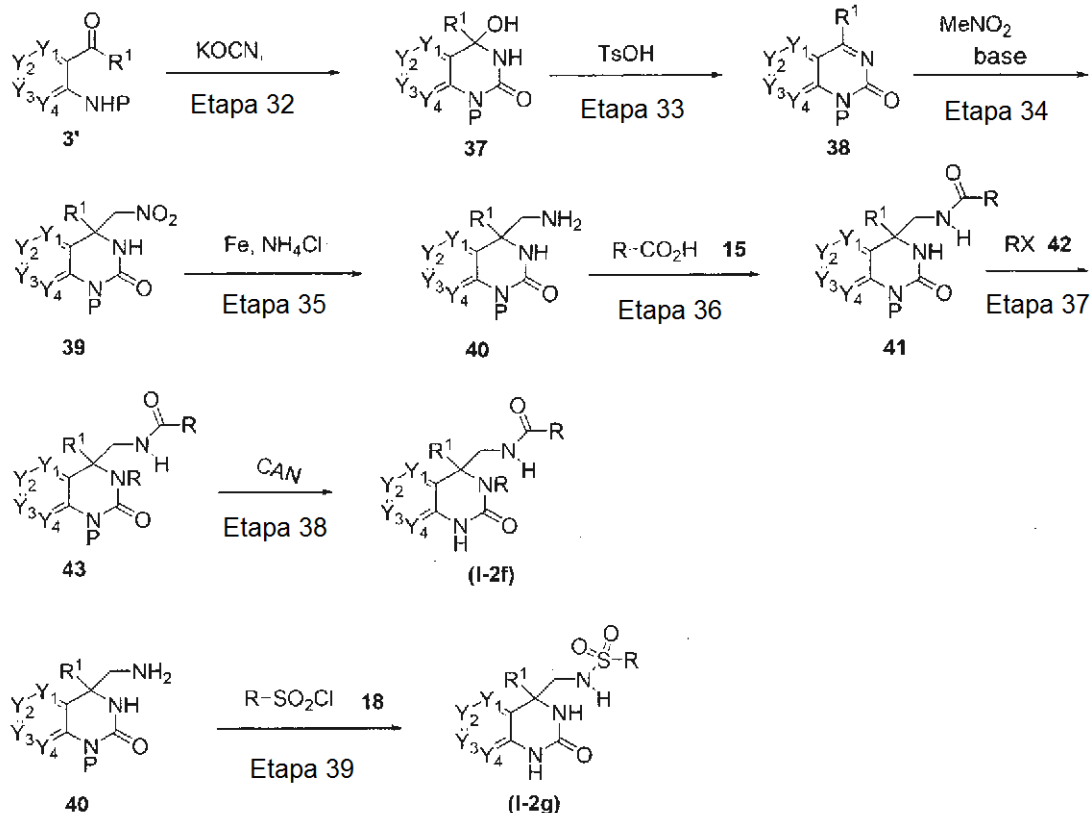
25 El compuesto así obtenido representado por la fórmula (I-2e) puede aislarse y purificarse por un método de separación y purificación conocido, tal como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción de disolventes, reprecipitation o cromatografía.

Método de Producción 9

El Método de Producción 9 es un método para producir un compuesto en el que X es -NR⁵- en la fórmula (I).

30 **[Fórmula Química 15]**

Fórmula de Reacción 9



[En la fórmula, P representa un grupo protector, tal como un grupo 4-metoxibencilo o representa hidrógeno, y otros símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente].

35

Etapa 32

5 El Compuesto 3' se hace reaccionar con KOCN en un disolvente de reacción, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 37. Como la cantidad usada de KOCN, se ilustra una cantidad de 1 a 10 moles, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 5 moles por mol del Compuesto 3'. Incidentalmente, el Compuesto 3' es un compuesto que es idéntico al Compuesto 3 o cuyo grupo amino está protegido.

10 Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 30 a 100 °C, preferentemente, se recomienda una temperatura de 50 a 80 °C, y generalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas.

Como el disolvente de reacción, por ejemplo, se ilustra un disolvente mixto de ácido acético-agua.

Etapa 33

15 El Compuesto 37 se hace reaccionar en un disolvente de reacción en presencia de ácido p-toluenosulfónico, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 38.

20 Como la cantidad usada de ácido p-toluenosulfónico, se ilustra una cantidad de 0,01 a 1 mol, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 0,01 a 0,1 moles por mol del Compuesto 37.

Como el disolvente de reacción, se ilustran benceno, tolueno, xileno y similares.

25 Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 50 °C al punto de ebullición del disolvente, y generalmente, la reacción se completa en 1 a 12 horas.

Etapa 34

30 El Compuesto 38 se hace reaccionar con nitrometano en presencia de una base, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 39.

Como la cantidad usada de nitrometano, se ilustra una cantidad de 1 a 100 moles, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 20 moles por mol del Compuesto 38. Además, puede usarse nitrometano como un disolvente.

35 Como la base, se ilustran diisopropiletamina, trietilamina y similares, y como la cantidad usada del mismo, se ilustra una cantidad de 1 a 20 moles, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 10 moles por mol del Compuesto 38.

40 Como el disolvente de reacción, se ilustran benceno, tolueno, xileno y similares.

Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 30 a 100 °C, y generalmente, la reacción se completa en 1 a 12 horas.

Etapa 35

45 El grupo nitro del Compuesto 39 se reduce usando hierro/cloruro de amonio, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 40.

50 Con respecto a la cantidad usada de hierro/cloruro de amonio, como la cantidad usada de hierro, se ilustra una cantidad de 1 a 10 moles por mol del Compuesto 39, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 5 moles. Entretanto, como la cantidad usada de cloruro de amonio, se ilustra una cantidad de 1 a 10 moles, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 5 moles por mol del Compuesto 39.

55 Como la temperatura de reacción, se ilustra una temperatura de 30 a 120 °C, y generalmente, la reacción se completa en 1 a 24 horas.

Como el disolvente de reacción, se ilustra un disolvente mixto de metanol-agua.

Etapa 36

60 El Compuesto 40 se condensa con el Compuesto 15 de acuerdo con Etapa 11, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 41.

Etapa 37

El Compuesto 41 se hace reaccionar con Compuesto 42 en presencia de una base, mediante lo cual se obtiene el Compuesto 43. Como la cantidad usada de la base, se ilustra una cantidad de 1 a 20 moles, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 5 moles por mol del Compuesto 41.

Como la base, se usa carbonato potásico, hidruro sódico o similar.

Como la cantidad usada del Compuesto 42, se ilustra una cantidad de 1 a 20 moles, y preferentemente, se recomienda una cantidad de 1 a 5 moles por mol del Compuesto 41.

Como el Compuesto 42, se usa metilo yoduro, etilo yoduro, bromuro de bencilo o similar.

Etapa 38

Usando el Compuesto 43, se realiza desprotección mediante el método de acuerdo con la Etapa 20, mediante lo cual se obtiene un compuesto representado por la fórmula (I-2f). Además, la etapa de desprotección puede realizarse mediante una reacción de acuerdo con el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis.

Etapa 39

El Compuesto 40 se hace reaccionar con el Compuesto 18 de acuerdo con Etapa 14, mediante lo cual se obtiene un compuesto representado por la fórmula (I-2g).

El compuesto así obtenido representado por la fórmula (I-2f) o (I-2g) puede aislarse y purificarse por un método de separación y purificación conocido, tal como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción de disolventes, reprecipitación o cromatografía.

En los métodos de producción mencionados anteriormente, en el caso en el que esté presente un grupo amino, un grupo imino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo oxo, a grupo carbonilo o similar que no está implicado en la reacción, en los materiales de reacción, después de que el grupo amino, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo oxo o grupo carbonilo se proteja adecuadamente mediante un grupo protector para un grupo amino, un grupo protector para un grupo hidroxilo, un grupo protector para un grupo carboxilo o un grupo protector para un grupo oxo o un grupo carbonilo, se realiza cada reacción de los métodos de producción mencionados anteriormente y el grupo protector puede retirarse después de la reacción.

El método para introducir y retirar el grupo protector varía dependiendo del tipo del grupo protector, la estabilidad del compuesto objetivo o similares, sin embargo, este puede realizarse por el método descrito en el documento [véase Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons, (1981)] o un método modificado del mismo, por ejemplo, mediante solvólisis usando un ácido o base, es decir, por un método de tratamiento del compuesto con, por ejemplo, 0,01 moles a una gran cantidad en exceso de un ácido, preferentemente ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido clorhídrico o similar, o con de una cantidad equimolar a una gran cantidad en exceso de una base, preferentemente hidróxido potásico, hidróxido de calcio o similar; mediante reducción química usando un complejo de hidruro metálico o similar; o mediante reducción catalítica usando un catalizador de paladio-carbono, un catalizador de níquel Raney o similar.

El grupo protector para un grupo amino no está particularmente limitado siempre y cuando tenga su función, y los ejemplos del mismo incluyen grupos aralquilo, tales como un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo y un grupo 3,4-dimetoxibencilo; grupos alcanoilo C₁₋₆, tales como un grupo acetilo y un grupo pivaloilo; un grupo benzoilo; grupos arilalcanoilo, tales como un grupo fenilacetilo; grupos alcocoxicarbonilo C₁₋₆, tales como un grupo etoxicarbonilo y un grupo t-butoxicarbonilo; grupos alquilooxicarbonilo, tales como un grupo benciloxicarbonilo; grupos alquilsililo C₁₋₆, tales como un grupo trimetilsililo y un grupo t-butildimetilsililo; un grupo tetrahidropiranilo; un grupo trimetilsililetoximetilo; y grupos arilsulfonilo, tales como un grupo toluenosulfonilo, y se prefiere particularmente un grupo acetilo, un grupo benzoilo, un grupo t-butoxicarbonilo, un grupo trimetilsililetoximetilo, un grupo metilsulfonilo o similar.

El grupo protector para un grupo hidroxilo no está particularmente limitado siempre y cuando tenga su función, y los ejemplos del mismo incluyen grupos alquilo C₁₋₆, tales como un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo propilo; grupos alquilsililo C₁₋₆, tales como un grupo trimetilsililo y un grupo t-butildimetilsililo; grupos alcoximetilo C₁₋₆, tales como un grupo metoximetilo y un grupo 2-metoxietoximetilo; un grupo tetrahidropiranilo; un grupo trimetilsililetoximetilo; grupos aralquilo, tales como un grupo bencilo y un grupo p-metoxibencilo; y grupos acilo, tales como un grupo acetilo, y se prefiere particularmente un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo trimetilsililetoximetilo, un grupo t-butildimetilsililo, un grupo acetilo o similar.

El grupo protector para un grupo carboxilo no está particularmente limitado siempre y cuando tenga su función, y los ejemplos del mismo incluyen grupos alquilo C₁₋₆, tales como un grupo metilo y un grupo etilo; grupos halo-alquilo C₁₋

6, tales como un grupo 2,2,2-tricloroetil; y grupos aralquilo, tales como un grupo bencilo y un grupo p-metoxibencilo, y se prefiere particularmente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo t-butilo, un grupo 2-propenilo, un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo o similar.

5 El grupo protector para un grupo oxo y un grupo carbonilo no está particularmente limitado siempre y cuando tenga su función, y los ejemplos del mismo incluyen acetales y cetales, tales como etileno cetal, dimetilo cetal y S,S'-dimetilo cetal.

10 Los compuestos de la invención así obtenidos pueden aislarse y purificarse por un método de separación y purificación conocido, tal como concentración, concentración al vacío, cristalización, extracción de disolventes, reprecipitation o cromatografía.

15 Estos compuestos pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con un procedimiento común, y a la inversa, tales sales también pueden convertirse en los compuestos libres correspondientes de acuerdo con un procedimiento común.

20 Dependiendo del tipo de sustituyentes de los mismos, los compuestos de la invención pueden tener estereoisómeros o tautómeros, tales como isómeros ópticos, diastereómeros o isómeros geométricos, y los compuestos de la invención incluyen todos estos estereoisómeros y tautómeros, y mezclas de los mismos.

La utilidad de los compuestos de acuerdo con la invención como un agente farmacéutico se demostrará, por ejemplo, en el siguiente ejemplo de ensayo farmacológico.

Ejemplo 1 de Ensayo Farmacológico (Ensayo de Inhibición de la Actividad Enzimática de LCE)

25 Un compuesto de ensayo se disolvió en dimetilsulfóxido (DMSO) a 10 mM, y a continuación, la solución resultante se diluyó adicionalmente con DMSO para preparar una solución de reserva de 1000 veces que tiene una concentración 1000 veces más elevada que la concentración a evaluar. Se realizó un ensayo de inhibición de la actividad enzimática de LCE mediante un método modificado de Moon (J. Biol. Chem., Vol. 276, pp. 45358-45366, (2001)) *et al.* Es decir, el compuesto de ensayo diluido se añadió a una placa de ensayo de 96 pocillos (Coming, Bloque de Ensayo de 96 Pocillos) en una cantidad de 1,0 µl por pocillo, y a partir de ese momento, 50 µl de una solución tampón de fosfato (una solución tampón de fosfato potásico 100 mM (pH 6,5)), 25 µl de una solución de sustrato (una solución tampón de fosfato potásico 100 mM (pH 6,5), rotenona 4,0 µM, albúmina de suero bovino libre de ácidos grasos 80 µM, palmitoil-CoA 160 µM, malonil-CoA 80 µM, [¹⁴C]-malonil-CoA 3,5 µM (1,92 GBq/mmol, fabricada por Amersham, Inc.)) se añadió a cada pocillo, y adicionalmente, 25 µl de una solución enzimática (una solución tampón de fosfato potásico 100 mM (pH 6,5), 100 µg/ml de LCE humana) se añadió a esto. A continuación, la parte superior de la placa se cerró herméticamente con un elemento de sellado, y la placa se incubó a 37 °C durante 90 minutos a la vez que se sacudía y se agitaba suavemente. A partir de ese momento, se añadieron a cada pocillo, 100 µl de HCl 5 N y la placa de ensayo se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, mediante lo cual la reacción enzimática se detuvo y también se hidrolizó la acil-CoA. A partir de ese momento, la solución de reacción enzimática en cada pocillo se adsorbió en cada pocillo de una placa de filtro de GF/C de 96 pocillos (PerkinElmer, Unifilter 96GF/C) a través de la que se había pasado agua anteriormente, y a continuación, cada pocillo se lavó con agua para retirar la sin malonil-CoA y la placa de filtro de GF/C se secó a 50 °C durante 60 minutos. A partir de ese momento, se añadieron a cada pocillo 30 µl de un centelleador (PerkinElmer, Microscinti 0) y la parte superior de la placa se cerró herméticamente, y la radiactividad del [¹⁴C] fijado se midió usando un contador de centelleo de microplaca (PerkinElmer, Top Count) a partir del que se determinó la actividad enzimática. La actividad inhibitoria de la enzima LCE humanas del compuesto de ensayo se calculó usando la radiactividad obtenida a partir de un pocillo al que se añade DMSO que no contiene compuesto de ensayo como un control. Cuando las actividades de los compuestos de la invención se examinaron usando este ensayo, estos compuestos inhibían la actividad de la LCE humana. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Ejemplo N°	Nombre	Cl ₅₀ (nM)	Ejemplo N°	Nombre	Cl ₅₀ (nM)
27	N-[[[(4S*)-6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida	13	147	4-fluoro-N-[[[2-oxo-6-(2-tienil)-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida	13
32	N-{2-[(4R*)-6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]etil}-4-fluorobenzamida	22	150	4-fluoro-N-[[[(4S*)-2-oxo-6-(1H-pirazol-3-il)-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]bencenosulfonamida	17

33	N-{3-[(4R*)-6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]propil}-4-fluorobenzamida	17	151	N-[(4S*)-2-oxo-6-(1H-pirazol-3-il)-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]piridin-2-sulfonamida	16
119	N-{3-[(4R*)-6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]propil}piridin-2-sulfonamida	128	154	(4S*)-4-fluoro-N-[[2-oxo-6-(2-oxopirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida	15
120	N-{2-[(4R*)-6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]etil}piridin-2-sulfonamida	5,4	173	4-fluoro-N-[(4S*)-2-oxo-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida	108
123	N-[(4S*)-6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-N'-(4-fluorofenil)urea	18	174	4-fluoro-N-[[6-(3-metil-2-oxazolidin-1-il)-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida	5,3
125	(4S*)-4-fluoro-N-[[2-oxo-6-(1H-pirazol-5-il)-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida	2,7	176	4-fluoro-N-[(4S*)-2-oxo-6-(1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida	19
132	(4S*)-4-fluoro-N-[[2-oxo-6-(1H-pirazol-4-il)-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida	9,6	178	4-fluoro-N-[[6-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida	7,3
133	(4S*)-4-fluoro-N-[[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida	119	182	4-fluoro-N-[(4S*)-2-oxo-6-(1H-pirazol-5-il)-4-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il]metil]benzamida	6,6
146	4-fluoro-N-[[6-(2-furil)-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida	14	187	N-[(4S*)-6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il]metil]4-fluorobenzamida	45

El compuesto representado con la fórmula general (I) se puede administrar por vía oral o por vía parenteral, y mediante la formulación del compuesto en una preparación adecuada para tal ruta de administración, el compuesto se puede usar como un agente de tratamiento para enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión, angina de pecho, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, apoplejía, claudicación, nefropatía diabética, retinopatía diabética, disminución de la visión, anomalía electrolítica y aterosclerosis; enfermedades del sistema nervioso central tales como bulimia y neuropatía diabética; enfermedades metabólicas tales como síndrome metabólico, obesidad, diabetes, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, hígado graso no alcohólico, anomalía en la secreción de hormonas, gota e hígado graso; enfermedades del sistema reproductor tales como trastorno menstrual y disfunción sexual; enfermedades del sistema gastrointestinal tales como disfunción hepática, pancreatitis, colecistitis y reflujo gastroesofágico; enfermedades del sistema respiratorio tales como síndrome de hipoventilación por obesidad (síndrome de Pickwick) y síndrome de apnea del sueño; enfermedades infecciosas causadas por bacterias, hongos o parásitos; neoplasias malignas; enfermedades inflamatorias tales como artritis y úlcera cutánea; y similares.

Un aspecto de la divulgación es proporcionar un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno, enfermedad o afección causada por la modulación de LCE que incluye la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención a un sujeto con necesidad del mismo.

Otro aspecto de la divulgación es proporcionar un método para el tratamiento o la prevención de síndrome metabólico, hígado graso, hiperlipidemia, dislipidemia, hígado graso no alcohólico, obesidad, diabetes, bulimia, una neoplasia maligna o una enfermedad infecciosa que incluye la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención a un sujeto con necesidad del mismo.

Además, otro aspecto de la divulgación es proporcionar un método para el tratamiento de síndrome metabólico, hígado graso, hiperlipidemia, obesidad, diabetes, bulimia, una neoplasia maligna o una enfermedad infecciosa que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención a un sujeto con necesidad del mismo.

5 Además, otro aspecto de la divulgación es proporcionar un método para el tratamiento o la prevención de la diabetes que incluye la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención a un sujeto con necesidad del mismo.

10 Además, otro aspecto de la divulgación es proporcionar un método para el tratamiento o la prevención de la obesidad que incluye la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención a un sujeto con necesidad del mismo.

15 Además, otro aspecto de la divulgación es proporcionar un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad relacionada con la obesidad seleccionada entre el grupo que consiste en exceso de consumo, bulimia, hipertensión, aumento de la concentración de insulina en plasma, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer renal, osteoartritis, apnea del sueño obstructiva, enfermedades cardíacas, ritmo cardíaco anómalo, arritmia, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades cardíacas coronarias, muerte súbita, apoplejía, ovario poliquístico, craneofaringioma, síndrome metabólico, síndrome de resistencia a la insulina, disfunción sexual, hipogonadismo, infertilidad, hipogonadismo, hirsutismo, reflujo gastroesofágico relacionado con la obesidad, síndrome de hipoventilación por obesidad (síndrome de Pickwick), inflamación, vasculitis sistémica, aterosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricemia, dolor en la parte baja de la espalda, inflamación, vasculitis sistémica, aterosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricemia, dolor en la parte baja de la espalda, enfermedades de la vesícula biliar, gota, estreñimiento, síndrome del intestino irritable, síndrome del intestino inflamatorio, hipertrofia cardíaca e hipertrofia del ventrículo izquierdo que incluye la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención a un sujeto con necesidad del mismo.

30 Además, otro aspecto de la divulgación es proporcionar un método para el tratamiento o la prevención de hiperlipidemia o dislipidemia que incluye la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención a un sujeto con necesidad del mismo.

35 Además, otro aspecto de la divulgación es proporcionar un método para ingesta de calorías que incluye la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención a un sujeto con necesidad del mismo.

40 Además, otro aspecto de la divulgación es proporcionar un método para reducir la ingesta de alimentos que incluye la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención a un sujeto con necesidad del mismo.

45 Además, otro aspecto de la divulgación es proporcionar un método para aumentar la saciedad que incluye la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención a un sujeto con necesidad del mismo.

50 Además, otro aspecto de la divulgación es proporcionar un método para reducir el apetito que incluye la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención a un sujeto con necesidad del mismo.

55 Además, la divulgación se refiere a un método para el tratamiento o la prevención de la obesidad que incluye la administración del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención en combinación con una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de otro agente que se sabe que es útil para el tratamiento o la prevención de una afección del mismo.

60 Además, la divulgación se refiere a un método para el tratamiento o la prevención de la diabetes que incluye la administración del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención en combinación con una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de otro agente que se sabe que es útil para el tratamiento o la prevención de una afección de la misma. Además, la divulgación se refiere a un método para el tratamiento o la prevención de hiperlipidemia o dislipidemia que incluye la administración del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención en combinación con una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de otro agente que se sabe que es útil para el tratamiento o la prevención de una afección del mismo.

65 Un aspecto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que contiene el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, otro aspecto de la invención se refiere al compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención para uso como un medicamento.

5 Además, otro aspecto de la invención se refiere al uso del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención para la producción de un medicamento que es útil para tratamiento, prevención o supresión de una enfermedad causada por LCE de un sujeto con necesidad del mismo.

10 Además, otro aspecto de la invención se refiere al uso del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención para la producción de un medicamento que es útil para el tratamiento o la prevención de síndrome metabólico, hiperlipidemia, dislipidemia, hígado graso no alcohólico, obesidad, diabetes, bulimia, una neoplasia maligna o una enfermedad infecciosa de un sujeto con necesidad del mismo.

15 Además, otro aspecto de la invención se refiere al uso del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención para la producción de un medicamento que es útil para el tratamiento o la prevención de diabetes de un sujeto con necesidad del mismo. Además, otro aspecto de la invención se refiere al uso del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención para la producción de un medicamento que es útil para el tratamiento o la prevención de hiperlipidemia, dislipidemia de un sujeto con necesidad del mismo.

25 Además, otro aspecto de la invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente seleccionado entre el grupo que consiste en agentes que aumentan la resistencia a la insulina, miméticos de insulina, sulfonilureas, inhibidores de la α -glucosidasa, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4 o DP-IV), agonistas del péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1), inhibidores de la HMG-CoA reductasa, sustancias de tipo serotonina, agonistas del receptor de β 3-adrenalina, antagonistas del neuropéptido Y1, agonistas del neuropéptido Y2, antagonistas del neuropéptido Y5, inhibidores de la lipasa pancreática, antagonistas o agonistas inversos del receptor cannabinoide CB1, agonistas de receptores de hormonas que concentran melanina, agonistas del receptor de melanocortina-4, agonistas del subtipo-3 del receptor de bombesina, antagonistas de grelina, antagonistas de PYY, PYY₃₋₃₆ y NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que el uso es para la producción de un medicamento que es útil para el tratamiento, control o prevención de obesidad, diabetes, una enfermedad relacionada con la diabetes o una enfermedad relacionada con la obesidad de un sujeto con necesidad del mismo.

35 Además, otro aspecto de la invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente seleccionado entre el grupo que consiste en agentes que aumentan la resistencia a la insulina, miméticos de insulina, sulfonilureas, inhibidores de la α -glucosidasa, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4 o DP-IV), agonistas del péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1), inhibidores de la HMG-CoA reductasa, sustancias de tipo serotonina, agonistas del receptor de β 3-adrenalina, antagonistas del neuropéptido Y1, agonistas del neuropéptido Y2, antagonistas del neuropéptido Y5, inhibidores de la lipasa pancreática, antagonistas o agonistas inversos del receptor cannabinoide CB1, agonistas de receptores de hormonas que concentran melanina, agonistas del receptor de melanocortina-4, agonistas del subtipo-3 del receptor de bombesina, antagonistas de grelina, antagonistas de PYY, PYY₃₋₃₆ y NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para la producción de un medicamento para su uso para el tratamiento o prevención de obesidad, diabetes, una enfermedad relacionada con la diabetes o una enfermedad relacionada con la obesidad, en el que la cantidad eficaz del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención y la cantidad eficaz del agente mencionado anteriormente se usan de forma simultánea o de forma separada.

50 Además, otro aspecto de la invención se refiere a un producto que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente seleccionado entre el grupo que consiste en agentes que aumentan la resistencia a la insulina, miméticos de insulina, sulfonilureas, inhibidores de la α -glucosidasa, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4 o DP-IV), agonistas del péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1), inhibidores de la HMG-CoA reductasa, sustancias de tipo serotonina, agonistas del receptor de β 3-adrenalina, antagonistas del neuropéptido Y1, agonistas del neuropéptido Y2, antagonistas del neuropéptido Y5, inhibidores de la lipasa pancreática, antagonistas o agonistas inversos del receptor cannabinoide CB1, agonistas de receptores de hormonas que concentran melanina, agonistas del receptor de melanocortina-4, agonistas del subtipo-3 del receptor de bombesina, antagonistas de grelina, antagonistas de PYY, PYY₃₋₃₆ y NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como una combinación farmacológica para uso simultáneo, separado o sucesivo para obesidad, diabetes, una enfermedad relacionada con la diabetes o una enfermedad relacionada con la obesidad.

65 Además, otro aspecto de la invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente seleccionado entre el grupo que consiste en simvastatina, mevastatina, ezetimiba, atorvastatina,

sitagliptina, metformina, sibutramina, orlistat, Qnexa (nombre comercial) y fentermina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el uso es para la producción de un medicamento que es útil para el tratamiento, control o prevención de obesidad, diabetes, una enfermedad relacionada con la diabetes o una enfermedad relacionada con la obesidad de un sujeto con necesidad del mismo.

5 Cuando el compuesto de acuerdo con la invención se usa de forma clínica, también es posible formularlo en cualquiera de diversas preparaciones mediante la adición de un aditivo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la forma de dosificación del mismo y la continuación administrar la preparación resultante. Al igual que el aditivo en este momento, se puede usar cualquiera de diversos aditivos usados normalmente en el campo farmacéutico, y algunos ejemplos de los mismos incluyen gelatina, lactosa, sacarosa, óxido de titanio, almidón, celulosa cristalina, celulosa metilada, hidroxipropil metil celulosa, carboximetil celulosa, almidón de maíz, cera microcristalina, vaselina blanca, aluminometasilicato de magnesio, fosfato cálcico anhidro, ácido cítrico, citrato trisódico, hidroxipropil celulosa, sorbitol, éster de ácido graso de sorbitán, polisorbato, éster de ácido graso de sacarosa, polioxietileno, aceite de ricino hidrogenado, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, ácido palmitoleico, anhídrido de ácido silícico ligero, talco, un aceite vegetal, alcohol bencílico, goma arábiga, propilenglicol, polialquilenglicol, ciclodextrina y hidroxipropil ciclodextrina.

Algunos ejemplos de la forma de dosificación de la preparación como una mezcla del compuesto con tal aditivo incluye preparaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y supositorios; y preparaciones líquidas tales como jarabes, elixires e inyecciones, y estas preparaciones se pueden preparar de acuerdo con un procedimiento común en el campo farmacéutico. Por casualidad, la preparación líquida también puede estar en una forma tal que los ingredientes se disuelven o suspenden en agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Además, en particular en el caso de una inyección, los ingredientes se pueden disolver o suspender en solución salina fisiológica o bien una solución de glucosa si fuera necesario, y además, a esto se le puede añadir un tampón o un conservante.

El compuesto de acuerdo con la invención es eficaz en animales y plantas que incluyen seres humanos y mamíferos distintos de los seres humanos con necesidad de tratamiento con el compuesto. Dado que los mamíferos preferentes son seres humanos, no importa si los seres humanos son de género masculino o femenino. Como los mamíferos distintos de los seres humanos, por ejemplo, se ejemplifican animales de compañía tales como perros y gatos. El compuesto de acuerdo con la invención es eficaz en la obesidad o una enfermedad relacionada con la obesidad de tales perros y gatos. La necesidad o ausencia de necesidad del tratamiento con el compuesto la puede determinar fácilmente un médico, veterinario o profesional médico habitual.

En el caso en el compuesto de acuerdo con la invención se usa, por ejemplo, en un campo clínico, la dosis y la frecuencia del mismo varían dependiendo sexo, edad, peso corporal, y gravedad de los síntomas de un paciente y el tipo e intervalo del efecto del tratamiento pretendido. Sin embargo, generalmente, en el caso de la administración oral, la administración se realiza preferentemente con una dosis diaria de 0,01 mg/kg a 100 mg/kg, preferentemente de 0,03 mg/kg a 1 mg/kg por adulto de una vez o en dosis divididas. Además, en el caso de administración parenteral, la administración se realiza preferentemente a una dosis diaria de 0,001 mg/kg a 10 mg/kg, preferentemente de 0,001 mg/kg a 0,1 mg/kg, más preferentemente de 0,01 mg/kg a 0,1 mg/kg por adulto de una vez o en dosis divididas.

Para la administración oral, son referentes comprimidos que contienen un principio activo en una cantidad de 1,0 mg a 1000 mg, en particular, en una cantidad de 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 y 1000,0 mg que son preferentes para el ajuste de la dosificación de acuerdo con los síntomas de un paciente a tratar. El compuesto se puede administrar mediante la prescripción de una vez a cuatro veces al día, preferentemente una vez o dos veces al día.

En el caso en el que el compuesto de acuerdo con la invención se aplica para el tratamiento o la prevención de obesidad y/o diabetes y/o hiperlipidemia y/o dislipidemia y/o hígado graso no alcohólico u otras enfermedades, cuando la dosificación diaria del compuesto de acuerdo con la invención es de aproximadamente 0,1 mg aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de animal, más preferentemente, cuando la aplicación se realiza con una sola administración o una administración dividida de dos a seis veces al día, o se realiza con una preparación de liberación sostenida, por lo general se puede obtener un resultado suficiente. Para los mamíferos del tamaño más grande, la dosificación diaria total es de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg. En el caso de un asunto que tiene un peso corporal de 70 kg, generalmente, la dosificación diaria total es supuestamente de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 350 mg. La prescripción de esta dosificación se puede ajustar para obtener un efecto terapéutico máximo.

Un médico normal, veterinario o profesional médico puede determinar fácilmente una dosificación eficaz necesaria para el tratamiento, prevención, inhibición, supresión o detención de la evolución de la enfermedad y realizar el tratamiento.

65

Estas preparaciones pueden contener el compuesto de acuerdo con la invención en una cantidad de un 1,0 % a un 100 % en peso, preferentemente de un 1,0 % a un 60 % en peso de la preparación total. Estas preparaciones pueden contener adicionalmente otro compuesto terapéuticamente eficaz.

5 El compuesto de acuerdo con la invención se puede usar en combinación con cualquier otro agente útil para el tratamiento de una enfermedad, por ejemplo, una enfermedad cardiovascular tal como hipertensión, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, apoplejía, claudicación, nefropatía diabética, retinopatía diabética, disminución de la visión, anomalía electrolítica o aterosclerosis; una enfermedad del sistema nervioso central tal como bulimia o neuropatía diabética; una enfermedad metabólica tal como síndrome metabólico, obesidad, diabetes, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, hígado graso no alcohólico, anomalía en la secreción de hormonas, gota o hígado graso; una enfermedad del sistema reproductor tal como trastorno menstrual o disfunción sexual; una enfermedad del sistema gastrointestinal tal como disfunción hepática, pancreatitis, colecistitis o reflujo gastroesofágico; una enfermedad del sistema respiratorio tal como síndrome de hipoventilación por obesidad (síndrome de Pickwick) o síndrome de apnea del sueño; una enfermedad infecciosa causada por una bacteria, un hongo o un parásito; una neoplasia maligna; una enfermedad inflamatoria tal como artritis o úlcera cutánea; o similares. Los ingredientes individuales en el caso de tal combinación se pueden administrar en diferentes momentos o al mismo tiempo como preparaciones divididas o como una sola preparación durante el periodo de tratamiento. En consecuencia, se debería interpretar que la divulgación incluye todos los modos de administración al mismo tiempo o en momentos diferentes, y la administración de acuerdo con la divulgación se debería interpretar de este modo. La combinación del compuesto de acuerdo con la invención con cualquier otro agente útil para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente debería incluir, en principio, cualquier combinación del mismo con cada preparación farmacéutica útil para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

25 La combinación mencionada anteriormente incluye una combinación de la composición de la invención no solamente con una u otra sustancia activa sino también con dos u otras más sustancias activas. Existe una gran cantidad de ejemplos de la combinación de la composición de la invención con una o más sustancias activas seleccionadas entre los remedios para las enfermedades mencionadas anteriormente. Por ejemplo, en el caso en el que se pretende tratar, controlar o prevenir el síndrome metabólico, es favorable en una combinación de la composición de la invención con una o más sustancias activas seleccionadas entre un remedio para la hiperlipidemia, un agente reductor de lípidos y un agente antidiabético. En particular, una composición que contiene un agente antiobesidad y un agente antihipertensivo además de un agente antidiabético y/o un remedio para la hiperlipidemia o un agente reductor de lípidos presenta un efecto sinérgico en el tratamiento, control o prevención del síndrome metabólico.

35 Como el agente a combinar con el presente agente, por ejemplo, se pueden usar inhibidores de ACAT, α -bloqueantes, inhibidores de la aldosa reductasa, inhibidores de la α -amilasa, inhibidores de enzima que convierte angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina, resinas de intercambio aniónico, supresores del apetito, antioxidantes, agente antiplaquetarios, β -bloqueantes, agentes biguanidas, antagonistas de calcio, agonistas/antagonistas inversos del receptor CB1, inhibidores de CETP, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de DGAT, inhibidores de DP-IV, agentes diuréticos, ácido eicosapentanoico, antagonistas de endotelina, inhibidores de FLAP, moduladores de FXR, antagonistas de grelina, agonistas de GLP-1, agentes secretores de GLP-1, antagonistas de glucagón, activadores de la glucoquinasa, ligandos de receptor glucocorticoide, inhibidores de la α -glucosidasa, inhibidores de GPAT, ligandos del receptor de histamina H3, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de HSD, fármacos insulínicos de tipo insulínico, inhibidores de quinasa tales como inhibidores de VEGF e inhibidores de PDGF, leptina, inhibidores de lipasa, inhibidores de 5-LO, ligandos de LXR, agonistas de melanocortina, antagonistas de MCH, inhibidores de MTTP, antagonistas de orexina, antagonistas opioides, antagonistas de neuropéptido Y, agonistas nicotínicos, ligandos de PPAR, inhibidores de PTP-1B, inhibidores de SCD-1, inhibidores de transportadores de serotonina, inhibidores de SGLT, ligandos SUR, agonistas de hormona tiroidea, activadores de UCP, agonistas del receptor de VPAC y similares a modo de ejemplo.

50 **Ventaja de la invención**

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen un efecto inhibitorio de LCE excelente y son útiles como un agente de tratamiento para diversas enfermedades relacionadas con LCE tales como enfermedades cardiovasculares, enfermedades del sistema nervioso, enfermedades metabólicas, enfermedades del sistema reproductor y enfermedades del sistema gastrointestinal.

Mejor modo de realizar la invención

60 A continuación en el presente documento, la invención se describirá más específicamente con referencia a Ejemplos y Ejemplos de Producción.

Ejemplos

65 En cromatografía de capa fina en Ejemplos y Ejemplos de Producción, se usó Gel de Sílice₆₀ F₂₅₄ (Merck) como placa, y se usó un detector UV como unidad de detección. Se usó Wakogel™ C-300 o C-200 (Wako Pure Chemical

Industries, Ltd.), FLASH + Cartridge (Biotage) o Chromatorex (FUJI SILYSIA CHEMICAL) como gel de sílice de la columna. Se midieron espectros de EM usando ZQ 2000 (Waters). Se midieron espectros de RMN usando dimetilsulfóxido como un patrón interno en el caso de realizar la medición en una solución de dimetilsulfóxido deuterado con un espectrómetro JNM-AL 400 (JEOL), Mercury 400 (400 MHz; Varian) o Inova 400 (400 MHz; Varian), y todos los valores δ están indicados en ppm.

Los significados de las abreviaturas en las mediciones de RMN se mostrarán a continuación.

10 s: singlete
 d: doblete
 dd: doblete doble
 t: triplete
 td: triplete doble
 15 c: cuadruplete
 m: multiplete
 a: ancho
 J: constante de acoplamiento
 Hz: hertzio
 20 DMSO-d₆: dimetilsulfóxido deuterado

Ejemplo 1 (no de acuerdo con la invención).

(6-cloro-4-ciclopropil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-ilo)metil(4-fluorofenil)carbamato

25 1) Síntesis de (2-amino-5-clorofenil)ciclopropil)metanona

Se disolvió 2-amino-5-clorobenzonitrilo (500 mg, 3,28 mmol) en THF (10 ml), y mientras se agitaba la solución de reacción a 0 °C, se le añadió gota a gota bromuro de ciclopropilmagnesio (solución 0,5 M en THF, 26,4 ml). La solución de reacción se agitó durante una noche en calentamiento a 80 °C, seguido de refrigeración con hielo, y se le añadió ácido clorhídrico 2 N en refrigeración con hielo. Después de agitar la solución de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución se diluyó con acetato de etilo y después se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 3/1), mediante lo cual se obtuvo (2-amino-5-clorofenil)(ciclopropil)metanona (453 mg, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,98-1,03 (2H, m), 1,16-1,20 (2H, m), 2,54-2,60 (1H, m), 6,61 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,4 Hz).

40 2) Síntesis de 6-cloro-4-ciclopropil-4-vinil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona

Se disolvió (2-amino-5-clorofenil)(ciclopropil)metanona (450 mg, 2,30 mmol) en THF (5 ml), y mientras se agitaba la solución de reacción a 0 °C, se le añadió gota a gota bromuro de vinilmagnesio (solución 1,0 M en THF, 5,7 ml). La solución de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y después, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución. Después de diluir la solución con acetato de etilo, la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en THF (5 ml) y se le añadió 1,1-carbonildiimidazol (CDI) (745 mg) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido de refrigeración con hielo y se añadió agua a la solución de reacción. La solución se diluyó con acetato de etilo y se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/2), mediante lo cual se obtuvo de manera cuantitativa 6-cloro-4-ciclopropil-4-vinil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (610 mg) en forma de un sólido de color blanco pálido.

55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 0,30-0,36 (1H, m), 0,44-0,58 (2H, m), 0,65-0,72 (1H, m), 1,50-1,57 (1H, m), 5,10 (1H, dd, J = 17,1, 1,0 Hz), 5,27 (1H, dd, J = 10,7, 1,0 Hz), 5,90 (1H, dd, J = 17,1, 10,7 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,40 (1H, s).

60 3) Síntesis de 6-cloro-4-ciclopropil-4-(hidroximetilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona

Se disolvió 6-cloro-4-ciclopropil-4-vinil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (590 mg, 2,36 mmol) en diclorometano (2,5 ml) y metanol (2,5 ml), y la solución resultante se agitó a -78 °C en una atmósfera de ozono. Después se confirmó por cromatografía de capa fina que los materiales de partida habían desaparecido, la atmósfera de ozono se reemplazó por una atmósfera de nitrógeno, y la solución se agitó durante 5 minutos. La temperatura de la solución de reacción se elevó a 0 °C y se le añadió borohidruro sódico (26,8 mg, 7,1 mmol). La solución de reacción

se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después, se le añadió acetona para detener la reacción. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, se añadieron agua (50 ml) y ácido clorhídrico 1 N al residuo y el pH del mismo se ajustó a aproximadamente 4 y después la solución se agitó a temperatura ambiente. El sólido de color blanco resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó a presión reducida, mediante lo cual se

5 obtuvo el compuesto objetivo (487 mg, 81 %).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,09-0,15 (1H, m), 0,29-0,35 (1H, m), 0,37-0,49 (2H, m), 1,33-1,40 (1H, m), 3,69 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,85 (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,4 Hz).

10 4) Síntesis de (6-cloro-4-ciclopropil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-ilo)metil(4-fluorofenil)carbamato

A una solución en THF (0,5 ml) de 6-cloro-4-ciclopropil-4-(hidroximetilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (30 mg, 0,124 mmol) y TEA (20,7 µl, 0,15 mmol), se añadió gota a gota 1-fluorofenil-4-isocianato (17 µl, 0,15 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la solución de reacción durante una noche a temperatura ambiente, el

15 disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se separó por filtración y se lavó con cloroformo. Después de concentrar el licor madre, el residuo se purificó por cromatografía de capa fina en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/1) y se cristalizó con acetato de etilo/heptano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (9,5 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,12-0,18 (1H, m), 0,23-0,29 (1H, m), 0,44-0,55 (2H, m), 1,39-1,46 (1H, m), 4,51 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,76 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,10 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 7,38-7,48 (2H, m a), 7,51 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ejemplo 2 (no de acuerdo con la invención).

25 (4-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-ilo)metil(4-fluorofenil)carbamato

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1, usando 2-aminobenzonitrilo, bromuro de metil magnesio y 1-fluorofenil-4-isocianato como materiales de partida.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,64 (3H, s), 4,31 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,55 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,05-7,15 (2H, m), 7,27 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (2H, s a).

Ejemplo 3 (no de acuerdo con la invención).

35 [6-cloro-2-oxo-4-fenil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil(4-fluorofenil)carbamato

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-clorobenzonitrilo, bromuro de fenilmagnesio y 1-fluorofenil-4-isocianato como materiales de partida.

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,70 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,94 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,09-7,13 (2H, m), 7,32-7,34 (2H, m), 7,38-7,46 (6H, m), 7,76 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ejemplo 4 (no de acuerdo con la invención).

[6-cloro-2-oxo-4-fenil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil(piridin-3-il)carbamato

45 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-clorobenzonitrilo, bromuro de fenilmagnesio y piridin-3-isocianato como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,74 (1H, d, J = 12,7 Hz), 4,97 (1H, d, J = 12,7 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,29-7,34 (3H, m), 7,37-7,46 (4H, m), 7,78 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,87 (1H, s a), 8,21 (1H, dd, J = 4,4, 1,5 Hz), 8,61 (1H, s a).

50 **Ejemplo 5 (no de acuerdo con la invención).**

[6-cloro-4-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil(4-fluorofenil)carbamato

55 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-clorobenzonitrilo, bromuro de metil magnesio y 1-fluorofenil-4-isocianato como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,64 (3H, s), 4,33 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,57 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,11 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,42 (2H, s a), 7,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,73 (1H, s a).

Ejemplo 6 (no de acuerdo con la invención).

60 [6-cloro-4-isopropil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil(4-fluorofenil)carbamato

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-clorobenzonitrilo, bromuro de isopropilmagnesio y 1-fluorofenil-4-isocianato como materiales de partida.

65 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,80 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,97 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,28 (1H, c, J = 6,8 Hz), 4,51 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,69 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,05-7,12 (2H, m a), 7,31 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz),

7,36-7,43 (2H, m a), 7,44 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ejemplo 7 (no de acuerdo con la invención)

5 [6-cloro-4-etil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil(4-fluorofenil)carbamato

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1, usando 2-amino-5-clorobenzonitrilo, bromuro de etilmagnesio y 1-fluorofenil-4-isocianato como materiales de partida.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,79 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,91-2,08 (2H, m), 4,35 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,58 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,10 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,36-7,46 (2H, m a), 7,44 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ejemplo 8

15 [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil-pirrolidin-1-carboxilato

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1, usando 6-cloro-4-(hidroximetilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona y cloruro de pirrolidin-1-carbonilo como materiales de partida.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,64-1,85 (4H, m), 3,03-3,09 (1H, m), 3,18-3,24 (1H, m), 3,33-3,37 (2H, m), 4,59 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,81 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, s a), 7,36 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 9,36 (1H, s a)

Ejemplo 9

25 [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil(4-metoxifenil)carbamato

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1, usando 6-cloro-4-(hidroximetilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona e isocianato de 4-metoxifenilo como materiales de partida.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,71 (3H, s), 4,79 (1H, d, J = 12,7 Hz), 5,04 (1H, d, J = 12,7 Hz), 6,84-6,86 (2H, m a), 7,00 (1H, dd, J = 8,8, 1,0 Hz), 7,32 (2H, s), 7,52-7,54 (1H, m), 7,75 (1H, s), 9,60-9,63 (1H, m a).

Ejemplo 10

35 [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil(4-fenoxifenil)carbamato

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1, usando 6-cloro-4-(hidroximetilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona e isocianato de 4-fenoxifenilo como materiales de partida.

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,83 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,07 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,93-7,02 (5H, m), 7,09 (1H, dd, J = 7,3, 7,3 Hz), 7,35 (2H, dd, J = 8,8, 7,3 Hz), 7,44 (2H, s a), 7,53 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,76 (1H, s a).

Ejemplo 11

[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil[4-(benciloxi)fenil]carbamato

45 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1, usando 6-cloro-4-(hidroximetilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona e isocianato de 4-(benciloxi)fenilo como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,79 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,04 (2H, s), 5,04 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,92-6,95 (2H, m a), 7,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,30-7,44 (7H, m), 7,52 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,73-7,75 (1H, m a).

Ejemplo 12

[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil(4-fluorofenil)carbamato

55 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1, usando 6-cloro-4-(hidroximetilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona e isocianato de (4-fluorofenilo) como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,82 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,07 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,10-7,15 (2H, m a), 7,44 (2H, s a), 7,53 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,76 (1H, s a).

Ejemplo 13

60 [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil(4-clorofenil)carbamato

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1, usando 6-cloro-4-(hidroximetilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona e isocianato (4-clorofenilo) como materiales de partida.

65 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 4,77 (1H, d, J = 12,3 Hz), 5,04 (1H, d, J = 12,3 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,37 (2H, s a), 7,44 (1H, dd, J = 8,6, 2,2 Hz), 7,56 (1H, s a).

Ejemplo 14

[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil(2,4-difluorofenil)carbamato

- 5 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1, usando 6-cloro-4-(hidroximetilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona e isocianato de (2,4-difluorofenilo) como materiales de partida.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,74 (1H, d, J = 12,7 Hz), 4,92 (1H, d, J = 12,7 Hz), 6,72-6,89 (2H, m), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,32 (1H, s a), 7,39 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,95 (1H, s a), 8,31 (1H, s).

Ejemplo 15

[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil(3-fluorofenil)carbamato

- 15 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1, usando 6-cloro-4-(hidroximetilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona e isocianato de (3-fluorofenilo) como materiales de partida.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,85 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,09 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,84 (1H, td, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,19-7,23 (1H, m a), 7,31 (2H, dd, J = 15,6, 8,3 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,77 (1H, s).

Ejemplo 16

[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-4-il]metil(4-fluorofenil)carbamato

1) Síntesis de 1-(2-amino-5-cloropiridin-3-ilo)-2,2,2- trifluoroetanona

- 25 Se disolvieron N-(5-cloro-2-piridinilo)-2,2-dimetilpropanamida (20,0 g, 94,0 mmol) y TMEDA (12,0 g, 103 mmol) en metil t-butil éter (150 ml), y mientras se agitaba la solución de reacción a -20 °C, se le añadió gota a gota n-butil litio (solución 2,66 M en hexano, 88,3 ml). Después de agitar la solución de reacción a 0 °C durante 2 horas, la solución se enfrió a -78 °C y se le añadió trifluoroacetato de etilo (16,8 ml, 140 mmol). La temperatura de la solución de reacción se elevó a 0 °C y la solución se agitó durante 3 horas. Después, se añadieron secuencialmente agua y ácido clorhídrico 2 N y el pH de la solución de reacción se ajustó a aproximadamente 9. Después de diluir la solución con acetato de etilo, la capa orgánica se separó y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se añadieron ácido acético (60 ml), ácido clorhídrico concentrado (20 ml) y agua (40 ml), y la solución se agitó durante 10 horas en calentamiento a 100 °C. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, el sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo. El sólido obtenido y acetato sódico (7,64 g) se mezclaron en agua (15 ml) y metil t-butil éter (70 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se diluyó con acetato de etilo, que después se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (10,1 g, 47,8 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,32 (2H, s a), 7,54 (1H, s a), 8,15 (1H, s a).

2) Síntesis de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4- dihidro-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-4-il]metil(4-fluorofenil)carbamato

- 45 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1, usando 1-(2-amino-5-cloropiridin-3-ilo)- 2,2,2- trifluoroetanona e isocianato de (4-fluorofenilo) como materiales de partida.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,86 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,05 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,12-7,14 (2H, m a), 7,42-7,44 (2H, m a), 8,37 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ejemplo 17

[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-4-il]metil(4-fluorofenil)carbamato

- 55 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1 y el Ejemplo 16, usando 2-amino-5-cloropiridina, trifluoroacetato de etilo, bromuro de alimagnesio e isocianato de (4-fluorofenilo) como materiales de partida.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,97-3,04 (1H, m), 3,27-3,38 (1H, m), 4,18-4,30 (2H, m), 7,09 (2H, dd, J = 8,8, 8,8 Hz), 7,33 (2H, s a), 8,23 (1H, s a), 8,34 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ejemplo 18

[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil[4-(metilsulfonilo)fenil]carbamato

- 65 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1, usando 6-cloro-4-(hidroximetilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona e isocianato de 4-(metilsulfonilo)fenilo como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,15 (3H, s), 4,87 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,11 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,76 (1H, s), 7,83 (2H, d, J = 8,8 Hz).

Ejemplo 19

5

[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil(piridin-3-il)carbamato

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1, usando 6-cloro-4-(hidroximetilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona y piridin-3-isocianato como materiales de partida.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,84 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,08 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,32 (1H, s a), 7,51 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,75 (1H, s), 7,87 (1H, s a), 8,23 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,59 (1H, s a).

Ejemplo 20

15 trifluoroacetato de 2-[[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metoxi]carbonilamino]piridinio

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1, usando 6-cloro-4-(hidroximetilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona y piridin-2-isocianato como materiales de partida.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,80 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,08 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,05-7,08 (1H, m), 7,53 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 7,69-7,72 (1H, m), 7,74-7,78 (2H, m), 8,24-8,26 (1H, m).

Ejemplo 21

25 [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil(ciclopentil)carbamato

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1, usando 6-cloro-4-(hidroximetilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona e isocianato de ciclopentilo como materiales de partida.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,28-1,57 (6H, m), 1,68-1,76 (2H, m), 3,70-3,75 (1H, m), 4,62 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,92 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,63 (1H, s).

Ejemplo 22

35 [8-metoxi-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil(4-fluorofenil)carbamato

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1 y el Ejemplo 16, usando 2-metoxianilina, trifluoroacetato de etilo e isocianato de (4-fluorofenilo) como materiales de partida.

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,84 (3H, s), 4,75 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,01 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,10-7,14 (5H, m), 7,41-7,46 (2H, m a).

Ejemplo 23

[6-cloro-1-metil-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil(4-fluorofenil)carbamato

45 1) Síntesis de 6-cloro-4-(trifluorometilo)-4-vinil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1 y el Ejemplo 16, usando 4-cloroanilina, trifluoroacetato de etilo y bromuro de vinilmagnesio como materiales de partida.

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 5,66 (1H, d, J = 16,8 Hz), 5,69 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 16,8, 11,0 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,99 (1H, s)

2) Síntesis de 6-cloro-1-metil-4-(trifluorometilo)-4-vinil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona

55 A una solución agitada de 6-cloro-4-(trifluorometilo)-4-vinil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (100 mg, 0,36 mmol) en DMF (1 ml), se añadió hidruro sódico (60 %, 29 mg, 0,72 mmol) a 0 °C. Después de agitar la mezcla a 0 °C durante 30 minutos, se le añadió gota a gota yoduro de metilo (44,8 µl, 0,72 mmol). Después de agitar la solución de reacción durante una noche a temperatura ambiente, se le añadió agua. La solución se diluyó con acetato de etilo y se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (107 mg, cuant.) en forma de un sólido de color pardo pálido.

60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,41 (3H, s), 5,66 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,67 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,18 (1H, dd, J = 17,1, 10,7 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz).

65

3) [6-cloro-1-metil-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil(4-fluorofenil)carbamato

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1, usando 6-cloro-1-metil-4-(trifluorometilo)-4-vinil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona e isocianato de (4-fluorofenilo) como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,36 (3H, s), 4,85 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,10 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,09-7,15 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,41-7,46 (2H, m a), 7,66 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ejemplo 24

[5-metoxi-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil(4-fluorofenil)carbamato

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1 y el Ejemplo 16, usando 3-metoxianilina, trifluoroacetato de etilo e isocianato de (4-fluorofenilo) como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,84 (3H, s), 4,75 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,01 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,08-7,15 (5H, m), 7,44 (2H, s a).

Ejemplo 25

[6-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil(4-fluorofenil)carbamato

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1 y el Ejemplo 16, usando 4-fluoroanilina, trifluoroacetato de etilo e isocianato de (4-fluorofenilo) como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,80 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,03 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,8, 4,9 Hz), 7,05-7,18 (2H, m a), 7,33-7,38 (1H, m), 7,44 (2H, s a), 7,59 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 9,85 (1H, s a).

Ejemplo 26

[6-fluoro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil(piridin-3-il)carbamato

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1 y el Ejemplo 16, usando 4-fluoroanilina, trifluoroacetato de etilo y piridin-3-isocianato como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,82 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,05 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 9,0, 4,6 Hz), 7,24-7,39 (2H, m), 7,60 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 7,85 (1H, s a), 8,21 (1H, dd, J = 4,6, 1,2 Hz), 8,57 (1H, s a), 10,03 (1H, s a).

Ejemplo 27

N-[[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida

1) Síntesis de 6-cloro-4-(hidroximetilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona

De acuerdo con Ejemplo 1, el compuesto objetivo se sintetizó a partir de un compuesto conocido (J. Org. Chem., 1998, 63, 8536), 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,93 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,23 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,52 (1H, s a)

2) Síntesis de 4-(azidometilo)-6-cloro-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona

Se disolvió 6-cloro-4-(hidroximetilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (4,0 g, 14,2 mmol) en cloroformo (30 ml) y THF (15 ml), y mientras la mezcla se agitaba a 0 °C, se le añadieron secuencialmente 2,6-dimetilpiridina (13,2 ml, 113 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (9,6 ml, 56,8 mmol). Después agitar la solución de reacción durante 3 horas en refrigeración con hielo, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico en refrigeración con hielo. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DMF (50 ml) y se le añadió azida sódica (1,53 g, 23,5 mmol). Después agitar la solución de reacción durante una noche a 80 °C, la temperatura de la solución se llevó a temperatura ambiente y se le añadió agua. La solución se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/2), mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (3,47 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,25 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,55 (1H, d, J = 14,1 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,73 (1H, d, J = 2,2 Hz), 11,03 (1H, s a).

3) Síntesis de clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina

A una solución mixta de THF (20 ml) y agua (10 ml) que contenía 4-(azidometilo)-6-cloro-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (2,59 g, 8,44 mmol), se añadió trimetilfosfito (2 ml, 16,9 mmol) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a 60 °C durante 5 horas. Después de dejar enfriar la solución de reacción, se le añadió agua y la solución resultante se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo, se añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico-dioxano (30 ml) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 24 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, el sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo y después se secó a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (2,31 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,57 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,27 (1H, d, J = 14,1 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,44 (2H, s), 11,10 (1H, s).

4) Síntesis de N-[[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida

Mientras se agitaba una solución de DMF (20 ml) que contenía clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina (2,0 g, 6,3 mmol), ácido 4-fluorobenzoico (972 mg, 6,94 mmol), clorhidrato de hidroxibenzotriazol (852 mg, 6,3 mmol) y trietilamina (2,1 ml, 15,8 mmol) a 0 °C, se le añadió poco a poco clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,45 g, 7,57 mmol). Después de agitar la solución de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas, se le añadió agua. Después, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/1), mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (2,1 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,87 (1H, dd, J = 14,4, 4,4 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 14,4, 7,6 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,25 (2H, t, J = 9,3 Hz), 7,43-7,50 (2H, m), 7,71-7,78 (2H, m), 8,81 (1H, dd, J = 7,6, 4,4 Hz), 10,19 (1H, s).

Síntesis de N-[[4S*]-6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida

Se sometió N-[[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida a resolución óptica mediante HPLC (Chiralpack AD-H, n-hexano:2-propanol = 4:1), y una fracción eluida en un momento posterior se concentró, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo.

Ejemplo 28

N-[[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-pirido[3,4-d][1,3]oxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando 3-amino-6-cloropiridina, trifluoroacetato de etilo y ácido 4-fluorobenzoico como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,07 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,23 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,36 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,64 (1H, s), 8,01 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 8,51 (1H, s), 8,65 (1H, s).

Ejemplo 29

N-[[2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando anilina, trifluoroacetato de etilo y ácido benzoico como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,82 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,62 (1H, d, J = 14,5 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,05 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,34-7,41 (4H, m), 7,46-7,50 (1H, m), 7,64 (2H, d, J = 7,8 Hz).

Ejemplo 30

N-[[2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]piridin-2-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando anilina, trifluoroacetato de etilo y ácido piridin-2-carboxílico como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,14 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,39 (1H, d, J = 14,5 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,08 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,36 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,55-7,58 (1H, m), 7,93-7,98 (2H, m), 8,56 (1H, d, J = 4,5 Hz).

Ejemplo 31

4-fluoro-N-[[2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando anilina, trifluoroacetato de etilo y ácido 4-fluorobenzoico como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,78 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,57 (1H, d, J = 14,7 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,01 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,20 (2H, t, J = 9,0 Hz), 7,32 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,67-7,71 (2H, m).

5

Ejemplo 32

N- {2-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]etil}-4-fluorobenzamida

10 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando 1-(2-amino-5-clorfenil)-2,2,2-trifluoroetanona, bromuro de alimagnesio y ácido 4-fluorobenzoico como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,29-2,40 (1H, m), 2,70-2,80 (1H, m), 3,31 (2H, dd, J = 13,2, 6,8 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,21-7,28 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,51-7,53 (1H, m), 7,72-7,79 (2H, m), 8,48 (1H, t, J = 5,6 Hz), 10,83 (1H, s).

15

N- {2-[(4R*)-6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]etil}-4-fluorobenzamida

Se sometió N-{2-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]etil}-4-fluorobenzamida a resolución óptica mediante HPLC (Chiralpack AD-H, n-hexano:2-propanol = 3:1), y una fracción eluida en un momento posterior se concentró, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo.

20

Ejemplo 33

N-{3-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]propil}-4-fluorobenzamida

25

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando 1-(2-amino-5-clorfenil)-2,2,2-trifluoroetanona, bromuro de 3-butenilmagnesio y ácido 4-fluorobenzoico como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,25-1,40 (1H, m), 1,47-1,64 (1H, m), 2,03-2,17 (1H, m), 2,54-2,64 (1H, m), 3,19-3,37 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,24-7,29 (2H, m), 7,48 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,60 (1H, s), 7,84-7,91 (2H, m), 8,51 (1H, t, J = 5,6 Hz), 10,85 (1H, s).

30

N- {3-[(4R*)6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]propil}-4-fluorobenzamida

Se sometió N-{3-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]propil}-4-fluorobenzamida a resolución óptica mediante HPLC (Chiralpack AD-H, n-hexano:2-propanol = 3:1), y una fracción eluida en un momento posterior se concentró, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo.

35

Ejemplo 34

N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-3-fluorobenzamida

40

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 3-fluorobenzoico como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,87 (1H, dd, J = 14,6, 4,4 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,32-7,39 (1H, m), 7,42-7,53 (6H, m), 8,88 (1H, dd, J = 7,8, 4,4 Hz), 10,87 (1H, s).

45

Ejemplo 35

N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-2-fluorobenzamida

50

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 2-fluorobenzoico como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,86 (1H, dd, J = 14,4, 4,4 Hz), 4,55 (1H, dd, J = 14,4, 7,6 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,16-7,23 (2H, m), 7,29 (1H, td, J = 7,4, 1,8 Hz), 7,42-7,50 (3H, m), 8,78 (1H, dd, J = 7,6, 4,4 Hz), 10,85 (1H, s).

55

Ejemplo 36

N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-4-metilbenzamida

60

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 4-metilbenzoico como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,30 (3H, s), 3,82 (1H, dd, J = 14,6, 4,4 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,40-7,48 (2H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,69 (1H, dd, J = 7,8, 4,4 Hz), 10,84 (1H, s).

65

Ejemplo 37

N-[[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-2-metilbenzamida

5 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 2-metilbenzoico como materiales de partida.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,01 (3H, s), 3,76 (1H, dd, J = 14,6, 4,4 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,04-7,06 (1H, m), 7,13-7,16 (2H, m), 7,23-7,29 (1H, m), 7,47-7,50 (2H, m), 8,75 (1H, dd, J = 7,8, 4,4 Hz), 10,85 (1H, s).

10

Ejemplo 38

N-[[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-3-metilbenzamida

15 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 3-metilbenzoico como materiales de partida.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,29 (3H, s), 3,83 (1H, dd, J = 14,6, 4,4 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,25-7,31 (2H, m), 7,41-7,49 (5H, m), 8,73 (1H, dd, J = 7,8, 4,4 Hz), 10,86 (1H, s).

Ejemplo 39

N-[[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]bifenil-4-carboxamida

25 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 4-fenilbenzoico como materiales de partida.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,87 (1H, dd, J = 14,6, 4,4 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,37-7,49 (5H, m), 7,64-7,79 (6H, m), 8,84 (1H, dd, J = 7,8, 4,4 Hz), 10,86 (1H, s).

Ejemplo 40

N-[[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]bifenil-2-carboxamida

30 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 2-fenilbenzoico como materiales de partida.
 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,70 (1H, dd, J = 14,4, 4,6 Hz), 4,37 (1H, dd, J = 14,4, 7,3 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,21-7,25 (2H, m), 7,27-7,36 (5H, m), 7,41-7,51 (3H, m), 8,65 (1H, dd, J = 7,3, 4,6 Hz), 10,83 (1H, s).

Ejemplo 41

N-[[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]isonicotinamida

40 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido isonicotínico como materiales de partida.
 45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,90 (1H, dd, J = 14,6, 4,4 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 14,6, 7,6 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,43-7,49 (2H, m), 7,53 (2H, dd, J = 4,4, 1,5 Hz), 8,66 (2H, dd, J = 4,4, 1,5 Hz), 9,08 (1H, dd, J = 7,6, 4,4 Hz), 10,87 (1H, s).

Ejemplo 42

N-[[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]nicotinamida

50 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido nicotínico como materiales de partida.
 55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,89 (1H, dd, J = 14,6, 4,4 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,41-7,52 (3H, m), 7,98 (1H, dt, J = 7,8, 2,0 Hz), 8,66 (1H, dd, J = 4,9, 2,0 Hz), 8,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,99 (1H, dd, J = 7,8, 4,4 Hz), 10,87 (1H, s).

Ejemplo 43

N-[[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]piridin-2-carboxamida

60 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido piridin-2-carboxílico como materiales de partida.
 65 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,16 (1H, dd, J = 14,6, 5,9 Hz), 4,42 (1H, dd, J = 14,6, 7,3 Hz), 6,91 (1H, d, J =

8,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,57-7,62 (1H, m), 7,63-7,65 (1H, m a), 7,94-8,02 (2H, m), 8,57-8,62 (1H, m), 8,73 (1H, t, J = 6,6 Hz), 10,88 (1H, s).

Ejemplo 44

5

N-[[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-metoxibenzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina clorhidrato de y 4-metoxibenzoico ácido como

10

materiales de partida.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,76 (3H, s), 3,81 (1H, dd, J = 14,4, 4,4 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 14,4, 7,8 Hz), 6,88-6,95 (3H, m), 7,41-7,45 (2H, m), 7,64-7,68 (2H, m), 8,61 (1H, dd, J = 7,8, 4,4 Hz), 10,84 (1H, s).

Ejemplo 45

15

N- [[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-(trifluorometilo)benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 4-trifluorometilbenzoico como materiales de

20

partida.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,89 (1H, dd, J = 14,6, 4,4 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,48 (1H, s), 7,78-7,84 (4H, m), 9,03 (1H, dd, J = 7,8, 4,4 Hz), 10,86 (1H, s).

Ejemplo 46

25

N- [[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-(metanosulfonilo)benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 4-(metanosulfonilo)benzoico como

30

materiales de partida.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,22 (3H, s), 3,89 (1H, dd, J = 14,6, 4,0 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,48 (1H, s), 7,86 (2H, dd, J = 6,8, 2,0 Hz), 7,96 (2H, dd, J = 6,8, 2,0 Hz), 9,06 (1H, dd, J = 7,6, 4,0 Hz), 10,87 (1H, s).

Ejemplo 47

35

N- [[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-6-fluoronicotinamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 6-fluoronicotínico como materiales de

40

partida.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,90 (1H, dd, J = 14,6, 4,1 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 14,6, 7,6 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,43-7,49 (2H, m), 8,20 (1H, td, J = 8,2, 2,9 Hz), 8,48 (1H, d, J = 2,9 Hz), 9,00 (1H, dd, J = 7,6, 4,1 Hz), 10,88 (1H, s).

45

Ejemplo 48

N- [[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-6-metilnicotinamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 6-metilnicotínico como materiales de

50

partida.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,46 (3H, s), 3,86 (1H, dd, J = 14,6, 3,9 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,43-7,45 (2H, m), 7,89 (1H, dd, J = 8,0, 2,2 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,90 (1H, dd, J = 7,8, 3,9 Hz), 10,86 (1H, s).

55

Ejemplo 49

N- [[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-6-(trifluorometilo)nicotinamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 6-(trifluorometilo)nicotínico como materiales de

60

partida.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,93 (1H, dd, J = 14,6, 3,7 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 14,6, 7,3 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,48 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 8,89 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,17-9,23 (1H, m a), 10,20 (1H, s a).

65

Ejemplo 50

N- [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida

5 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico como materiales de partida.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,21 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,95 (1H, dd, J = 14,6, 5,4 Hz), 4,37 (1H, dd, J = 14,6, 7,3 Hz), 6,39 (1H, d, J = 1,0 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,54 (1H, s), 8,02 (1H, dd, J = 7,3, 5,4 Hz), 10,84 (1H, s).

Ejemplo 51

15 N-[[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]isoxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido isoxazol-4-carboxílico como materiales de partida.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,95 (1H, dd, J = 14,6, 4,9 Hz), 4,48 (1H, dd, J = 14,6, 7,3 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,08 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,50 (1H, s a), 8,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,28-9,34 (1H, m), 10,88 (1H, s).

Ejemplo 52

25 N-[[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 2-metoxibenzoico como materiales de partida.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,66 (3H, s), 4,04 (1H, dd, J = 14,4, 5,6 Hz), 4,47 (1H, dd, J = 14,4, 6,6 Hz), 6,92-7,00 (2H, m), 7,05 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,40-7,45 (1H, m), 7,48-7,53 (2H, m), 7,62 (1H, s), 8,34 (1H, dd, J = 6,6, 5,6 Hz), 10,89 (1H, s).

Ejemplo 53

35 N-[[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-isopropilbenzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 4-isopropilbenzoico como materiales de partida.

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,16 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,84-2,93 (1H, m), 3,82 (1H, dd, J = 14,6, 4,4 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,41-7,48 (2H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,69 (1H, dd, J = 7,8, 4,4 Hz), 10,84 (1H, s).

Ejemplo 54

45 N- [[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-6-oxo-1,6-dihidro-2-piridinacarboxamida

50 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,10 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,49 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,72-6,79 (1H, m a), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,61 (1H, s), 7,66-7,75 (2H, m a).

Ejemplo 55

55 N- [[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

60 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico como materiales de partida.

65 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,85 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,39 (1H, dd, J = 14,6, 6,6 Hz), 6,61 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,56 (1H, s a), 7,74 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,15 (1H, t, J = 6,6 Hz), 10,86 (1H, s a).

Ejemplo 56

N-{{[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-1H-pirazol-3-carboxamida

5 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 1H-pirazol-3-carboxílico como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,98 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,41 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,65 (1H, s a), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,58 (1H, s a), 7,76 (1H, s a).

10

Ejemplo 57

N-{{[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-1H-pirazol-4-carboxamida

15 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 1H-pirazol-4-carboxílico como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,76 (1H, dd, J = 14,6, 4,4 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 14,6, 8,0 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,42-7,46 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,84 (1H, s a), 8,17 (1H, s a), 8,35 (1H, dd, J = 8,0, 4,4 Hz), 10,87 (1H, s).

20

Ejemplo 58

N-{{[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}piridazin-3-carboxamida

25 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido piridazin-3-carboxílico como materiales de partida.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,19 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,44 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,62 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J = 8,3, 5,1 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 8,32 (1H, s a), 9,40 (1H, dd, J = 5,1, 1,7 Hz).

Ejemplo 59

35 N-{{[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}pirimidin-2-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido pirimidin-2-carboxílico como materiales de partida.

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,12 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,45 (1H, d, J = 14,1 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,63 (1H, s), 7,67 (1H, t, J = 4,9 Hz), 8,93 (2H, d, J = 4,9 Hz).

Ejemplo 60

45 N- {{[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}pirimidin-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido pirimidin-4-carboxílico como materiales de partida.

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,16 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,41 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,62 (1H, s), 7,97 (1H, dd, J = 5,4, 1,5 Hz), 9,05 (1H, d, J = 5,4 Hz), 9,30 (1H, d, J = 1,5 Hz).

Ejemplo 61

55 N- {{[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}pirimidin-5-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido pirimidin-5-carboxílico como materiales de partida.

60 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,58 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,44-7,52 (2H, m), 8,95 (2H, s), 9,29 (1H, s a), 9,29 (1H, s).

Ejemplo 62

65 N-{{[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-1,3-oxazol-5-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 1,3-oxazol-5-carboxílico como materiales de partida.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,90 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,49 (1H, dd, J = 14,1, 6,3 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,50 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 1,0 Hz), 8,53 (1H, s), 8,93-8,99 (1H, m a).

Ejemplo 63

10 N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-1,3-oxazol-2-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 1,3-oxazol-2-carboxílico como materiales de partida.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,02 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,38 (1H, dd, J = 14,4, 5,6 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,43 (1H, s a), 7,47 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,54 (1H, s a), 8,31 (1H, s a), 9,16 (1H, s a).

Ejemplo 64

20 N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-1,3-oxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 1,3-oxazol-4-carboxílico como materiales de partida.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,00 (1H, dd, J = 14,6, 3,4 Hz), 4,39 (1H, dd, J = 14,6, 5,9 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,56 (1H, s), 8,35-8,38 (1H, m), 8,48 (1H, s), 8,67 (1H, t, J = 1,0 Hz).

Ejemplo 65

30 N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}isoxazol-5-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido isoxazol-5-carboxílico como materiales de partida.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,48 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,09 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,51 (1H, s a), 8,71 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,31 (1H, s a).

Ejemplo 66

40 N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-2-metilpropionamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 2-metilpropiónico como materiales de partida.

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,64 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,88 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,24-2,32 (1H, m), 3,53 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,44 (1H, dd, J = 14,6, 6,3 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,27 (1H, s a), 7,46 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 8,18-8,23 (1H, m).

Ejemplo 67

50 N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}ciclopropano carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido ciclopropanocarboxílico como materiales de partida.

55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,46-0,72 (4H, m), 1,50-1,56 (1H, m), 3,66 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,43 (1H, dd, J = 14,6, 5,9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 8,44-8,49 (1H, m).

Ejemplo 68

60 N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-2,2-dimetilpropionamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 2,2-dimetilpropiónico como materiales de partida.

65 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,88 (9H, s), 3,52 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,46 (1H, dd, J = 14,6, 7,3 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (1H, s a), 7,45 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,83 (1H, m).

Ejemplo 69

N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-2-etilbutanamida

5 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 2-etilbutanocarboxílico como materiales de partida.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,37 (3H, t, J = 7,6 Hz), 0,71 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,09-1,44 (4H, m), 1,89-1,99 (1H, m), 3,55 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,52 (1H, dd, J = 14,6, 6,3 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (1H, s a), 7,45 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 8,21-8,27 (1H, m).

Ejemplo 70

15 N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-2-fenilacetamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y cloruro fenilacetilo como materiales de partida.

20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,38 (2H, m), 3,64 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,57 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,81 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,95-6,97 (2H, m), 7,11-7,17 (3H, m), 7,28-7,36 (2H, m).

Ejemplo 71

N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-2-(4-fluorofenilo)acetamida

25 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido (4-fluorofenilo)acético como materiales de partida.

30 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,22-3,42 (2H, m), 3,63 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,57 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,78-6,91 (3H, m), 6,98 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,27-7,35 (2H, m).

Ejemplo 72

N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}isoxazol-3-carboxamida

35 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido isoxazol-3-carboxílico como materiales de partida.

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,99 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,44 (1H, dd, J = 14,6, 6,1 Hz), 6,84-6,86 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,51 (1H, s a), 9,06 (1H, d, J = 1,5 Hz), 9,08-9,14 (1H, m).

Ejemplo 73

N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-1,3-tiazol-4-carboxamida

45 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 1,3-tiazol-4-carboxílico como materiales de partida.

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,08 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,40 (1H, dd, J = 14,4, 5,6 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,60 (1H, s), 8,37 (1H, dd, J = 2,0, 1,0 Hz), 8,40-8,47 (1H, m a), 9,14 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ejemplo 74

55 N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-5-etilisoxazol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 5-etilisoxazol-3-carboxílico como materiales de partida.

60 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,20 (3H, t, J = 7,8 Hz), 2,77 (2H, c, J = 7,8 Hz), 3,96 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,42 (1H, dd, J = 14,6, 5,6 Hz), 6,53 (1H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,50 (1H, s a), 8,98-9,03 (1H, m).

Ejemplo 75

65 N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico como materiales de partida.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,66 (3H, s), 4,06 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,39 (1H, dd, J = 14,4, 5,6 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,59 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,30-8,35 (1H, m).

Ejemplo 76

10 N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-1,3-tiazol-2-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 1,3-tiazol-2-carboxílico como materiales de partida.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,09 (1H, dd, J = 14,8, 3,5 Hz), 4,38 (1H, dd, J = 14,8, 5,8 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 7,57 (1H, s a), 7,98 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,05 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,96-9,01 (1H, m).

Ejemplo 77

20 N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-1,3-tiazol-5-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 1,3-tiazol-5-carboxílico como materiales de partida.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,89 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,54 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,44-7,51 (2H, m), 8,42 (1H, s), 9,02-9,08 (1H, m), 9,21 (1H, s).

Ejemplo 78

30 N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 1,2,5-tiadiazol-3-carboxílico como materiales de partida.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,06 (1H, d, J = 15,5 Hz), 4,45 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,58 (1H, s), 9,11 (1H, s a), 9,16 (1H, s).

Ejemplo 79

40 N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico como materiales de partida.

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,55 (3H, s), 4,04 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,41 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,55 (1H, s a), 9,61 (1H, s a).

Ejemplo 80

50 N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico como materiales de partida.

55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,99 (1H, dd, J = 14,6, 5,9 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 14,6, 6,8 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 8,8, 4,9 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,54 (1H, s), 8,35 (1H, s a), 10,85 (1H, s).

Ejemplo 81

60 N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico como materiales de partida.

65 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,29 (3H, s), 3,99 (1H, dd, J = 14,6, 4,9 Hz), 4,51 (1H, dd, J = 14,6, 6,8 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,52 (1H, s), 9,49-9,55 (1H, m), 10,89 (1H, s).

Ejemplo 82

N-[[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-5-ciclopropilisoxazol-3-carboxamida

5 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 5-ciclopropilisoxazol-3-carboxílico como materiales de partida.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,85-0,91 (2H, m), 1,03-1,08 (2H, m), 2,10-2,19 (1H, m), 3,94 (1H, dd, J = 14,6, 4,9 Hz), 4,40 (1H, dd, J = 14,6, 6,8 Hz), 6,44 (1H, s), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,49 (1H, s), 8,95 (1H, dd, J = 6,8, 4,9 Hz).

Ejemplo 83

15 N-[[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-5-fenilisoxazol-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y ácido 5-fenilisoxazol-3-carboxílico como materiales de partida.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,00 (1H, dd, J = 14,6, 5,4 Hz), 4,46 (1H, dd, J = 14,6, 7,3 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,33 (1H, s), 7,47 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,50-7,55 (4H, m), 7,87-7,91 (2H, m), 9,13 (1H, dd, J = 7,3, 5,4 Hz).

Ejemplo 84

25 3-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]-N-(4-fluorofenilo)propanamida

1) Síntesis de 6-cloro-4-(3-hidroxipropilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona

30 De acuerdo con Ejemplo 1, el compuesto objetivo se sintetizó usando un compuesto conocido (J. Org. Chem., 1998, 63, 8536) 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol y bromuro de 3-butenilmagnesio como materiales de partida. Este compuesto también puede sintetizarse mediante el método que se muestra en el Ejemplo de referencia 3.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,17-1,28 (2H, m), 1,38-1,50 (2H, m), 3,40-3,43 (2H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,84 (1H, s)

35 2) Síntesis de ácido 3-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]propanoico

40 Mientras se agitaba una solución de 6-cloro-4-(3-hidroxipropilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (1,0 g, 3,23 mmol) en acetona (20 ml), se le añadió gota a gota reactivo de Jones (ácido crómico 8 N, solución de H₂SO₄-H₂O, 2 ml) a temperatura ambiente. Después se le añadió agua (20 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, a la solución de reacción se añadió 2-propanol y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de diluir la solución de reacción con acetato de etilo, se le añadió una solución acuosa 8 N de hidróxido sódico y la capa acuosa se separó. Después de acidificar la capa acuosa mediante la adición de ácido clorhídrico 8 N a la misma, la solución se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (726 mg, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,07-2,15 (1H, m), 2,22-2,40 (2H, m), 2,75-2,82 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,64 (1H, s), 10,87 (1H, s)

50 3) Síntesis de 3-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]-N-(4-fluorofenilo)propanamida

55 Se disolvieron ácido 3-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]propanoico (50 mg, 0,15 mmol) y 4-fluoroanilina (21 mg, 0,18 mmol) en DMF (1 ml), y después se le añadieron secuencialmente piridina (31 µl, 0,39 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (35 mg, 0,18 mmol). Después de agitar la solución de reacción durante una noche a temperatura ambiente, se le añadió agua. Después, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/1), mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (33,1 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanco.

60 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,19-2,53 (3H, m), 2,75-2,87 (1H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,08-7,12 (2H, m), 7,45-7,55 (3H, m), 7,61-7,65 (1H, m), 9,94 (1H, s), 10,87 (1H, s).

Ejemplo 85

2-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]-N-(4-fluorofenilo)acetamida

- 5 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 84, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona, bromuro de alilmagnesio y 4-fluoroanilina como materiales de partida.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,25 (1H, d, J = 16,1 Hz), 3,85 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,10 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,42-7,48 (3H, m), 7,67 (1H, s a), 10,25 (1H, s a), 10,78 (1H, s a).

10 **Ejemplo 86**

3-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]-N-piridin-4-ilpropanamida

- 15 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 84, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona, bromuro de 3-butenilmagnesio y 4-aminopiridina como materiales de partida.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,27-2,38 (1H, m), 2,41-2,55 (2H, m), 2,80-2,87 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,45-7,52 (3H, m), 7,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,39 (2H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 10,28 (1H, s).

20 **Ejemplo 87**

3-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]-N-piridin-3-ilpropanamida

- 25 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 84, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona, bromuro de 3-butenilmagnesio y 3-aminopiridina como materiales de partida.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,37-2,26 (1H, m), 2,54-2,39 (2H, m), 2,89-2,79 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,94-7,99 (1H, m), 8,23 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,12 (1H, s).

30 **Ejemplo 88**

3-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]-N-(piridin-2-ilo)propanamida

- 35 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 84, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona, bromuro de 3-butenilmagnesio y 2-aminopiridina como materiales de partida.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,33-2,56 (3H, m), 2,75-2,92 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,05-7,09 (1H, m), 7,48 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,73-7,77 (1H, m), 8,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,24-8,29 (1H, m), 10,43 (1H, s).

40 **Ejemplo 89**

3-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]-N-(2-metoxifenilo)propanamida

- 45 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 84, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona, bromuro de 3-butenilmagnesio y 2-metoxianilina como materiales de partida.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,31-2,57 (3H, m), 2,73-2,88 (1H, m), 6,85-6,90 (1H, m), 6,94-7,09 (3H, m), 7,49 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,62 (1H, s), 7,86-7,93 (1H, m), 9,18 (1H, s).

50 **Ejemplo 90**

3-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]-N-isoxazol-3-ilpropanamida

- 55 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 84, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona, bromuro de 3-butenilmagnesio y 3-aminoisoxazol como materiales de partida.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,33-2,54 (3H, m), 2,78-2,88 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,76 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,97 (1H, s).

60 **Ejemplo 91**

3-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]-N-(6-metoxipiridin-3-ilo)propanamida

- 65 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 84, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona, bromuro de 3-butenilmagnesio y 3-amino-6-metoxipiridina como materiales de partida.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,19-2,53 (3H, m), 2,77-2,88 (1H, m), 3,80 (3H, s), 6,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,79-7,83 (1H, m), 8,27 (1H, t, J = 2,2 Hz), 9,92 (1H, s).

Ejemplo 92

3-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]-N-(6-fluoropiridin-3-ilo)propanamida

- 5 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 84, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol, bromuro de 3-butenilmagnesio y 3-amino-6-fluoropiridina como materiales de partida.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 2,26-2,36 (1H, m), 2,38-2,55 (2H, m), 2,80-2,88 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,8, 3,4 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,04-8,10 (1H, m), 8,32 (1H, s), 10,21 (1H, s).

10

Ejemplo 93

3-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]-N-(6-metilpiridin-3-ilo)propanamida

- 15 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 84, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol, bromuro de 3-butenilmagnesio y 3-amino-6-metilpiridina como materiales de partida.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,24-2,34 (1H, m), 2,35-2,48 (5H, m), 2,78-2,89 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,82-7,86 (1H, m), 8,51 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,01 (1H, s).

20

Ejemplo 94

3-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]-N-(3-metoxifenilo)propanamida

- 25 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 84, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol, bromuro de 3-butenilmagnesio y 3-metoxianilina como materiales de partida.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,22-2,30 (1H, m), 2,33-2,53 (2H, m), 2,78-2,86 (1H, m), 3,70 (3H, s), 6,58-6,63 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,00-7,05 (1H, m), 7,17 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,24-7,25 (1H, m), 7,49 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,89 (1H, s).

30

Ejemplo 95

3-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]-N-(3-fluorofenilo)propanamida

- 35 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 84, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol, bromuro de 3-butenilmagnesio y 3-fluoroanilina como materiales de partida.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,24-2,34 (1H, m), 2,37-2,53 (2H, m), 2,78-2,88 (1H, m), 6,82-6,87 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,17-7,21 (1H, m), 7,28-7,33 (1H, m), 7,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,53 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 2,2 Hz), 10,11 (1H, s).

40

Ejemplo 96

3-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]-N-(2-fluorofenilo)propanamida

- 45 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 84, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol, bromuro de 3-butenilmagnesio y 2-fluoroanilina como materiales de partida.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,36-2,56 (3H, m), 2,78-2,89 (1H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,10-7,16 (2H, m), 7,17-7,25 (1H, m), 7,49 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,63 (1H, s), 7,83-7,92 (1H, m), 9,72 (1H, s).

50

Ejemplo 97

3-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]-N-[4-(metanosulfonilo)fenil]propanamida

- 55 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 84, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol, bromuro de 3-butenilmagnesio y 4-(metanosulfonilo)anilina como materiales de partida.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,28-2,36 (1H, m), 2,39-2,55 (2H, m), 2,80-2,90 (1H, m), 3,17 (3H, s), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,56-7,59 (2H, m), 7,63 (1H, d, 2,4 Hz), 7,76-7,79 (1H, m), 8,17 (1H, s a), 10,30 (1H, s).

60

Ejemplo 98

3-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-ilo)propanamida

- 65 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 84, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol, bromuro de 3-butenilmagnesio y 3-amino-5-metil-1H-pirazol como materiales de partida.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,16 (3H, s), 2,20-2,46 (3H, m), 2,73-2,84 (1H, m), 6,23 (1H, s), 6,97 (1H, d, J =

8,8 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,62 (1H, s), 10,20 (1H, s a).

Ejemplo 99

5 N-[[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobencenosulfonamida

Mientras se agitaba una solución de clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina (60 mg, 0,19 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente, se le añadieron secuencialmente trietilamina (66 µl, 0,47 mmol) y cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (44 mg, 0,23 mmol). Después de agitar la solución de reacción durante una noche a temperatura ambiente, se le añadió agua. Después, la solución resultante se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/ hexano = 1/1), mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (58 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,49 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,98-4,09 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (2H, m), 7,45-7,51 (2H, m), 7,77-7,81 (2H, m), 8,30 (1H, s a).

Ejemplo 100

20 N-{2-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]etil}-4-fluorobencenosulfonamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1 y el Ejemplo 99, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol, bromuro de alimagnesio y cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo como materiales de partida.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,19-2,30 (1H, m), 2,59-2,70 (2H, m), 2,74-2,83 (1H, m), 6,93 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,35-7,44 (2H, m), 7,50-7,46 (2H, m), 7,74-7,83 (3H, m), 10,83 (1H, s).

Ejemplo 101

30 N- [[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo como materiales de partida.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,37 (3H, s), 3,40 (1H, dd, J = 14,4, 5,9 Hz), 3,96 (1H, dd, J = 14,4, 7,3 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 7,3, 5,9 Hz), 10,79 (1H, s).

Ejemplo 102

40 N- [[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-metoxibencenosulfonamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo como materiales de partida.

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,38 (1H, dd, J = 14,0, 5,8 Hz), 3,83 (3H, s), 3,94 (1H, dd, J = 14,0, 7,6 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,05 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,68 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 7,6, 5,8 Hz), 10,80 (1H, s).

Ejemplo 103

50 N- [[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-cianobencenosulfonamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y cloruro de 4-cianobencenosulfonilo como materiales de partida.

55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,59 (1H, dd, J = 14,6, 6,3 Hz), 4,14 (1H, dd, J = 14,6, 6,3 Hz), 6,91-6,83 (1H, m), 7,43-7,48 (2H, m), 7,84 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,58 (1H, t, J = 6,3 Hz), 10,75 (1H, s).

Ejemplo 104

60 N-[[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]naftaleno-2-sulfonamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y cloruro de naftaleno-2-sulfonilo como materiales de

partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,84 (1H, dd, J = 14,3, 6,1 Hz), 4,39 (1H, dd, J = 14,3, 7,2 Hz), 7,22-7,14 (1H, m), 7,72-7,83 (2H, m), 7,96-8,12 (3H, m), 8,33-8,47 (3H, m), 8,66 (1H, dd, J = 7,2, 6,1 Hz), 8,71-8,75 (1H, m), 11,09 (1H, s).

5

Ejemplo 105

4-cloro-N-([6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil)benzenosulfonamida

10 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,50 (1H, dd, J = 14,3, 5,9 Hz), 4,05 (1H, dd, J = 14,3, 5,9 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,43-7,50 (2H, m), 7,60 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,34 (1H, t, J = 5,9 Hz), 10,80 (1H, s).

15

Ejemplo 106

N-([6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil)piridin-3-sulfonamida

20 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y cloruro de piridin-3-sulfonilo como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,57 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,12 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,51 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J = 8,8, 4,9 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,78 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,88 (1H, d, J = 2,2 Hz), 10,81 (1H, s a).

25

Ejemplo 107

N-([6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil)piridin-2-sulfonamida

30

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y piridin-2-sulfonilo cloruro como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,76 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,18 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,44-7,49 (2H, m), 7,63 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,04 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,66 (1H, d, J = 3,9 Hz).

35

Ejemplo 108

N-([6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida

40

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,57 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,69 (3H, s), 3,96 (1H, d, J = 14,1 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,37 (1H, s), 7,48 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,70 (1H, s a), 7,75 (1H, d, J = 1,0 Hz).

45

Ejemplo 109

N-([6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil)-3-fluorobencenosulfonamida

50

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,53 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,08 (1H, d, J = 14,1 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,43-7,53 (4H, m), 7,54-7,63 (2H, m), 10,74-10,83 (1H, m a).

55

Ejemplo 110

N-([6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil)-2-fluorobencenosulfonamida

60

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,69 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,08-4,19 (1H, m a), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,27-7,35 (2H, m), 7,42-7,47 (2H, m), 7,60-7,72 (2H, m), 10,71 (1H, s a).

65

Ejemplo 111

N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-3,4-difluorobencenosulfonamida

5 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y cloruro de 3,4-difluorobencenosulfonilo como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,56 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,04-4,14 (1H, m a), 6,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,46-7,48 (2H, m), 7,57-7,61 (2H, m), 7,67-7,75 (1H, m), 10,79 (1H, s a).

10

Ejemplo 112

N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-3,5-difluorobencenosulfonamida

15 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y cloruro de 3,5-difluorobencenosulfonilo como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,62 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,14 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,33-7,40 (2H, m), 7,43-7,61 (3H, m), 10,80 (1H, s a).

20

Ejemplo 113

N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}bencenosulfonamida

25 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y cloruro de bencenosulfonilo como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,44 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,00 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,90 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,45-7,49 (2H, m), 7,51-7,56 (2H, m), 7,58-7,64 (1H, m), 7,78-7,79 (2H, m).

30

Ejemplo 114

N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-3-metilbencenosulfonamida

35 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y cloruro de 3-metilbencenosulfonilo como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,35 (3H, s), 3,46 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,00 (1H, d, J = 14,1 Hz), 6,88 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,38-7,42 (2H, m), 7,43-7,48 (2H, m), 7,49-7,53 (2H, m).

40

Ejemplo 115

N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-3-cianobencenosulfonamida

45 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y cloruro de 3-cianobencenosulfonilo como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,60 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,13 (1H, d, J = 14,1 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,42-7,50 (2H, m), 7,72 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,02-8,11 (2H, m), 8,50 (1H, s a), 10,76 (1H, s).

50

Ejemplo 116

N- {[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-3-metoxibencenosulfonamida

55 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,45 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,78 (3H, s), 4,01 (1H, d, J = 14,1 Hz), 6,88 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 7,8, 2,0 Hz), 7,23 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,29 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,40-7,49 (3H, m), 8,26 (1H, s a), 10,76 (1H, s a).

60

Ejemplo 117

N- {2-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]etil}bencenosulfonamida

65

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol, bromuro de alilmagnesio y cloruro de bencenosulfonilo como materiales de partida.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,21-2,28 (1H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 2,73-2,84 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,44-7,50 (2H, m), 7,53-7,59 (2H, m), 7,60-7,65 (1H, m), 7,70-7,80 (3H, m).

5

Ejemplo 118

N-{3-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]propil} bencenosulfonamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol, bromuro de 3-butenilmagnesio y cloruro de bencenosulfonilo como materiales de partida.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,07-1,20 (1H, m), 1,28-1,40 (1H, m), 1,93-2,03 (1H, m), 2,38-2,47 (1H, m), 2,75-2,85 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,51-7,65 (5H, m), 7,70-7,76 (2H, m).

Ejemplo 119

N-{3-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]propil}piridin-2-sulfonamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol, bromuro de 3-butenilmagnesio y cloruro de piridin-2-sulfonilo como materiales de partida.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,11-1,23 (1H, m), 1,30-1,43 (1H, m), 1,95-2,03 (1H, m), 2,39-2,47 (1H, m), 2,93-3,02 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,52 (1H, s), 7,60-7,64 (1H, m), 7,88 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,04 (1H, td, J = 7,8, 2,0 Hz), 8,64-8,67 (1H, m)

Síntesis de N-{3-[(4R*)-6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]propil}piridin-2-sulfonamida

Se sometió N-{3-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]propil}piridin-2-sulfonamida a resolución óptica mediante HPLC (Chiralpack AD-H, n-hexano:2-propanol = 3:2), y una fracción eluida en un momento posterior se concentró, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo.

Ejemplo 120

N-{2-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]etil}piridin-2-sulfonamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol, bromuro de alilmagnesio y cloruro de piridin-2-sulfonilo como materiales de partida.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,24-2,32 (1H, m), 2,61-2,71 (1H, m), 2,82-2,92 (1H, m), 2,95-3,07 (1H, m), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,46-7,50 (2H, m), 7,63-7,66 (1H, m), 7,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,95 (1H, s a), 8,05 (1H, td, J = 7,8, 2,0 Hz), 8,68-8,70 (1H, m)

N-{2-[(4R*)-6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]etil}piridin-2-sulfonamida

Se sometió N-{2-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]etil}piridin-2-sulfonamida a resolución óptica mediante HPLC (Chiralpack AD-H, hexano:2-propanol = 3:1) y una fracción eluida en un momento posterior se concentró, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo.

Ejemplo 121

2-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]-N-piridin-2-iletanosulfonamida

1) Síntesis de 6-cloro-4-(2-hidroxietilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona

De acuerdo con Ejemplo 1, el compuesto objetivo se sintetizó usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol y bromuro de alilmagnesio como materiales de partida.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,23 (1H, ddd, J = 14,1,8,3, 5,9 Hz), 2,68 (1H, ddd, J = 14,1,8,3, 5,9 Hz), 3,36-3,43 (1H, m), 3,43-3,51 (1H, m), 4,65 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,80 (1H, s)

2) Síntesis de S-(2-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]etilo)etanotioato

A una solución de 6-cloro-4-(2-hidroxietilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (500 mg, 1,69 mmol) en acetato de etilo (10 ml), se añadieron trietilamina (236 µl, 1,69 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (132 µl, 1,69 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. Después, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico, la mezcla resultante se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina y se secó sobre sulfato sódico. Después de concentración,

el residuo resultante se usó para la reacción posterior como tal. A una solución en DMF que contenía el compuesto mesilado obtenido y carbonato de cesio (606 mg, 1,86 mmol), se añadió ácido tioacético (144 µl, 2,03 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó durante una noche a 80 °C. La reacción se detuvo mediante la adición de agua a la misma y se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica extraída se lavó con una solución salina y se secó sobre sulfato sódico. Después de concentración, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 2/1), mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (230 mg, 39 %) en forma de un sólido de color pardo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,21-2,30 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,60-2,70 (1H, m), 2,86-2,70 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,3 Hz), 10,86 (1H, s)

3) Síntesis de 2-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]-N-piridin-2-iletanosulfonamida

A una solución de S-(2-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]etilo)etanotioato (100 mg, 0,283 mmol) en ácido acético (2 ml), se añadió una solución al 35 % de peróxido de hidrógeno (245 µl, 2,80 mmol) y la mezcla se calentó durante 1 hora a 70 °C. Después, se le añadió Pd al 10 %/C (100 mg) y la mezcla se agitó durante 1 hora para inactivar el peróxido de hidrógeno en exceso, seguido de filtración con Celite. Después, el filtrado se concentró, mediante lo cual se obtuvieron 102 mg del compuesto objetivo. Posteriormente, al ácido sulfónico obtenido, se añadió cloruro de tionilo (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el cloruro de sulfonilo resultante se usó para la reacción posterior como tal. A una solución en THF que contenía 2-aminopiridina en exceso y trietilamina, se añadió gota a gota una solución mixta de THF-cloroformo que contenía cloruro de sulfonilo y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, se añadió agua a la mezcla. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución salina y se secó sobre sulfato sódico y después se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (6,6 mg, 9 %) en forma de un sólido de color pardo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,44-2,57 (3H, m), 2,84-2,96 (1H, m), 6,91-7,09 (3H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,7, 2,2 Hz), 7,71-7,77 (1H, m), 8,00-8,16 (1H, m), 10,88 (1H, s).

Ejemplo 122

2-[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]-N-(4-fluorofenilo)etanosulfonamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 121, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona, bromuro de alimagnesio y 4-fluoroanilina como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,42-2,57 (1H, m), 2,78-2,95 (2H, m), 3,08-3,20 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,11-7,27 (4H, m), 7,43 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 9,92 (1H, s), 10,86 (1H, s).

Ejemplo 123

Síntesis de N-[[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-N'-(4-fluorofenilo)urea

A una solución agitada de clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina (60 mg, 0,20 mmol) en THF (1 ml), se añadieron secuencialmente trietilamina (66 µl, 0,47 mmol) e isocianato de 4-fluorofenilo (32 mg, 0,24 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/1), mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (24 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,88 (1H, dd, J = 14,6, 5,9 Hz), 4,26 (1H, dd, J = 14,6, 6,8 Hz), 6,44 (1H, t, J = 6,3 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,04 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,27-7,35 (2H, m), 7,49 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,47 (1H, s), 10,92 (1H, s)

N-[[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-N'-(4-fluorofenilo)urea

Se sometió N-[[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-N'-(4-fluorofenilo)urea a resolución óptica mediante HPLC (Chiralpack AD-H, n-hexano:2-propanol =3:1), y una fracción eluida en un momento posterior se concentró, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo.

Ejemplo 124

N-[[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-N'-piridin-4-ilurea

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 123, usando clorhidrato de [6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metilamina y piridin-3-isocianato como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,91 (1H, dd, J = 14,6, 4,4 Hz), 4,28 (1H, dd, J = 14,6, 4,4 Hz), 6,62 (1H, t, J = 6,1 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,60 (1H, s), 7,77-

7,84 (1H, m), 8,11 (1H, dd, J = 4,9, 2,4 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,63 (1H, s), 10,93 (1H, s a).

Ejemplo 125

5 4-fluoro-N-([2-oxo-6-(1H-pirazol-5-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil) benzamida

1) Síntesis de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2,2- trifluoroetanolona

10 A una solución en agitación de diisopropilamina (56,4 g, 0,55 mol) en THF (500 ml) a -40 °C, se añadió gota a gota n-butil litio (200 ml, solución 2,66 M en hexano). La mezcla se agitó a -40 °C durante 1 hora y después se enfrió a -78 °C. Después, se añadió lentamente gota a gota una solución de 4-fluorobromobenceno (87,5 g, 0,50 mol) en THF (100 ml) a la misma, de manera que la temperatura interna de la solución de reacción no excedió -70 °C. Después agitar la solución de reacción a -78 °C durante 1 hora, se le añadió una solución de trifluoroacetato de etilo (65,4 ml, 0,55 mol) en THF (100 ml) a la misma temperatura. Después elevarse la temperatura de la solución de reacción a 0 °C durante 1 hora con agitación, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la misma y la solución se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/ hexano = 1/4), y la sustancia oleosa de color amarillo resultante se purificó de nuevo por destilación a presión reducida (0,133 hPa (1 mmHg), 53 °C), mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (83,8 g, 61,8 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,15 (1H, dd, J = 10,2, 8,8 Hz), 7,78 (1H, ddd, J = 8,8, 4,4, 2,4 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 6,3, 2,4 Hz)

25 2) Síntesis de 1-(5-bromo-2-[(4-metoxibencil)amino] fenil)-2,2,2-trifluoroetanolona

30 Se suspendieron 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanolona (76,2 g, 0,281 mol), carbonato potásico (46,6 g, 0,337 mol) y 4-metoxibencilamina (73,4 ml, 0,56 mmol) en tolueno (300 ml). La solución de reacción se calentó y se agitó a reflujo durante una noche y después se enfrió a 0 °C. Después de esto, se añadieron secuencialmente agua (300 ml) y monohidrato de ácido cítrico (118 g, 0,56 mol) a la solución de reacción a 0 °C. Después agitar la solución de reacción a 0 °C durante 30 minutos, el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se suspendió en un disolvente mixto de hexano (500 ml) y acetato de etilo (10 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se recogió por filtración, se lavó con hexano y después se secó, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (75,6 g, 69,3 %) en forma de un sólido de color naranja. El licor madre restante se concentró y el residuo se lavó con hexano y una pequeña cantidad de acetato de etilo, y además, se obtuvo el compuesto objetivo (15,9 g, 14,5 %) en forma de un sólido de color pardo oscuro.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,81 (3H, s), 4,43 (2H, d, J = 5,4 Hz), 6,69 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 9,3, 2,0 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 4,4, 2,0 Hz), 9,06 (1H, s)

40 3) Síntesis de 6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-4-(trifluorometilo)-4-vinil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona

45 A una solución agitada de 1-(5-bromo-2-[(4-metoxibencil)amino]fenil)-2,2,2-trifluoroetanolona (75,5 g, 0,195 mol) en THF (500 ml), se añadió gota a gota bromuro de vinilmagnesio (solución 1,0 M en THF, 389 ml) a 0 °C durante 1 hora. Después agitar la solución de reacción a 0 °C durante 3 horas, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y la solución se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en trietilamina (81,2 ml, 0,59 mol) y tolueno (500 ml), y mientras se agitaba la solución resultante, se le añadió gradualmente trifosgeno (57,9 g, 0,195 mol) a 0 °C. Después agitar la solución de reacción a 0 °C durante 30 minutos, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) y la solución se agitó adicionalmente a 0 °C durante 10 minutos. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en hexano (50 ml) y la suspensión se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con hexano y después se secó, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (71,6 g, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,78 (3H, s), 5,10 (2H, s), 5,69 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,72 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,21 (1H, dd, J = 17,1, 11,2 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,45 (1H, s)

60 4) Síntesis de 6-bromo-4-(hidroximetilo)-1-(4-metoxibencilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona

65 Se disolvió 6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-4-(trifluorometilo)-4-vinil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (71,5 g, 0,161 mol) en diclorometano (200 ml) y metanol (200 ml), y la solución se enfrió a 0 °C y se agitó en una atmósfera de ozono durante 2 horas. Después reemplazar la atmósfera de ozono por una atmósfera de nitrógeno, se le añadió

lentemente borohidruro sódico (12,2 g, 0,323 mol) a 0 °C. Después agitar la solución de reacción a 0 °C durante 10 minutos, se le añadió acetona en exceso. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y se añadió ácido clorhídrico 1 N hasta que el pH de la capa acuosa alcanzó aproximadamente 6. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se cristalizó en agua y etanol, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (62,4 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,71 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,33 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,07 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,14 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,81 (1H, s a), 6,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,0 Hz)

5) Síntesis de 4-(azidometilo)-6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona

Se disolvió 6-bromo-4-(hidroximetilo)-1-(4-metoxibencilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (61,3 g, 0,137 mol) en cloroformo (400 ml) y 2,6-dimetilpiridina (48,0 ml, 0,412 mol), y mientras se agitaba la solución a 0 °C, se le añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (46,4 ml, 0,275 mol). Después agitar la solución de reacción durante 1 hora en refrigeración con hielo, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DMF (270 ml) y se le añadió azida sódica (26,7 g, 0,411 mol). Después agitar la solución de reacción a 80 °C durante 3 horas, la temperatura de la solución se llevó a temperatura ambiente y se le añadió agua. La solución se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa de ácido cítrico, agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 2/3) y adicionalmente la solución de color amarillo resultante se lavó con hexano, mediante lo cual el compuesto objetivo (46 g, 71 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,77 (3H, s), 3,90 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,09 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,07 (1H, d, J = 16,1 Hz), 5,17 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 (1H, s), 7,44 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz)

6) Síntesis de 4-(aminometilo)-6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona

A una solución mixta de THF (130 ml) y agua (65 ml) que contenía 4-(azidometilo)-6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (46 g, 98,0 mmol), se añadió trimetilfosfito (23,1 ml, 195 mmol) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó durante una noche a 60 °C. Después dejar enfriar la solución de reacción, se le añadió agua y la solución resultante se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo, se añadió una solución acuosa 4 N de ácido clorhídrico-dioxano (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de retirar el disolvente a presión reducida, el residuo se diluyó con acetato de etilo, que se lavó secuencialmente con una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico y salmuera saturada, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (30,9 g, 71 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,21 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,61 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,71 (3H, s), 5,05 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,14 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,4 Hz)

50 Síntesis de (4S*)-4-(aminometilo)-6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona

Se sometió 4-(aminometilo)-6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona a resolución óptica mediante HPLC (Chiralpack AD, n-hexano:2-propanol = 4:1), y una fracción eluida en un momento temprano se concentró, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo.

7) Síntesis de N-[[6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida

Mientras se agitaba una solución de DMF (50 ml) que contenía 4-(aminometilo)-6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (13,67 g, 30,7 mmol), 4-fluorobenzoico ácido (4,73 g, 33,8 mmol), hidroxibenzotriazol monohidrato (4,7 g, 30,7 mmol) y trietilamina (4,69 ml, 33,8 mmol) a 0 °C, se le añadió poco a poco clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (6,47 g, 33,8 mmol). Después de agitar la solución de reacción durante una noche a temperatura ambiente, se añadió agua lentamente a la misma. Después de que empezara a precipitar un sólido, se le añadió más cantidad de agua en exceso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó a

presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (15,6 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,69 (3H, s), 3,91 (1H, dd, J = 14,6, 4,4 Hz), 4,63 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 5,05 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,13 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,26 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,63 (1H, s), 7,75 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 8,87 (1H, dd, J = 7,8, 4,4 Hz)

8) Síntesis de N-[[6-bromo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida

10 Mientras se agitaba una solución de N-[[6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida (13,0 g, 22,9 mmol) en acetonitrilo (50 ml), se le añadió gota a gota una solución acuosa (25 ml) de nitrato amónico de cerio (37,7 g, 68,7 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió piro-sulfito sódico a la solución de reacción y la solución se agitó durante 30 minutos, después se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se cristalizó en acetato de etilo-heptano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (6,7 g de cristal primario, 2,5 g de cristal secundario, 9,2 g en total, 90 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,85 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,58 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,26 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,54-7,58 (2H, m), 7,75 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz)

9) Síntesis de 4-fluoro-N-[[2-oxo-6-(1H-pirazol-5-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida

25 Se suspendieron N-[[6-bromo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida (4,0 g, 8,94 mmol), ácido [1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilo)-1H-pirazol-5-il]borónico (2,63 g, 13,42 mmol), un complejo de cloruro de paladio-1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno (654 mg, 0,894 mmol) y fosfato potásico trihidrato (4,76 g, 17,88 mmol) en DMF (27 ml) y agua (2,7 ml), y la solución mixta se agitó a 120 °C durante 15 minutos en irradiación de microondas. Después de dejar enfriar la solución de reacción, se le añadieron secuencialmente agua (10 ml) y ácido clorhídrico concentrado (5 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/1). El sólido espumoso resultante se recristalizó en acetato de etilo-heptano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (2,70 g, 69,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,90 (1H, dd, J = 14,6, 3,9 Hz), 4,66 (1H, dd, J = 14,6, 7,3 Hz), 6,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,70-7,80 (5H, m), 8,82 (1H, dd, J = 7,3, 3,9 Hz), 12,92 (1H, s a)

40 (4S*)-4-fluoro-N-[[2-oxo-6-(1H-pirazol-5-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando (4S*)-4-(aminometilo)-6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, ácido 4-fluorobenzoico y ácido [1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilo)-1H-pirazol-5-il]borónico como materiales de partida.

45 **Ejemplo 126**

N-[[6-bromo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]acetamida

50 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99, usando 4-(aminometilo)-6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona y cloruro de acetilo como materiales de partida.

55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,73 (3H, s), 3,66 (1H, dd, J = 14,6, 4,5 Hz), 4,34 (1H, dd, J = 14,6, 7,0 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,51 (1H, s a), 7,60 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 7,0, 4,5 Hz).

Ejemplo 127

4-fluoro-N-[[2-oxo-6-fenil-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida

60 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando N-[[6-bromo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida y ácido fenilborónico como materiales de partida.

65 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,81 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,85 (1H, dd, J = 14,6, 6,8 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,46 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,64-7,68 (4H, m), 7,75 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 8,89-8,90 (1H, m).

Ejemplo 128

ácido 3-[4-[[4-fluorobenzoil]amino]metil]-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il]benzoico

5 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando N-[[6-bromo-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida y ácido 3-(dihidroxiborilo)benzoico como materiales de partida.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,84 (1H, dd, J = 14,6, 3,4 Hz), 4,85 (1H, dd, J = 14,6, 8,3 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,59 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,69-7,72 (2H, m), 7,80 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,90 (2H, dd, J = 17,1,7,8 Hz), 8,18 (1H, s), 8,90 (1H, dd, J = 8,3, 3,4 Hz), 10,86 (1H, s).

Ejemplo 129

15 N- [[7-bromo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando un compuesto conocido 1-(4-bromo-2- fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanova (Tetrahedron Lett., 2003, 44, 7147) y ácido 4-fluorobenzoico como materiales de partida.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,82 (1H, dd, J = 14,1, 3,9 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 14,1,7,8 Hz), 7,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,23-7,25 (3H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,74 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 8,77 (1H, dd, J = 7,8, 3,9 Hz).

Ejemplo 130

25 4- fluoro-N-[[6-(2-metilfenilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando N-[[6-bromo-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida y ácido (2-metilfenilo)borónico como materiales de partida.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,07 (3H, s), 3,78 (1H, dd, J = 14,6, 3,0 Hz), 4,71 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,21-7,27 (6H, m), 7,33 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,73 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 8,84 (1H, dd, J = 7,8, 3,0 Hz).

Ejemplo 131

35 4-fluoro-N-[[6-isoxazol-4-il-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando N-[[6-bromo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo) isoxazol como materiales de partida.

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,95 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,59 (1H, d, J = 14,5 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,19 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,64-7,71 (3H, m), 7,74 (1H, s a), 9,04 (1H, s a), 9,32 (1H, s a).

Ejemplo 132

45 4-fluoro-N-[[2-oxo-6-(1H-pirazol-4-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il] metil]benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando N-[[6-bromo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol como materiales de partida.

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,87 (1H, dd, J = 14,1,3,9 Hz), 4,72 (1H, dd, J = 14,1,8,3 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,22 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,61 (1H, s a), 7,72 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,96 (2H, s a), 8,83 (1H, dd, J = 8,3, 3,9 Hz), 10,68 (1H, s).

55 Síntesis de (4S*)-4-fluoro-N-[[2-oxo-6-(1H-pirazol-4-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando (4S*)-4-(aminometilo)-6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, ácido 4-fluorobenzoico y 4-(4,4,5,5- te- trametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol como materiales de partida.

60

Ejemplo 133

4-fluoro-N- [[6-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il] metil] benzamida

65 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando N-[[6-bromo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- di-

oxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,85 (3H, s), 3,88 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,70 (1H, dd, J = 14,6, 7,0 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,22 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,57 (1H, s a), 7,73 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,77 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,85-8,81 (1H, m), 10,70 (1H, s a).

5 Síntesis de (4S*)-4-fluoro-N-[[6-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida

10 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando (4S*)-4-(aminometilo)-6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, ácido 4-fluorobenzoico y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol como materiales de partida.

Ejemplo 134

15 Trifluoroacetato de 3-[4-[[4-fluorobenzoil]amino]metil]-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]piridinio

20 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando N-[[6-bromo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida y ácido 3-piridinilborónico como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,87 (1H, dd, J = 14,6, 3,9 Hz), 4,85 (1H, dd, J = 14,6, 8,3 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,22 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,72-7,77 (3H, m), 7,80 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,83 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,68 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,92 (1H, dd, J = 8,3, 3,9 Hz), 8,99 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,93 (1H, s).

Ejemplo 135

4-fluoro-N-[[2-oxo-6-(3-tienilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida

30 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando N-[[6-bromo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida y ácido 3-tienilborónico como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,84 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,80 (1H, dd, J = 14,6, 6,8 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (2H, t, J = 9,3 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 4,9, 2,9 Hz), 7,68-7,71 (2H, m), 7,73 (2H, dd, J = 8,8, 5,9 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 2,9, 1,5 Hz), 8,89-8,86 (1H, m).

Ejemplo 136

4-fluoro-N-[[6-(6-metoxipiridin-3-ilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida

40 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando N-[[6-bromo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida y ácido (6-metoxipiridin-3-ilo)borónico como materiales de partida.

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 3,89 (3H, s), 4,84 (1H, dd, J = 14,6, 6,8 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,65-7,67 (2H, m), 7,73 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,91-8,88 (1H, m), 10,79-10,83 (1H, m a).

Ejemplo 137

ácido 4-[4-[[4-fluorobenzoil]amino]metil]-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il]benzoico

50 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando N-[[6-bromo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida y ácido 4-(dihidroxiborilo)benzoico como materiales de partida.

55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,85 (1H, dd, J = 14,4, 3,9 Hz), 4,85 (1H, dd, J = 14,4, 8,3 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 8,8, 1,0 Hz), 7,22 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,74-7,80 (6H, m), 8,01 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,91 (1H, dd, J = 8,3, 3,9 Hz), 10,89 (1H, s).

Ejemplo 138

60 4-fluoro-N-[[6-metil-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando N-[[6-bromo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida y trimetilboroxano como materiales de partida.

65 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,21 (3H, s), 3,86 (1H, dd, J = 14,6, 4,4 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,21 (1H, s), 7,24 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,73 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 8,75

(1H, dd, J = 7,8, 4,4 Hz), 10,58 (1H, s a).

Ejemplo 139

5 4-fluoro-N-{{2-oxo-7-(1H-pirazol-3-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il}metil}benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando N-{{7-bromo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il}metil}-4-fluorobenzamida y ácido [1-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)-1H-pirazol-5-il]borónico como materiales de partida.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,84 (1H, dd, J = 14,6, 3,9 Hz), 4,63 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 6,67 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,22 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,73-7,77 (3H, m), 8,80 (1H, dd, J = 7,8, 3,9 Hz), 10,75 (1H, s).

Ejemplo 140

15 4-fluoro-N- {{2-oxo-7-(1H-pirazol-4-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il}metil}benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando N-{{7-bromo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il}metil}-4-fluorobenzamida y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol como materiales de partida.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,82 (1H, dd, J = 14,6, 3,9 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 7,04 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,23 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,76 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,99 (2H, s a), 8,79 (1H, dd, J = 7,8, 3,9 Hz), 10,68 (1H, s).

Ejemplo 141

25 4-fluoro-N- {{6-(1-metil-1H-pirazol-5-ilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il}metil}benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando N-{{6-bromo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il}metil}-4-fluorobenzamida y ácido (1-metil-1H-pirazol-5-ilo)borónico como materiales de partida.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,75 (3H, d, J = 11,7 Hz), 3,82 (1H, dd, J = 14,6, 3,9 Hz), 4,75 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 6,37 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,24 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,51 (1H, s a), 7,54 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,73 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 8,86 (1H, dd, J = 7,8, 3,9 Hz).

35

Ejemplo 142

4-fluoro-N-{{6-(3-metil-1H-pirazol-5-ilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il}metil}benzamida

40 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando N-{{6-bromo-2-oxo-4-(trifluorometil) -1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il}metil}-4-fluorobenzamida y ácido [3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)-1H-pirazol-5-il]borónico como materiales de partida.

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,23 (3H, s), 3,89 (1H, dd, J = 14,6, 3,9 Hz), 4,63 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 6,37 (1H, s), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,68-7,74 (4H, m), 8,79 (1H, dd, J = 7,8, 3,9 Hz), 10,73 (1H, s).

Ejemplo 143

50 4-fluoro-N- {{6-(4-metil-1H-pirazol-5-ilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il}metil}benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando N-{{6-bromo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il}metil}-4-fluorobenzamida y ácido [4-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)-1H-pirazol-5-il]borónico como materiales de partida.

55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,13 (3H, s), 3,87-3,89 (1H, m), 4,56-4,58 (1H, m), 6,96 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,21 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,53-7,61 (2H, m a), 7,69 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 8,78 (1H, dd, J = 7,8, 3,9 Hz), 10,74 (1H, s a), 12,60 (1H, s).

Ejemplo 144

60 4-fluoro-N-{{2-oxo-6-(1H-pirrol-2-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il}metil} benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando N-{{6-bromo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il}metil}-4-fluorobenzamida y ácido 1-(t-butoxicarbonilo)pirrol-2-borónico como materiales de partida.

65 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,98 (1H, dd, J = 14,6, 4,9 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 14,6, 7,3 Hz), 6,08 (1H, dd, J = 5,9, 2,4 Hz), 6,43-6,46 (1H, m a), 6,82 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,21 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,58 (1H,

dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,66 (1H, s), 7,73 (2H, dd, J = 8,8, 5,9 Hz), 8,76 (1H, dd, J = 7,3, 4,9 Hz), 10,65 (1H, s), 11,21 (1H, s).

Ejemplo 145

5 4-fluoro-N-{{2-oxo-6-(3-fenil-1H-pirazol-5-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando N-{{6-bromo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-4-fluorobenzamida y ácido [3-fenil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilo)-1H-pirazol-5-il]borónico como materiales de partida.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,98 (1H, dd, J = 14,6, 4,4 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 14,6, 7,3 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,10 (1H, s), 7,20 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,46 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,72 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,78-7,83 (3H, m), 7,87 (1H, s), 8,81 (1H, dd, J = 7,3, 4,4 Hz), 10,80 (1H, s).

15 Ejemplo 146

4-fluoro-N-{{6-(2-furilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando N-{{6-bromo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-4-fluorobenzamida y ácido 2-furilborónico como materiales de partida.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,89 (1H, dd, J = 14,6, 3,9 Hz), 4,67 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 3,4, 1,5 Hz), 6,85 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,22 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,68-7,74 (5H, m), 8,83 (1H, dd, J = 7,8, 3,9 Hz), 10,83 (1H, s).

25

Ejemplo 147

4-fluoro-N-{{2-oxo-6-(2-tienilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando N-{{6-bromo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-4-fluorobenzamida y ácido 2-tienilborónico como materiales de partida.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,83 (1H, dd, J = 14,6, 3,9 Hz), 4,79 (1H, dd, J = 14,6, 8,3 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 4,9, 3,9 Hz), 7,22 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 3,9, 1,0 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 4,9, 1,0 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,66 (1H, s a), 7,74 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 8,87 (1H, dd, J = 8,3, 3,9 Hz), 10,84 (1H, s).

35

Ejemplo 148

40 4-fluoro-N-{{2-oxo-6-(1H-pirazol-4-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}bencenosulfonamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99 y el Ejemplo 125, usando 4-(aminometilo)-6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol y (4-fluorofenilo) cloruro de sulfonilo como materiales de partida.

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,52 (1H, dd, J = 14,1, 6,0 Hz), 4,09 (1H, dd, J = 14,1, 7,0 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,39-7,29 (2H, m), 7,56 (1H, s a), 7,61 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,84-7,76 (2H, m), 8,01 (2H, s), 8,28 (1H, dd, J = 7,0, 6,0 Hz), 10,59 (1H, s).

Ejemplo 149

50 N-{{2-oxo-6-(1H-pirazol-4-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}piridin-2-sulfonamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99 y el Ejemplo 125, usando 4-(aminometilo)-6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol y cloruro de piridin-2-sulfonilo como materiales de partida.

55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,13 (1H, dd, J = 14,3, 5,4 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 14,3, 7,5 Hz), 7,16-7,22 (1H, m), 7,86-7,98 (3H, m), 8,13-8,19 (1H, m), 8,29-8,38 (3H, m), 8,77 (1H, dd, J = 7,5, 5,4 Hz), 8,99-8,95 (1H, m), 10,89 (1H, s).

60 Ejemplo 150

4-fluoro-N-{{2-oxo-6-(1H-pirazol-3-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}bencenosulfonamida

65 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99 y el Ejemplo 125, usando 4-(aminometilo)-6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, ácido [1-

(tetrahidro-2H-piran-2-ilo)-1H-pirazol-5-il]borónico y cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo como materiales de partida.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,45-3,55 (1H, m), 3,99-4,06 (1H, m), 6,69 (1H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,30-7,35 (2H, m), 7,69-7,89 (5H, m), 8,28-8,31 (1H, m), 10,69 (1H, s), 12,86 (1H, s)

5 4-fluoro-N- $\{[(4S^*)-2\text{-oxo-6-(1H-pirazol-3-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}\}$ bencenosulfonamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99 y el Ejemplo 125, usando (4S*)-4-(aminometilo)-6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, ácido [1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilo)-1H-pirazol-5-il]borónico y cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo como materiales de partida.

Ejemplo 151

15 N- $\{[2\text{-oxo-6-(1H-pirazol-3-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}\}$ piridin-2-sulfonamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99 y el Ejemplo 125, usando 4-(aminometilo)-6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, ácido [1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilo)-1H-pirazol-5-il] borónico y cloruro de piridin-2-sulfonilo como materiales de partida.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,81 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,19 (1H, dd, J = 14,4, 6,6 Hz), 6,68 (1H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 7,8, 4,6 Hz), 7,68-7,89 (4H, m), 8,00 (1H, td, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,46 (1H, s), 8,65 (1H, s), 10,67 (1H, s), 12,86 (1H, s)

N- $\{[(4S^*)-2\text{-oxo-6-(1H-pirazol-3-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}\}$ piridin-2-sulfonamida

25 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99 y el Ejemplo 125, usando (4S*)-4-(aminometilo)-6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, ácido [1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilo)-1H-pirazol-5-il]borónico y cloruro de piridin-2-sulfonilo como materiales de partida.

Ejemplo 152

30 4-fluoro-N- $\{[2\text{-oxo-6-(piridin-4-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}\}$ benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando N- $\{[6\text{-bromo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}\}$ -4-fluorobenzamida y ácido 4-piridinilborónico como materiales de partida.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,85 (1H, dd, J = 14,6, 3,4 Hz), 4,86 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,69 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,74 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,82-7,84 (2H, m), 8,64 (2H, d, J = 6,3 Hz), 8,91 (1H, dd, J = 7,8, 3,4 Hz), 10,94 (1H, s).

Ejemplo 153

40 4-fluoro-N- $\{[2\text{-oxo-4-(trifluorometilo)6-[3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-5-il]-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}\}$ benzamida

45 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 125, usando N- $\{[6\text{-bromo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}\}$ -4-fluorobenzamida y ácido [3-trifluorometil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilo)-1H-pirazol-5-il]borónico como materiales de partida.

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,04 (1H, dd, J = 14,6, 4,9 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 14,6, 7,3 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,15 (1H, s), 7,23 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,72 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,94 (1H, s), 8,80 (1H, dd, J = 7,3, 4,9 Hz), 10,93 (1H, s), 14,08 (1H, s).

Ejemplo 154

55 4-fluoro-N- $\{[2\text{-oxo-6-(2-oxopirrolidin-1-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}\}$ benzamida

1) Síntesis de 4-fluoro-N- $\{[1\text{-(4-metoxibencilo)-2-oxo-6-(2-oxopirrolidin-1-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}\}$ benzamida

60 Una solución mixta de N- $\{[6\text{-bromo-1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}\}$ -4-fluorobenzamida (100 mg, 0,176 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (8,0 mg, 0,008 mmol), Xantphos (15,2 mg, 0,024 mmol), carbonato de cesio (57,4 mg, 0,176 mmol) y 2-pirrolidinona (26,8 μl, 0,352 mmol) en dioxano (0,5 ml) se agitó a 120 °C durante 30 minutos en irradiación de microondas. Después de dejar enfriar la solución de reacción, la solución se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/1), mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo

(69 mg, 69 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,09-2,20 (2H, m), 2,55-2,59 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,78-3,96 (3H, m), 4,93 (1H, dd, J = 14,6, 8,8 Hz), 5,00 (1H, d, J = 16,1 Hz), 5,14 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,80 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,89 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,02 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,66 (2H, dd, J = 8,8, 4,9 Hz), 8,01 (1H, s), 8,05 (1H, dd, J = 9,3, 2,4 Hz)

2) Síntesis de 4-fluoro-N-[[2-oxo-6-(2-oxopirrolidin-1-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida

10 Se mezclaron 4-fluoro-N-[[1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-6-(2-oxopirrolidin-1-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida (30 mg, 0,0525 mmol), tricloruro de aluminio (70 mg, 0,525 mmol) en anisol (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de disolver todos los ingredientes, la temperatura de la solución se elevó a 100 °C y la solución se agitó durante 4 horas. La temperatura de la solución se llevó a temperatura ambiente y la solución se diluyó con acetato de etilo y después se le añadió agua. Después, la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/0), y un producto en bruto se cristalizó en acetato de etilo-éter diisopropílico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (10,1 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,99-2,07 (2H, m), 2,43-2,48 (2H, m), 3,69-3,81 (2H, m), 3,85 (1H, dd, J = 14,6, 4,4 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,74 (2H, dd, J = 8,8, 5,9 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,78 (1H, dd, J = 7,8, 4,4 Hz), 10,67 (1H, s)

25 Síntesis de (4S*)-4-fluoro-N-[[2-oxo-6-(2-oxopirrolidin-1-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que se ha descrito anteriormente usando (4S*)-4-(aminometilo)-6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, ácido 4-fluorobenzoico y 2-pirrolidinona como materiales de partida.

Ejemplo 155

4-fluoro-N-[[2-oxo-6-(2-oxoazetidín-1-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida

35 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 154, usando 4-fluoro-N-[[1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-6-(2-oxopirrolidin-1-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida y 2-azetidínona como materiales de partida.

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,04-3,06 (2H, m), 3,53-3,62 (2H, m), 3,86 (1H, dd, J = 14,6, 4,4 Hz), 4,52 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,21-7,27 (3H, m), 7,47 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,74 (2H, dd, J = 8,8, 5,9 Hz), 8,78 (1H, s a).

Ejemplo 156

4-fluoro-N-[[2-oxo-6-(propionilamino)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida

45 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 154, usando 4-fluoro-N-[[1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-6-(2-oxopirrolidin-1-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida y propionamida como materiales de partida.

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,27 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,93 (1H, dd, J = 14,1, 4,9 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 14,1, 7,3 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,61-7,65 (2H, m), 7,73 (2H, dd, J = 8,8, 5,9 Hz), 8,74 (1H, dd, J = 7,3, 4,9 Hz), 9,90 (1H, s), 10,58 (1H, s).

Ejemplo 157

55 4-fluoro-N-[[2-oxo-6-(1H-1,2,4-triazol-5-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida

60 A una solución en agitación y refrigeración de 1-[(benciloxi)metil]-1H-1,2,4-triazol (41,7 mg, 0,22 mmol) en THF (0,3 ml) a -78 °C, se le añadió gota a gota n-butil litio (92 µl, solución 2,4 M en hexano). Después agitar la solución de reacción a la misma temperatura durante 10 minutos, se le añadió una solución de bromuro de cinc (59,5 mg, 0,26 mmol) en THF (0,3 ml) a -78 °C. La solución se agitó a -78 °C durante 20 minutos y después la temperatura de la solución se elevó gradualmente a temperatura ambiente. A la solución de reacción, se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (10 mg, 0,009 mmol), N-[[6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida (50 mg, 0,088 mmol) y DMF (0,5 ml), y la solución se agitó durante una noche a 100 °C. La temperatura de la solución se llevó a temperatura ambiente y la solución se diluyó con acetato de etilo y se le añadió agua. Después, la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa de ácido cítrico y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de

magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 2/1) y se obtuvieron 36,6 mg de un líquido de color amarillo pálido como un producto en bruto.

- 5 El producto en bruto obtenido (35 mg) se sometió a desprotección en las mismas condiciones que en el Ejemplo 154, mediante lo cual el compuesto objetivo (5,2 mg, 23 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,95 (1H, dd, J = 14,4, 4,4 Hz), 4,52 (1H, dd, J = 14,4, 7,3 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,20 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,69 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 8,05 (1H, s a), 8,42 (1H, s a), 8,79 (1H, dd, J = 7,3, 4,4 Hz).

10

Ejemplo 158

4-fluoro-N-[[6-(1H-imidazol-2-ilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida

- 15 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 154, usando N-[[6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida e imidazol como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,08 (1H, dd, J = 14,1,4,9 Hz), 4,42 (1H, dd, J = 14,1,6,3 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (3H, t, J = 8,8 Hz), 7,23 (1H, s a), 7,71 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 8,8, 1,5 Hz), 8,02 (1H, s a), 8,74-8,77 (1H, m a), 10,81 (1H, s a), 12,50 (1H, s).

20

Ejemplo 159

4-[[4-fluorobenzoil]amino]metil]-N-metil-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-carboxamida

25

1) Síntesis de N-[[6-ciano-1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida

30 Una solución de N-[[6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida (1,0 g, 1,76 mmol), cianuro de cinc (414 mg, 3,53 mmol) y tetraquis(trifenilo fosfina)paladio (102 mg, 0,088 mmol) en DMF (4,5 ml) se agitó a 100 °C durante 3 horas. La temperatura de la solución se llevó a temperatura ambiente y la solución se diluyó con acetato de etilo, que se lavó secuencialmente con una solución acuosa de ácido cítrico y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/1), mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (873 mg, 96 %) en forma de un sólido de color blanco.

35

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,70 (3H, s), 4,04 (1H, dd, J = 14,6, 4,4 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 14,6, 6,8 Hz), 5,12 (1H, d, J = 16,1 Hz), 5,19 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,30-7,25 (3H, m), 7,75 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 8,03 (1H, s), 8,84 (1H, dd, J = 6,8, 4,4 Hz).

40

2) Síntesis de ácido 4-[[4-fluorobenzoil]amino]metil]-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-carboxílico

45 Se disolvió N-[[6-ciano-1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida en bromuro de hidrógeno al 25 %-ácido acético (5 ml) y agua (1 ml), y la solución se agitó durante una noche a 100 °C. La temperatura de la solución se llevó a temperatura ambiente y se le añadió agua en agitación. Después de agitar la solución a temperatura ambiente durante 30 minutos, el sólido de color pardo resultante se secó a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (317 mg, 55 %) en forma de un sólido de color pardo.

50

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,88 (1H, dd, J = 14,6, 4,4 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 14,6, 7,3 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,22 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,68 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,94 (1H, s a), 8,78 (1H, dd, J = 7,3, 4,4 Hz), 11,07 (1H, s).

55

3) Síntesis de 4-[[4-fluorobenzoil]amino]metil]-N-metil-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-carboxamida

60 Se disolvieron ácido 4-[[4-fluorobenzoil]amino]metil]-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-carboxílico (30 mg, 0,073 mmol) y CDI (23,6 mg, 0,15 mmol) en THF (230 µl) y DMF (90 µl), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después de esto, se le añadió metilamina (182 µl, 0,36 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se diluyó con acetato de etilo, que se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (10,2 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H- RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,76 (3H, d, J = 4,9 Hz), 4,04 (1H, dd, J = 14,4, 5,4 Hz), 4,43 (1H, dd, J = 14,4, 6,8 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,71 (2H, dd, J = 8,8, 5,9 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,94 (1H, s a), 8,35 (1H, c, J = 4,9 Hz), 8,73 (1H, dd, J = 6,8,

65

5,4 Hz), 10,94 (1H, s a).

Ejemplo 160

5 4-fluoro-N-[[2-oxo-6-(pirrolidin-1-ilcarbonilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 159, usando ácido 4-[[4-fluorobenzoil]amino]metil]-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-carboxílico y pirrolidina como materiales de partida.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,57-1,70 (2H, m), 1,77-1,84 (2H, m), 3,12-3,17 (2H, m a), 3,36-3,39 (2H, m a), 3,82 (1H, dd, J = 14,6, 3,4 Hz), 4,63 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,23 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, s), 7,49 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,73 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 8,79 (1H, dd, J = 7,8, 3,4 Hz), 10,89 (1H, s).

Ejemplo 161

15 N-ciclopentil-4-[[4-fluorobenzoil]amino]metil]-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 159, usando ácido 4-[[4-fluorobenzoil]amino]metil]-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-carboxílico y ciclopentilamina como materiales de partida.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,45-1,58 (4H, m a), 1,66-1,72 (2H, m a), 1,84-1,92 (2H, m a), 4,00 (1H, dd, J = 14,6, 4,9 Hz), 4,19 (1H, dd, J = 14,6, 7,3 Hz), 4,50 (1H, dd, J = 14,6, 7,0 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,71 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,90 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,79 (1H, dd, J = 7,3, 4,9 Hz), 10,92 (1H, s).

25

Ejemplo 162

30 4-[[4-fluorobenzoil]amino]metil]-N-(4-fluorofenilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 159, usando ácido 4-[[4-fluorobenzoil]amino]metil]-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-carboxílico y 4-fluoroanilina como materiales de partida.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,02 (1H, dd, J = 14,6, 5,4 Hz), 4,55 (1H, dd, J = 14,6, 7,3 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,18-7,24 (4H, m), 7,70-7,75 (4H, m), 7,98 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 8,06 (1H, s), 8,80 (1H, dd, J = 7,3, 5,4 Hz), 10,13 (1H, s), 11,02 (1H, s).

Ejemplo 163

40 N-(2,3-dihidro-H-inden-2-ilo)-4-[[4-fluorobenzoil]amino]metil]-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-carboxamida

45 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 159, usando ácido 4-[[4-fluorobenzoil]amino]metil]-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-carboxílico e indan-2-amina como materiales de partida.

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,94 (2H, ddd, J = 16,1, 12,2, 6,3 Hz), 3,25 (2H, ddd, J = 16,1, 7,9, 5,0 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 14,6, 4,9 Hz), 4,48 (1H, dd, J = 14,6, 6,8 Hz), 4,64-4,72 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,14-7,25 (6H, m), 7,68 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,94 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,77 (1H, dd, J = 6,8, 4,9 Hz), 10,94 (1H, s).

Ejemplo 164

55 N-(2,2-difluoroetilo)-4-[[4-fluorobenzoil]amino]metil]-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 159, usando ácido 4-[[4-fluorobenzoil]amino]metil]-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-carboxílico y 2,2-difluoroetilamina como materiales de partida.

60 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,62-3,71 (2H, m), 4,06 (1H, dd, J = 14,6, 4,9 Hz), 4,43 (1H, dd, J = 14,6, 6,8 Hz), 6,10 (1H, tt, J = 56,1, 4,0 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,72 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,99 (1H, s), 8,73-8,78 (2H, m), 10,99 (1H, s).

Ejemplo 165

65 4-[[4-fluorobenzoil]amino]metil]-2-oxo-N-(2,2,2-trifluoroetilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 159, usando ácido 4-[[4-fluorobenzóil]amino]metil]-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-carboxílico y 2,2,2-trifluoroetilamina como materiales de partida.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,02-4,16 (3H, m), 4,45 (1H, dd, J = 14,1, 6,8 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,22 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,72 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 8,01 (1H, s), 8,75 (1H, dd, J = 6,8, 4,9 Hz), 8,99 (1H, t, J = 6,1 Hz), 11,01 (1H, s).

Ejemplo 166

10 4-[[4-fluorobenzóil]amino]metil]-2-oxo-N-((3R)-tetrahidrofuran-3-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 159, usando ácido 4-[[4-fluorobenzóil]amino]metil]-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-carboxílico y p-toluenosulfonato de (3R)-tetrahidrofurano como materiales de partida.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,83-1,93 (1H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 3,54-3,61 (1H, m), 3,67-3,73 (1H, m), 3,81-3,89 (2H, m), 4,02 (1H, dd, J = 14,4, 4,9 Hz), 4,41-4,45 (1H, m a), 4,48 (1H, dd, J = 14,4, 6,8 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,23 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,70-7,74 (2H, m), 7,87 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,94 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,77 (1H, dd, J = 6,8, 4,9 Hz), 10,95 (1H, s).

Ejemplo 167

25 N-biciclo[2,2,1]heptan-2-il-4-[[4-fluorobenzóil]amino]metil]-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 159, usando ácido 4-[[4-fluorobenzóil]amino]metil]-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-carboxílico y biciclo[2,2,1]heptan-2-amina como materiales de partida.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,07-1,16 (1H, m), 1,23-1,64 (6H, m), 1,87-1,94 (1H, m), 2,16-2,19 (1H, m a), 2,37-2,41 (1H, m a), 3,93 (1H, td, J = 14,1,4,4 Hz), 4,02-4,09 (1H, m a), 4,57 (1H, td, J = 14,9, 7,6 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 7,22 (2H, td, J = 8,8, 3,4 Hz), 7,68-7,73 (2H, m), 7,83-7,91 (3H, m), 8,81-8,85 (1H, m), 10,93 (1H, s).

Ejemplo 168

35 N-[[6-ciano-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida

El compuesto del título se obtuvo desprotegiendo la N-[[6-ciano-1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida sintetizada en el Ejemplo 159 por un método de acuerdo con el Ejemplo 125.

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,95 (1H, dd, J = 14,6, 3,4 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 14,6, 6,8 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,26 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,73 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 8,8, 1,5 Hz), 7,95 (1H, s), 8,77-8,80 (1H, m).

Ejemplo 169

45 4-fluoro-N-[[2-oxo-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida

A una solución de N-[[6-ciano-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida (50 mg, 0,127 mmol) sintetizada en el Ejemplo 159 en etanol (0,5 ml), se añadió hidroxilamina (solución acuosa al 50 %, 40 µl) y la solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución se diluyó con acetato de etilo, que se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio. El residuo se disolvió en dioxano (1 ml) y a la solución en agitación a temperatura ambiente se le añadió CDI (41 mg, 0,25 mmol). Después agitar la solución de reacción a 90 °C durante 3 horas, la temperatura de la solución se llevó a temperatura ambiente. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo, que se lavó secuencialmente con agua, ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el residuo se cristalizó con etanol y agua, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (18 mg, 31 %) en forma de un sólido de color blanco.

60 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,02 (1H, dd, J = 14,6, 4,9 Hz), 4,44 (1H, dd, J = 14,6, 6,8 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,71 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,90 (1H, s a), 8,77 (1H, dd, J = 6,8, 4,9 Hz), 11,12 (1H, s).

Ejemplo 170

65 4-fluoro-N-[[2-oxo-6-(1H-tetrazol-5-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida

Se disolvieron N-[[6-ciano-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida (30 mg, 0,076 mmol) sintetizada en el Ejemplo 159, azida sódica (24,8 mg, 0,38 mmol) y cloruro de amonio (20,4 mg, 0,38 mmol) en DMF (0,5 ml) y la solución se agitó durante 12 horas en calentamiento a 110 °C. Se añadió agua a la solución y la solución se extrajo dos veces con acetato de etilo-etanol, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (3,4 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,99-4,05 (1H, m), 4,52 (1H, dd, J = 14,1, 7,3 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,20 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,68 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz), 8,12 (1H, s), 8,81 (1H, dd, J = 7,3, 4,9 Hz), 11,08 (1H, s).

Ejemplo 171

4-fluoro-N-[[2-oxo-6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida

1) Síntesis de N-[[6-yodo-1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida

A una solución de N-[[6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida (1,18 g, 2,08 mmol), yoduro de cobre (I) (79 mg, 0,416 mmol) y yoduro sódico (624 mg, 4,16 mmol) en dioxano (4,2 ml), se añadió N,N'-dimetiletildiamina (89 µl, 0,832 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó durante 5 horas en calentamiento a 110 °C. La temperatura de la solución se llevó a temperatura ambiente y la solución se diluyó con acetato de etilo, que se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido resultante se lavó con hexano y acetato de etilo, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (995 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,68 (3H, s), 3,87 (1H, dd, J = 14,6, 3,9 Hz), 4,61 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 5,02 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,10 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,72-7,77 (3H, m), 8,85 (1H, dd, J = 7,8, 3,9 Hz).

2) Síntesis de 4-fluoro-N-[[2-oxo-6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida

Una solución de N-[[6-yodo-1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida (50 mg, 0,081 mmol), 1,2,4-triazol (16,9 mg, 0,244 mmol), fosfato potásico (25,9 mg, 0,122 mmol), N,N'-dimetiletildiamina (6,9 µl, 0,065 mmol) y yoduro de cobre (I) (3,1 mg, 0,016 mmol) en DMF (0,4 ml) se agitó durante 1 hora en calentamiento a 110 °C. La temperatura de la solución se llevó a temperatura ambiente y la solución se diluyó con acetato de etilo, que se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a la misma condición que en el Ejemplo 154 para efectuar la desprotección del grupo 4-metoxibencilo, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (8,0 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco pálido.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,99 (1H, dd, J = 14,6, 4,4 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 14,6, 6,8 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,70 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,95 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,81 (1H, dd, J = 6,8, 4,4 Hz), 9,18 (1H, s), 10,94 (1H, s).

Ejemplo 172

N-[[6-(benzoilamino)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 171, usando N-[[6-yodo-1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida y benzamida como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,00 (1H, dd, J = 14,6, 4,9 Hz), 4,33 (1H, dd, J = 14,6, 6,8 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,23 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,50-7,54 (2H, m), 7,56-7,60 (1H, m), 7,75 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,86 (1H, s), 7,92-7,94 (2H, m), 8,76 (1H, dd, J = 6,8, 4,9 Hz), 10,30 (1H, s), 10,65 (1H, s).

Ejemplo 173

4-fluoro-N-[[2-oxo-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 171, usando N-[[6-yodo-1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida y 1,3-oxazolidin-2-ona como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,85 (1H, dd, J = 14,6, 4,4 Hz), 3,95 (1H, c, J = 8,3 Hz), 4,05 (1H, c, J = 8,3 Hz),

4,42 (2H, t, J = 8,3 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,74 (2H, dd, J = 8,8, 5,9 Hz), 8,79 (1H, dd, J = 7,8, 4,4 Hz), 10,68 (1H, s).

4-fluoro-N- $\{[(4S^*)-2\text{-oxo-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil\}$ benzamida

Se sometió 4-fluoro-N- $\{[2\text{-oxo-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil\}$ benzamida a resolución óptica mediante HPLC (Chiralpack AD-H, n-hexano:etanol = 3:1), y una fracción eluida en un momento posterior se concentró, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo.

Ejemplo 174

4-fluoro-N- $\{[6-(3\text{-metil-2-oxazolidin-1-ilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil\}$ benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 171, usando N- $\{[6\text{-yodo-1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil\}$ -4-fluorobenzamida y 1-metilimidazolidin-2-ona como materiales de partida.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,73 (3H, s), 3,41 (2H, t, J = 8,3 Hz), 3,71 (2H, dt, J = 12,7, 8,3 Hz), 3,84 (1H, dd, J = 14,4, 4,1 Hz), 4,53 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, s), 7,70-7,75 (3H, m), 8,77 (1H, dd, J = 7,8, 4,1 Hz), 10,56 (1H, s).

Ejemplo 175

4-fluoro-N- $\{[2\text{-oxo-6-(2-oxopiridin-1(2H)-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil\}$ benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 171, usando N- $\{[6\text{-yodo-1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil\}$ -4-fluorobenzamida y 2-hidroxipiridina como materiales de partida.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,86 (1H, dd, J = 14,6, 4,4 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 14,6, 7,8 Hz), 6,34 (1H, td, J = 6,8, 1,5 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 9,8, 1,5 Hz), 6,97 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,24 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,45-7,52 (4H, m), 7,74 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 8,82 (1H, dd, J = 7,8, 4,4 Hz), 10,90 (1H, s).

Ejemplo 176

4-fluoro-N- $\{[2\text{-oxo-6-(1H-pirazol-1-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil\}$ benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 171, usando N- $\{[6\text{-yodo-1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil\}$ -4-fluorobenzamida y pirazol como materiales de partida.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,94 (1H, dd, J = 14,4, 4,9 Hz), 4,63 (1H, dd, J = 14,4, 7,3 Hz), 6,55 (1H, t, J = 2,4 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,69-7,73 (3H, m), 7,82-7,86 (2H, m), 8,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,83 (1H, dd, J = 7,3, 4,9 Hz), 10,84 (1H, s).

4-fluoro-N- $\{[(4S^*)-2\text{-oxo-6-(1H-pirazol-1-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil\}$ benzamida

Se sometió 4-fluoro-N- $\{[2\text{-oxo-6-(1H-pirazol-1-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil\}$ benzamida a resolución óptica mediante HPLC (Chiralpack AD-H, n-hexano:etanol = 4:1), y una fracción eluida en un momento posterior se concentró, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo.

Ejemplo 177

4-fluoro-N- $\{[6-(4\text{-metil-1H-pirazol-1-ilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil\}$ benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 171, usando N- $\{[6\text{-yodo-1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil\}$ -4-fluorobenzamida y 4-metilpirazol como materiales de partida.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,09 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,96 (1H, dd, J = 14,6, 4,4 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 14,6, 6,8 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,72 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,78-7,80 (2H, m), 8,18 (1H, s), 8,84 (1H, dd, J = 6,8, 4,4 Hz), 10,83 (1H, s).

Ejemplo 178

4-fluoro-N- $\{[6-(3\text{-metil-1H-pirazol-1-ilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil\}$ benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 171, usando N- $\{[6\text{-yodo-1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil\}$ -4-fluorobenzamida y 3-metilpirazol

como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,26 (3H, s), 3,99 (1H, dd, J = 14,6, 4,9 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 14,6, 7,3 Hz), 6,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,73 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,78-7,81 (2H, m), 8,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,85 (1H, dd, J = 7,3, 4,9 Hz), 10,82 (1H, s).

5

Ejemplo 179

N-{{6-(3-amino-1H-pirazol-1-ilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-4-fluorobenzamida

10 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 171, usando N-{{6-yodo-1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-4-fluorobenzamida y 3-aminopirazol como materiales de partida.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,96 (1H, dd, J = 14,6, 4,4 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 14,6, 7,3 Hz), 5,94 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,23 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,67-7,75 (4H, m), 8,15 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,85 (1H, dd, J = 7,3, 4,4 Hz), 10,78 (1H, s).

Ejemplo 180

20 4-fluoro-N-{{2-oxo-4-(trifluorometilo)-6-[3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-il]-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 171, usando N-{{6-yodo-1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-4-fluorobenzamida y 3-(trifluorometilo)pirazol como materiales de partida.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,99 (1H, dd, J = 14,6, 4,4 Hz), 4,65 (1H, dd, J = 14,6, 7,3 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,08 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,23 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,73 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,94 (1H, s a), 8,63 (1H, s a), 8,86 (1H, dd, J = 7,3, 4,4 Hz), 10,97 (1H, s).

Ejemplo 181

30 4-fluoro-N-{{6-[(3S)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}benzamida

35 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 171, usando N-{{6-yodo-1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-4-il]metil}-4-fluorobenzamida y (3S)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-2-ona como materiales de partida.

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,76-1,87 (1H, m), 2,35-2,44 (1H, m), 3,57-3,75 (1H, m), 3,86 (1H, td, J = 14,1, 3,9 Hz), 4,25-4,31 (1H, m), 4,58 (1H, ddd, J = 23,4, 14,1, 7,8 Hz), 5,76 (1H, s a), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,46 (1H, s), 7,73-7,77 (3H, m), 8,78-8,83 (1H, m), 10,71 (1H, d, J = 3,4 Hz).

Ejemplo 182

4-fluoro-N-{{2-oxo-6-(1H-pirazol-5-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il]metil}benzamida

45 1) Síntesis de 6-bromo-4-hidroxi-1-(4-metoxibencilo)-4-trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona

50 Se disolvió 1-{{5-bromo-2-[(4-metoxibencil)amino]fenil}-2,2,2-trifluoroetana (5,0 g, 12,9 mmol) en un disolvente mixto de ácido acético (20 ml) y agua (2 ml), y a la solución en agitación con calentamiento a 60 °C, se le añadió cianato sódico (85 %, 2,96 g, 38,7 mmol). La solución de reacción se agitó durante una noche en una atmósfera de calentamiento a 60 °C y después, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió agua (100 ml). Después de agitar la solución a temperatura ambiente durante 1 hora, el sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. Después de secar el sólido, se cristalizó en acetato de etilo-hexano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (4,53 g, 81 %) en forma de un sólido de color verde pálido.

55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,77 (3H, s), 4,92 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,19 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,00 (1H, s), 6,76 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,4 Hz)

2) Síntesis de 6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-4-(nitrometilo)-4-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona

60 Una mezcla de 6-bromo-4-hidroxi-1-(4-metoxibencilo)-4-trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona (3,0 g, 6,96 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (13,2 mg, 0,07 mmol) se agitó en xileno (30 ml) durante 3 horas en calentamiento a 150 °C. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, se le añadieron nitrometano (1,88 ml, 35 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,33 ml, 7,7 mmol) y la solución de reacción se agitó durante 1 hora en calentamiento a 100 °C. La solución de reacción se enfrió a 0 °C y se le añadió gradualmente hexano (20 ml) en agitación, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con hexano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (3,29 g, 99 %) en forma de un sólido de color

65

blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,77 (3H, s), 4,90 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,06 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,10 (2H, s a), 6,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,06 (1H, s), 7,13 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,43 (1H, s a).

5

3) Síntesis de 4-(aminometilo)-6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-4-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona

Se agitaron 6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-4-(nitrometilo)-4-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona (1,0 g, 2,1 mmol), hierro (294 mg, 5,3 mmol) y cloruro de amonio (562 mg, 10,5 mmol) en metanol (5 ml) y agua (5 ml) y la solución resultante se calentó durante una noche en una atmósfera de reflujo. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se le añadió metanol (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de retirar el sólido resultante por filtración, el licor madre se concentró y el residuo se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (958 mg, cuant.) en forma de un sólido espumoso incoloro.

10

15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,11 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,42 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,70 (3H, s), 4,90 (1H, d, J = 16,1 Hz), 5,16 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,57 (1H, s), 8,06 (1H, s a).

20

4) Síntesis de N-[[6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida

A una solución en agitación de DMF (5 ml) que contenía 4-(aminometilo)-6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-4-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona (710 mg, 1,60 mmol), ácido 4-fluorobenzoico (246 mg, 1,76 mmol), monohidrato de hidroxibenzotriazol (245 mg, 1,60 mmol) y trietilamina (0,22 ml, 1,6 mmol) a 0 °C, se le añadió poco a poco clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (368 mg, 1,9 mmol). Después de agitar la solución de reacción durante una noche a temperatura ambiente, se le añadió lentamente agua en agitación. Después de que un sólido comenzara a precipitar, se le añadió más cantidad de agua en exceso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua, y después se secó a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (815 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanco.

25

30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,70 (3H, s), 3,87 (1H, dd, J = 14,1,3,9 Hz), 4,43 (1H, dd, J = 14,1,6,8 Hz), 4,92 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,16 (1H, d, J = 16,6 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,27 (2H, t, J = 9,3 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,56 (1H, s a), 7,76 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,13 (1H, s), 8,64 (1H, dd, J = 6,8, 3,9 Hz).

35

5) Síntesis de N-[[6-bromo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida

A una solución en agitación de N-[[6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida (260 mg, 0,46 mmol) en acetonitrilo (6 ml), se añadió gota a gota una solución acuosa (1 ml) de nitrato amónico de cerio (755 mg, 1,38 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió piro-sulfito sódico a la solución de reacción, la solución se agitó durante 30 minutos y después se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 2/1), mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (150 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco.

40

45

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,88 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,43 (1H, d, J = 14,4 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,08-7,15 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,61 (1H, s a), 7,65-7,71 (2H, m).

50

6) Síntesis de 4-fluoro-N-[[2-oxo-6-(1H-pirazol-5-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il]metil]benzamida

Se suspendieron N-[[6-bromo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il]metil]-4-fluorobenzamida (50 mg, 0,112 mmol), ácido 1H-pirazol-5-borónico (29 mg, 0,23 mmol), un complejo de cloruro de paladio-1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno (18,3 mg, 0,022 mmol) y trihidrato de fosfato potásico (60 mg, 0,23 mmol) en DMF (0,5 ml) y agua (0,05 ml), y la solución mixta se agitó a 120 °C durante 30 minutos en irradiación de microondas. Después de dejar enfriar la solución de reacción, la solución se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo (10 mg, 21 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

55

60

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,97 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,36 (1H, dd, J = 13,7, 6,3 Hz), 6,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,22 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,76-7,62 (6H, m), 8,58-8,60 (1H, m a), 9,71 (1H, s).

65

4-fluoro-N- $\{[(4S^*)-2\text{-oxo-6-(1H-pirazol-5-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il]metil}\}$ benzamida

Se sometió 4-fluoro-N- $\{[2\text{-oxo-6-(1H-pirazol-5-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il]metil}\}$ benzamida a resolución óptica mediante HPLC (Chiralpack AD-H, n-hexano:2-propanol = 3:1), y una fracción eluida en un momento posterior se concentró, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo.

Ejemplo 183

N- $\{[6\text{-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il]metil}\}$ benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 182, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona y ácido benzoico como materiales de partida.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,82 (1H, dd, J = 14,1,4,4 Hz), 4,35 (1H, dd, J = 14,1,7,3 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,39-7,42 (4H, m), 7,47-7,51 (1H, m), 7,64-7,66 (3H, m), 8,55 (1H, dd, J = 7,3, 4,4 Hz), 9,78 (1H, s).

Ejemplo 184

2-cloro-N- $\{[6\text{-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il]metil}\}$ benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 182, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona y ácido 2-clorobenzoico como materiales de partida.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,62 (1H, dd, J = 14,1,2,4 Hz), 4,45 (1H, dd, J = 14,1,8,3 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz), 7,27-7,35 (3H, m), 7,35-7,39 (2H, m), 7,77 (1H, s), 8,81 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 9,75 (1H, s).

Ejemplo 185

3-cloro-N- $\{[6\text{-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il]metil}\}$ benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 182, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona y ácido 3-clorobenzoico como materiales de partida.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,83 (1H, dd, J = 14,1,4,4 Hz), 4,34 (1H, dd, J = 14,1,7,3 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,36 (1H, s a), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,56-7,58 (1H, m), 7,60-7,63 (1H, m), 7,67 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,69 (1H, dd, J = 7,3, 4,4 Hz), 9,79 (1H, s).

Ejemplo 186

4-cloro-N- $\{[6\text{-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il]metil}\}$ benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 182, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona y ácido 4-clorobenzoico como materiales de partida.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,82 (1H, dd, J = 14,1, 3,9 Hz), 4,34 (1H, dd, J = 14,1,6,8 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,37 (1H, s a), 7,49 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,68 (1H, s a), 8,64 (1H, s a), 9,78 (1H, s).

Ejemplo 187

N- $\{[6\text{-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il]metil}\}$ 4-fluorobenzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 182, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona y ácido 4-fluorobenzoico como materiales de partida.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,84 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,34 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,26 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,39 (1H, s), 7,69 (1H, s a), 7,75 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 8,58-8,62 (1H, m), 9,79 (1H, s). RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 9,79 (1H, s), 8,62-8,58 (1H,

N- $\{[(4S^*)-6\text{-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il]metil}\}$ 4-fluorobenzamida

Se sometió N- $\{[6\text{-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il]metil}\}$ 4-fluorobenzamida a resolución óptica mediante HPLC (Chiralpack AD-H, n-hexano:2-propanol = 3:1) y una fracción eluida en un momento posterior se concentró, mediante lo cual se obtuvo el compuesto objetivo.

Ejemplo 188

4-fluoro-N- $\{[2\text{-oxo-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il]metil}\}$ benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 182, usando 1-(2-aminofenil)-2,2,2-trifluoroetanol y ácido 4-fluorobenzoico como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,91 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,29 (1H, d, J = 14,1 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,93 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,23-7,28 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,58 (1H, s a), 7,75 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 8,49-8,52 (1H, m a), 9,64 (1H, s a).

Ejemplo 189

N-[[6-cloro-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il]metil]4-fluorobencenosulfonamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 99 y el Ejemplo 182 usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol y cloruro de (4-fluorofenilo)sulfonilo como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,35 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,72 (1H, d, J = 13,2 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,19 (1H, s a), 7,34-7,43 (3H, m), 7,66 (1H, s a), 7,85 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 8,02 (1H, s a), 9,77 (1H, s a).

Ejemplo 190

4-fluoro-N-[[2-oxo-6-(1H-pirazol-4-ilo)-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il]metil]benzamida

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 182, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol como materiales de partida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,86 (1H, dd, J = 13,9, 3,9 Hz), 4,48 (1H, dd, J = 13,9, 7,8 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,21 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,53 (2H, d, J = 2,4 Hz), 7,72 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,80 (1H, s a), 8,02 (1H, s a), 8,57 (1H, dd, J = 7,8, 3,9 Hz), 9,60 (1H, s), 12,86 (1H, s).

Ejemplo 191

N-[[6-bromo-3-metil-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il]metil]4-fluorobenzamida

1) 6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-3-metil-4-(nitrometilo)-4-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona

Se disolvió 6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-4-(nitrometilo)-4-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona (192,1 mg, 0,405 mmol) en DMF (2,0 ml), y se añadieron secuencialmente hidruro sódico (40,5 mg, 1,013 mmol) y yoduro de metilo (76 µl, 215 mmol) a la solución de reacción a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó durante una noche a 50 °C y después se enfrió a temperatura ambiente. Se le añadieron acetato de etilo y agua y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina (acetato de etilo/hexano), mediante lo cual se obtuvo la 6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-3-metil-4-(nitrometilo)-4-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona objetivo (44,3 mg, 22,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,36 (3H, s), 3,77 (3H, s), 5,12 (2H, s), 5,28 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,39 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,73 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 9,0, 2,1 Hz), 7,45 (1H, s a)

2) 4-(aminometilo)-6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-3-metil-4-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona

Se disolvió 6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-3-metil-4-(nitrometilo)-4-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona (217,3 mg, 0,445 mmol) en THF (0,9 ml), metanol (0,9 ml) y agua (0,5 ml), y se añadieron secuencialmente hierro (497 mg, 8,9 mmol) y cloruro de amonio (476 mg, 8,9 mmol) a la solución de reacción a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a 90 °C durante 2,5 horas y después se enfrió a temperatura ambiente y las sustancias insolubles se retiraron por filtración con Celite. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, al residuo se añadieron cloroformo e hidrógenocarbonato sódico saturado, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 1/4), mediante lo cual se obtuvo la 4-(aminometilo)-6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-3-metil-4-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona objetivo (148,3 mg, 72,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

3) Síntesis de N-[[6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-3-metil-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-il]metil]4-fluorobenzamida

Se disolvió 4-(aminometilo)-6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-3-metil-4-(trifluorometilo)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona (36,8 mg, 0,080 mmol) en DMF (1,0 ml), y se añadieron secuencialmente ácido 4-fluorobenzoico (28,1 mg, 0,201 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida (46,2 mg, 0,241 mmol), monohidruro de 1-hidroxibenzotriazol (36,9 mg, 0,241 mmol) y piridina (0,032 ml, 0,402 mmol) a la solución de reacción a temperatura ambiente. Después de agitar la solución de reacción durante una noche a temperatura ambiente, se le añadieron

cloroformo y agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina (cloroformo/metanol = 1/10), mediante lo cual se obtuvo la N-[[6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-3-metil-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-

5 tetrahidroquinazolin-4-il]metil]4-fluorobenzamida objetivo (33,9 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,28 (3H, d, J = 1,0 Hz), 3,77 (3H, s), 4,35 (1H, dd, J = 15,1,4,9 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 15,1,5,9 Hz), 4,99 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,24 (1H, d, J = 16,6 Hz), 5,77 (1H, s a), 6,84-6,78 (3H, m), 7,06-7,10 (2H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,52 (1H, s), 7,56-7,61 (2H, m)

10 4) Síntesis de N-[[6-bromo-3-metil-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-4-il]metil]4-fluorobenzamida

Se disolvió N-[[6-bromo-1-(4-metoxibencilo)-3-metil-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-4-il]metil]4-fluorobenzamida (9,6 mg, 0,017 mmol) en acetonitrilo (1,0 ml) y agua (0,25 ml), y se añadió nitrato amónico de cerio (27,2 mg, 0,050 mmol) a la solución de reacción en refrigeración con hielo. Después de agitar la solución de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas, se añadieron cloroformo y agua a la misma, y la solución se agitó a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina (cloroformo/metanol = 1/4), mediante lo cual se obtuvo la N-[[6-

15 bromo-3-metil-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-4-il]metil]4-fluorobenzamida objetivo (4,0 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,88 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,43 (1H, d, J = 14,4 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,08-7,15 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,61 (1H, s a), 7,65-7,71 (2H, m).

25 Ejemplo de referencia 1

1-(tetrahidropiran-2-ilo)-1H-pirazol de ácido [1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilo)-1H-pirazol-5-il]borónico

Una mezcla de pirazol (14,3 g, 0,21 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (29 ml, 0,32 mmol) y ácido trifluoroacético (0,1 ml, 0,0013 mmol) se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se le añadió hidruro sódico (60 %, 0,2 g, 0,008 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se sometió a destilación a presión reducida (60-65 °C, 0,5-1 mmHg), mediante lo cual se obtuvo 1-(tetrahidropiran-2-ilo)-1H-pirazol (30,8 g, 96 %). A una solución agitada del 1-(tetrahidropiran-2-ilo)-1H-pirazol obtenido (30 g, 197 mmol) en THF (197 ml), se añadió n-butil-litio (solución 2,6 M en hexano, 79 ml) a -78 °C, y la solución de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió borato triisopropilo (50,0 ml, 217 mmol) a -78 °C, y la solución se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 2 N (200 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se extrajo tres veces con cloroformo-etanol. La capa orgánica extraída se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo-hexano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto

40 objetivo (16,0 g, 41,4 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,46-1,52 (2H, m), 1,54-1,66 (1H, m), 1,80 (1H, dc, J = 13,2, 2,9 Hz), 1,92-1,98 (1H, m), 2,21-2,31 (1H, m), 3,49-3,55 (1H, m), 3,85-3,90 (1H, m), 5,92 (1H, dd, J = 10,2, 2,4 Hz), 6,72 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,50 (1H, d, J = 1,5 Hz)

45 Ejemplo de referencia 2

4-alil-6-cloro-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 1, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona y bromuro de alimagnesio como materiales de partida.

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,99 (2H, m), 5,17-5,31 (2H, m), 5,53-5,64 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (1H, s a), 7,33 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 9,31 (1H, s)

55 Ejemplo de referencia 3

6-cloro-4-(3-hidroxiopropilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona

Se disolvió 4-alil-6-cloro-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (2,55 g, 8,74 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 2 en THF (30 ml), y mientras se agitaba la solución de reacción, se le añadió gota a gota 9-BBN (0,5 M-THF, 52 ml) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, seguido de refrigeración con hielo, y se le añadieron gota a gota una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico y una solución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno en refrigeración con hielo. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de añadir una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico a la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico para neutralizar la solución de reacción y el pH de la misma se ajustó a 4. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo para realizar la extracción. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre

65

sulfato sódico. Después de retirar el agente de secado por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/1), mediante lo cual se obtuvo 6-cloro-4-(3-hidroxipropilo)-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (2,56 mg, 94,5 %) en forma de un sólido incoloro.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,17-1,28 (2H, m), 1,38-1,50 (2H, m), 3,40-3,43 (2H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,84 (1H, s).

Ejemplo de referencia 4

10 4-(2-aminoetilo)-6-cloro-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol y bromuro de alimagnesio como materiales de partida.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,09-2,17 (1H, m), 2,30-2,39 (1H, m), 2,51-2,57 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,57 (1H, s a)

Reference ejemplo 5

20 4-(2-aminopropilo)-6-cloro-4-(trifluorometilo)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona

El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con el Ejemplo 27, usando 1-(2-amino-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol y bromuro de alimagnesio como materiales de partida.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,05-1,20 (1H, m), 1,27-1,41 (1H, m), 1,99-2,09 (1H, m), 2,42-2,56 (3H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,57 (1H, s a).

Reference ejemplo 6

ácido [3-fenil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)-1H-pirazol-5-il]borónico

30 El compuesto del título se obtuvo por un método de acuerdo con Reference ejemplo 1, usando 3-fenilpirazol como material de partida.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,47 (1H, s a), 7,76 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,40 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,10 (1H, s), 5,94 (1H, dd, J = 9,8, 2,4 Hz), 3,91 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,58-3,52 (1H, m), 2,40-2,30 (1H, m), 2,02-1,98 (1H, m), 1,90-1,85 (1H, m), 1,68-1,50 (3H, m), 1,31-1,19 (1H, m).

Aplicabilidad industrial

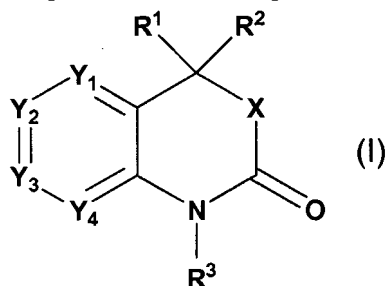
40 Los compuestos de acuerdo con la invención tienen un efecto inhibitorio de LCE excelente y son útiles como un agente de tratamiento para diversas enfermedades relacionadas con LCE tales como enfermedades cardiovasculares, enfermedades del sistema nervioso, enfermedades metabólicas, enfermedades del sistema reproductor y enfermedades del sistema gastrointestinal.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5

[Fórmula Química 1]

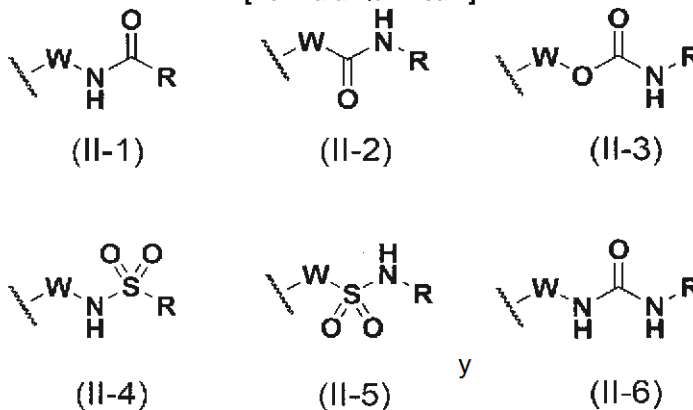


en la que R¹ representa alquilo C₁₋₆ halogenado o cicloalquilo C₃₋₈ halogenado;

R² representa un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en los siguientes grupos:

10

[Fórmula Química 2]



en la que W representa alquileno C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆, alquinileno C₂₋₆ o cicloalquileno C₃₋₆, en donde los alquileno, alquenileno, alquinileno o cicloalquileno pueden estar sustituidos con alquilo C₁₋₃ opcionalmente halogenado, alquilo C₁₋₃ opcionalmente halogenado, hidroxilo o halógeno;

15

R representa alquilo C₁₋₆ cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heteroarilo, en donde los alquilo C₁₋₆ cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C₁₋₆, ciano, fenilo, alquiltio C₁₋₆, hidroxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, di-alquilaminoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilcarbamoilo C₁₋₆, cicloalquilcarbamoilo C₃₋₈, alquilcarbonilamino C₁₋₆ o alquilaminosulfonilo C₁₋₆;

20

R³ representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo;

X representa -O-, -C(R^{4a})(R^{4b})- o -NR⁵-;

25

R^{4a}, R^{4b} y R⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heteroarilo, en donde los alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C₁₋₆, ciano, arilo o heteroarilo;

Y₁ representa -CR⁶ - o -N-;

30

Y₂ representa -CR⁷ - o -N-;

Y₃ representa -CR⁸ - o -N-;

Y₄ representa -CR⁹ - o -N-;

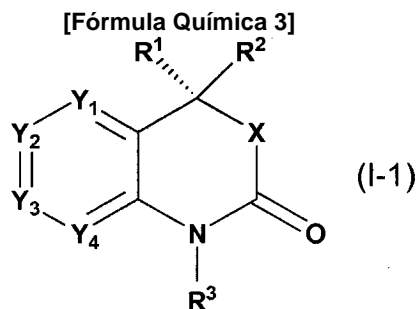
R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆ cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariltio, heteroariltio, alquilcarbonilo C₁₋₆, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₆, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquilcarbamoilo C₁₋₆, cicloalquilcarbamoilo C₃₋₈, heterociclilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, alquilcarbonilamino C₁₋₆, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilamino C₁₋₆, arilsulfonilamino, alquilcarbonilamino C₁₋₆, arilsulfonilamino o heteroarilsulfonilamino, en donde los alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,

40

alquilsulfonilo C₁₋₆, carboxilo y ciano.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula (I-1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



en la que R¹, R², R³, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄ y X tienen los mismos significados que se han definido en la reivindicación 1.

3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R¹ es trifluorometilo.

4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² es un sustituyente representado por la fórmula (II-1), (II-4) o (II-6).

15

5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R en R² es fenilo o heteroarilo, que pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, hidroxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilcarbamoilo C₁₋₆, cicloalquilcarbamoilo C₃₋₈, alquilsulfonilamino C₁₋₆ y alquilsulfamoilo C₁₋₆.

20

6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R³ es un átomo de hidrógeno.

25

7. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que, en el caso en el que Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ sean -CR⁶-, -CR⁷-, -CR⁸- y -CR⁹-, respectivamente, al menos uno de R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, hidroxil-alquilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, di-alquilaminoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, heterocicliilo, arilo, heteroarilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, arilsulfinilo, heteroarilsulfinilo, ariltio, heteroariltio, alquilcarbonilo C₁₋₆, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₆, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquilcarbamoilo C₁₋₆, cicloalquilcarbamoilo C₃₋₈, heterociclicarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₆, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilsulfamoilo C₁₋₆, arilsulfamoilo y heteroarilsulfamoilo, en donde los arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con un grupo seleccionado entre el sustituyente que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C₁₋₆, carboxilo y ciano, y el resto son cada uno un átomo de hidrógeno.

35

40

8. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que X es -O- o -NR⁵-.

9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en medicina.

45

10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un aditivo farmacéuticamente aceptable.

11. Un agente de tratamiento para síndrome metabólico, hígado graso, hiperlipidemia, dislipidemia, hígado graso no alcohólico, obesidad, diabetes, bulimia, una neoplasia maligna o una enfermedad infecciosa, que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 como un principio activo.

50