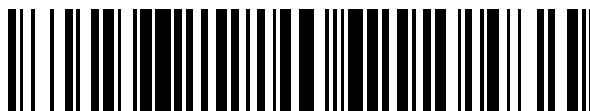


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 626**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 265/36 (2006.01)

C07D 279/16 (2006.01)

A61K 31/5383 (2006.01)

A61K 31/538 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2016** **PCT/IB2016/000771**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2016** **WO16198937**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2016** **E 16738860 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019** **EP 3303331**

54 Título: **Moduladores alostéricos positivos al receptor M1 muscarínico**

30 Prioridad:

08.06.2015 IN 2851CH2015

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

11.07.2019

73 Titular/es:

SUVEN LIFE SCIENCES LIMITED (100.0%)
Serene Chambers Road-5 Avenue-7 Banjara Hills
Hyderabad, Telangana 500034, IN

72 Inventor/es:

NIROGI, RAMAKRISHNA;
MOHAMMED, ABDUL RASHEED;
SHINDE, ANIL KARBHARI;
GAGGINAPALLY, SHANKAR REDDY y
JASTI, VENKATESWARLU

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes

ES 2 719 626 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

Moduladores alostéricos positivos al receptor M1 muscarínico

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), o sus formas isotópicas, estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables como moduladores alostéricos positivos al receptor m1 muscarínico (M1 PAM). La presente invención también describe el método para elaborar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y su uso.

Antecedente de la invención

10 Los receptores de acetilcolina muscarínicos (mAChR), que pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G de clase A (GPCR). Se expresan ampliamente en todo el cuerpo. Hasta la fecha, se han identificado cinco subtipos denominados M1 a M5 que responden al neurotransmisor endógeno acetilcolina (ACh). Desempeñan una función clave en la regulación de la actividad de muchas funciones importantes del sistema nervioso central y periférico, que incluyen la función cognitiva. M1, M3 y M5 se acoplan a Gq, mientras que M2 y M4 se acoplan a través de Gi/o a las rutas de señalización en sentido descendente y los sistemas efectores asociados (Critical Reviews in Neurobiology, 1996, 10, 69-99; Pharmacology & Therapeutics, 2008, 117, 232- 243). M2 y M3 se expresan altamente en la periferia y se sabe que están involucrados en la motilidad gastrointestinal (GI) y en las respuestas parasimpáticas, tales como la salivación (Life Sciences, 1993, 52, 441-448). El receptor muscarínico M1 se expresa predominantemente en las regiones del cerebro tales como la corteza, el hipocampo y la amígdala que participan en la cognición, y, por lo tanto, se espera que la activación selectiva del receptor M1 estimule el rendimiento cognitivo (Annals of Neurology, 2003, 54, 144-146).

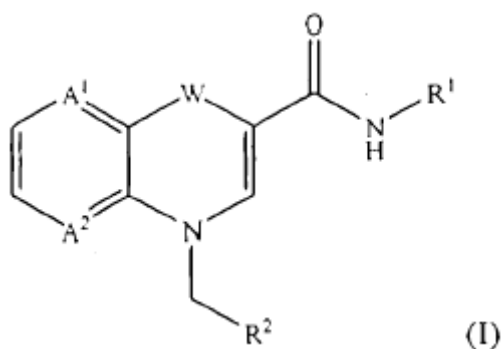
20 Xanomelina, un agonista del receptor muscarínico de acetilcolina con selectividad razonable para los subtipos M1 y M4, produjo efectos significativos sobre la cognición en un ensayo clínico sobre la enfermedad de Alzheimer (AD) (Alzheimer Disease and Associated Disorders, 1998, 12(4), 304-12) aunque los efectos secundarios gastrointestinales llevaron a una alta tasa de deserción en los ensayos clínicos. Existe un alto grado de conservación entre los subtipos de receptores muscarínicos en sus sitios de unión al ligando de acetilcolina ortostérico, lo que dificulta la identificación de un agonista selectivo M1.

30 Para evitar este problema de selectividad y seguridad, un enfoque alternativo consiste en desarrollar PAM M1 que actúan en el sitio de unión alostérica menos conservado. Merck informó sobre el desarrollo del modulador alostérico M1 positivo, PQCA (ácido 1-[[4-ciano-4-(piridina-2-il)piperidin-1-il]metil]-4-oxo-4H-quinolizina-3-carboxílico). Este compuesto es altamente selectivo para M1 sobre los otros subtipos de receptores muscarínicos y se encontró que es eficaz en varios modelos preclínicos de cognición (Psychopharmacology, 2013, 225 (1), 21-30) sin efectos secundarios gastrointestinales en dosis iguales o menores más de cinco veces el margen de la dosis mínima efectiva requerida para mejorar la cognición. En estudios preclínicos se demostró que la activación de M1 aumenta la concentración de acetilcolina en el neurotransmisor en el cerebro. Más aún, la activación de M1 tiene potencial como terapia modificadora de enfermedad para la AD al desplazar el procesamiento de APP hacia la ruta de la α -secretasa no amiloidogénica y al disminuir la hiperfosforilación de tau. Los moduladores alostéricos positivos en el receptor M1 han demostrado aumentar la generación de sAPP α in vitro (The Journal of Neuroscience, 2009, 29, 14271-14286). Por lo tanto, las PAM M1 proporcionan un enfoque para tratar el tratamiento sintomático y modificador de enfermedad de los déficits cognitivos en la AD y la esquizofrenia.

40 Las publicaciones de solicitud de patente PCT, WO2015080904, WO2015049574, WO2015028483, WO2007067489 y WO2011149801 han divulgado algunos compuestos M1 PAM. Si bien se han divulgado varios PAM M1 en la literatura hasta la fecha, ningún fármaco que actúa como PAM M1 se lanza al mercado. Por lo tanto, subsiste la necesidad y alcance sin resolver para descubrir y desarrollar nuevas PAM M1 con nuevas estructuras químicas sin efectos secundarios para el tratamiento de trastornos, que están regulados por los receptores M1.

45 Resumen de la invención

en el primer aspecto, la presente invención se refiere a PAM M1 del compuesto de la fórmula (I),

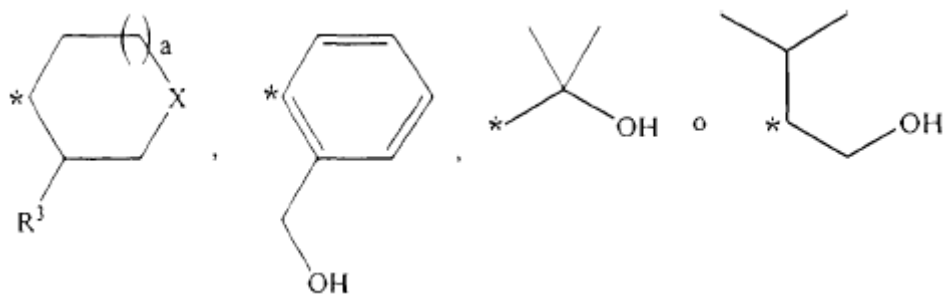


en la que:

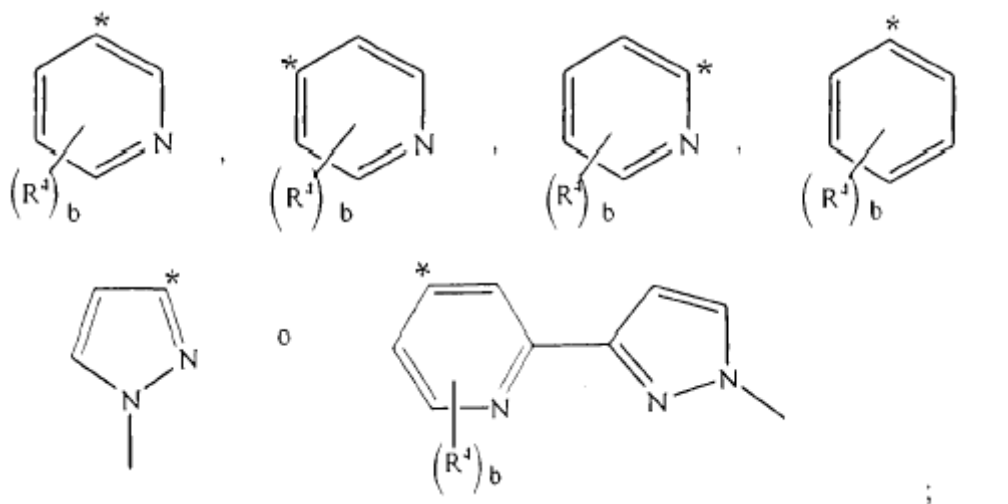
A¹ y A² cada uno representa independientemente CH, CF o N;

W es O, S, S(O) o S(O)₂;

5 R' es



R' es



10 en la que: * representa el punto de adhesión;

R³ es OH, F, NH₂ o H;

R⁴ en cada ocurrencia se selecciona independientemente de halógeno, -O-CH₃, -S-CH₃, -N(CH₂)₂, -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OH, -CN, fenilo, piridilo e hidrógeno; en la que el fenilo y piridilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno o CH₃;

15 X es CH₂, O o NH;

a es 0 o 1; y

b es 1 o 2;

o una forma isotópica, un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a los procesos para preparar el compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como PAM M1.

10 En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de diversos trastornos seleccionados de AD, esquizofrenia, trastornos cognitivos, dolor o trastornos del sueño.

En aún otro aspecto, la presente invención se refiere al uso del compuesto de la fórmula (I), o estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos relacionados con el receptor M1 muscarínico.

15 Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Efecto del ejemplo 18 con donepezilo en déficit de memoria inducido por tiempo

Figura 2: El índice discriminativo que muestra el efecto del ejemplo 18 con donepezilo en déficit de memoria inducido por tiempo

Figura 3: Efecto del ejemplo 18 sobre el déficit de memoria inducido por escopolamina

20 Figura 4: Efecto del ejemplo 18 sobre los niveles de sAPP α corticales en ratones C57BL/6J machos

Figura 5: Efecto del ejemplo 18 sobre los niveles de sAPP α corticales en ratas Wistar macho

Figura 6: Efecto del ejemplo 18 sobre el flujo sanguíneo cerebral en la corteza frontal

Descripción detallada de la invención

25 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en la especificación y las reivindicaciones tienen los significados que se dan a continuación: El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se define como una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata la enfermedad, afección o trastorno particular (ii) elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular (iii) retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en este documento.

30 El término "forma isotópica", como se utiliza en el presente documento, se refiere al compuesto de fórmula (I) en el que uno o más átomos del compuesto de fórmula (I) están sustituidos por sus respectivos isótopos. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen ^2H (deuterio) y ^3H (tritio).

35 El término "estereoisómeros", como se utiliza en el presente documento, se refiere a isómeros del compuesto de fórmula (I) que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio. Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir como estereoisómeros, racematos y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Se pretende que todos estos estereoisómeros individuales, racematos y mezclas de los mismos estén dentro del alcance de la presente invención.

40 El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en el presente documento se refiere a sales del compuesto activo, es decir, el compuesto de fórmula I, y se preparan por reacción con el ácido o derivado de ácido apropiado, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en este documento.

Realizaciones

45 La presente invención abarca todos los compuestos descritos por el compuesto de fórmula (I) sin limitación, sin embargo, los aspectos y elementos preferidos de la invención se discuten en el presente documento en la forma de las siguientes realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I), en la que: W es O; o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I), en la que: W es S o S(O); o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I), en la que: A¹ es CH o CF; o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I), en la que: A¹ es N; o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

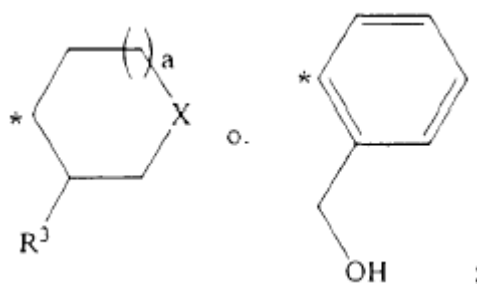
En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I), en la que: A² es CH o CF; o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I), en la que: A² es N; o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En aún otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I), en la que: W es O; A¹ es CH o CF; o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

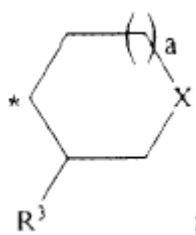
En aún otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I), en la que: W es O; A² es CH o CF; o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I), en la que:
R¹ es



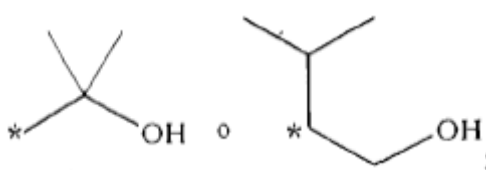
en la que * representa el punto de adhesión; X, R³ y a son como se define en el primer aspecto; o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I), en la que:
R¹ es



en la que * representa el punto de adhesión; X, R³ y a son como se define en el primer aspecto; o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

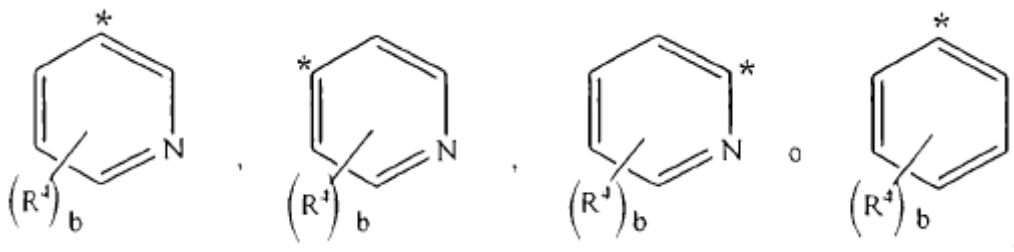
- 25 En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I), en la que:
R¹ es



en la que * representa el punto de adhesión; o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I), en la que:

R^2 es

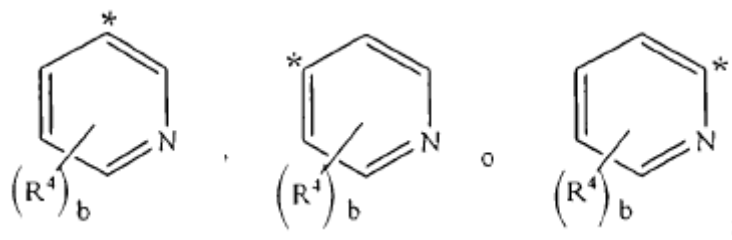


5

en la que * representa el punto de adhesión; R^4 y b son como se define en el primer aspecto o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I), en la que:

R^2 es

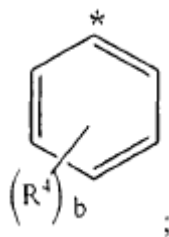


10

en la que * representa el punto de adhesión; R^4 y b son como se define en el primer aspecto o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I), en la que:

R^2 es

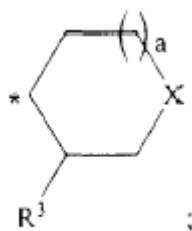


15

en la que * representa el punto de adhesión; R^4 y b son como se define en el primer aspecto o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

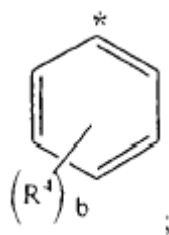
En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I), en la que:

R^1 es



20

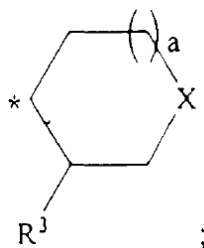
R^2 es



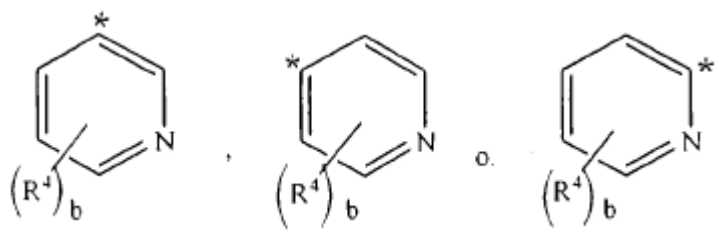
en la que * representa el punto de adhesión; X es CH₂; R³, R⁴, a y b son como se define en el primer aspecto; o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I), en la que:

5 R¹ es



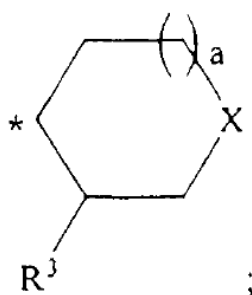
R² es



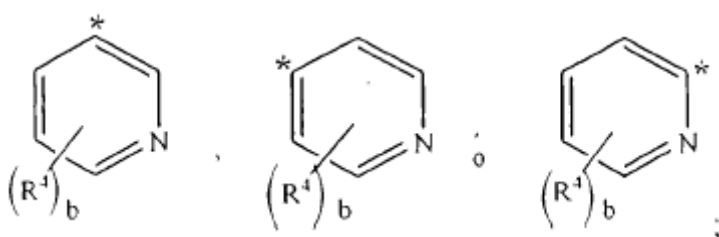
10 en la que * representa el punto de adhesión; X es CH₂; R³, R⁴, a y b son como se define en el primer aspecto, o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I), en la que:

R¹ es



R² es



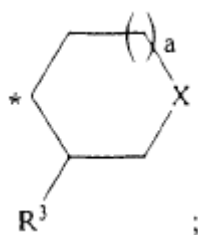
en la que * representa el punto de adhesión; X es NH; R^3 , R^4 , a y b son como se define en el primer aspecto, o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I), en la que:

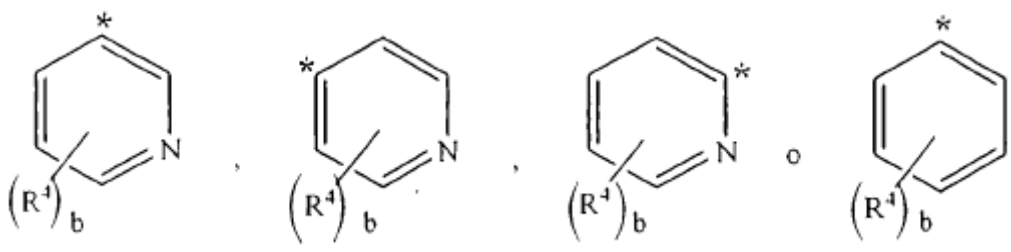
W es O;

5 A^1 y A^2 son CH;

R^1 es



R^2 es



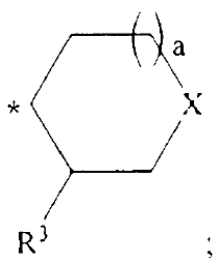
10 en la que * representa el punto de adhesión; R^3 , R^4 , X, a y b son como se define en el primer aspecto; o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I), en la que:

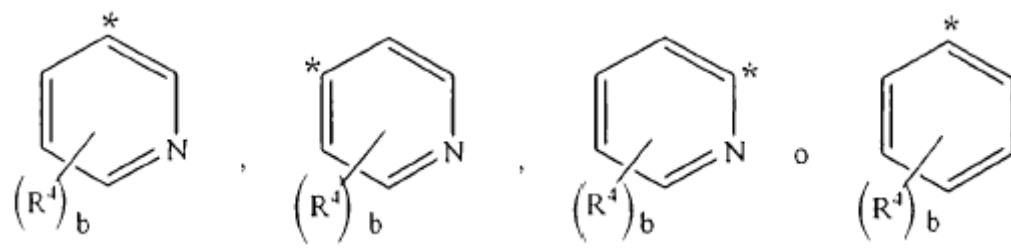
W es S;

A^1 y A^2 son CH;

15 R^1 es



R^2 es



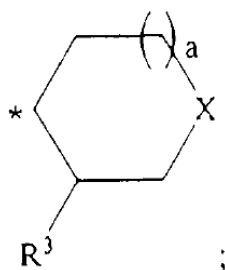
20 en la que * representa el punto de adhesión; R^3 , R^4 , X, a y b son como se define en el primer aspecto; o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I), en la que:

W es O;

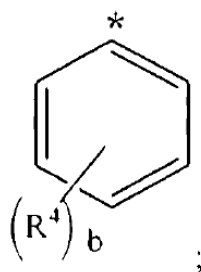
A¹ y A² son CH;

R¹ es



5

R² es



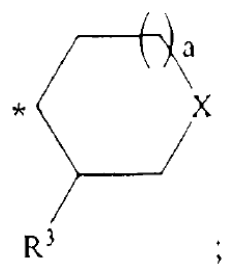
en la que * representa el punto de adhesión; X es CH₂; R³, R⁴, a y b son como se define en el primer aspecto; o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I), en la que:

W es S;

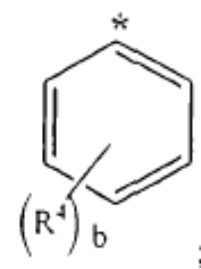
A¹ y A² son CH;

R¹ es



15

R² es



en la que * representa el punto de adhesión; X es CH₂; R³, R⁴, a y b son como se define en el primer aspecto; o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En aún otra realización los compuestos representativos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a,

- N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{2-fluorobencil}-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-2-carboxamida;
 5 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-bencil-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(4-metoxibencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(4-metoxibencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(3-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 10 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-metoxibencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(3-metoxibencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metoxipiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metoxipiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(4-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 15 N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(4-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metoxipiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metoxipiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-trifluorometilbencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 20 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3,4-difluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(2,3-difluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-cloropiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(piridin-3-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(piridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 25 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(piridin-2-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3,4-diclorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,4-diclorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 30 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-bencil-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-1-bencil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-1-{2,3-difluorobencil}-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluorobencil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-2-carboxamida;
 35 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(4-fluorobencil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-1-(3-fluorobencil)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3-carboxamida;

- N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-trifluorometilbencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-clorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(trans-1R, 2R-2-Hidroxiciclopentil)-4-(2,3-difluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(trans-1R, 2R-2-Hidroxiciclopentil)-4-(2-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
- 5 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-clorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(trans-1R, 2R-2-Hidroxiciclopentil)-4-(2,3-difluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(2-Hidroximetilfenil)-4-(2-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(2-Hidroximetilfenil)-4-(2,3-difluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(2-Hidroximetilfenil)-4-(2,3-difluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
- 10 N-(2-Hidroximetilfenil)-4-(2-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(1-Hidroximetil-2-metilpropil)-4-(2-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-bencil-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1R,2R-2-Hidroxiciclohexil)-4-{2-fluorobencil}-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1R, 2R-2-Hidroxiciclohexil)-4-{2-fluorobencil}-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
- 15 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{3-fluorobencil}-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-fenilpiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-fenilpiridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-fluorobencil)-5-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
- 20 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(piridin-2-ilmetil)-5-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(piridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(6'-fluoro-5'-metil-[2,3']bipiridinil-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-piridin-4-ilmetil]-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
- 25 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-fluorobencil)-5,8-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-fluoropiridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metilpiridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metilpiridin-5-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metilpiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
- 30 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metilpiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(piridin-4-ilmetil)-5,8-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(3-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(4-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(3-trifluorometilbencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
- 35 N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(2-metoxipiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(piridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;

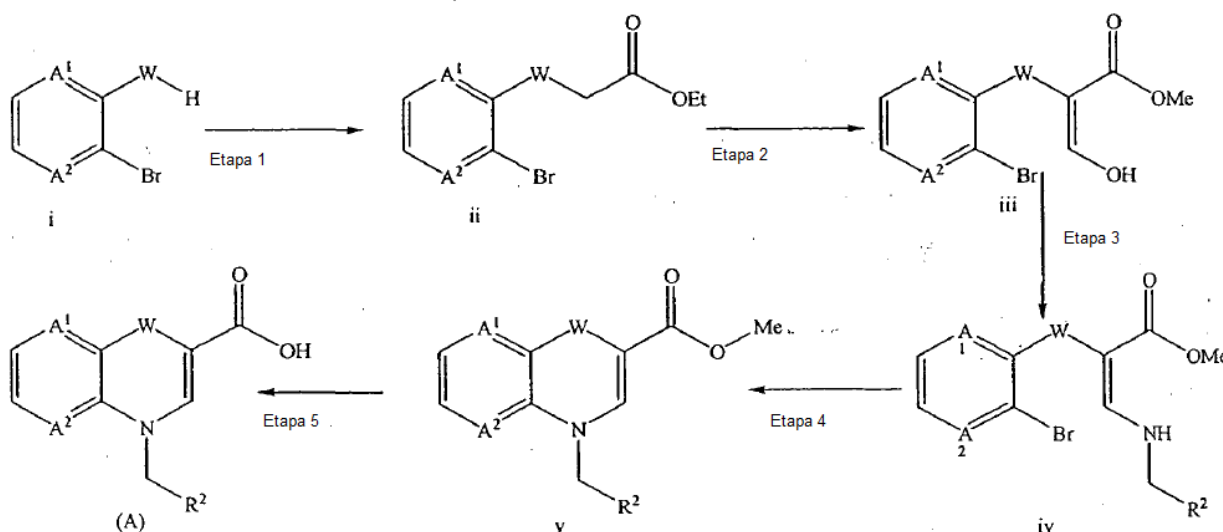
- N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluorobencil)-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;
 5 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-bencil-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{4-metoxibencil}-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{4-fluorobencil}-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{piridin-4-ilmetil}-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;
 10 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{2-cloropiridin-5-ilmetil}-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{piridin-2-ilmetil}-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluorobencil)-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-bencil-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{3-fluorobencil}-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;
 15 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{piridin-2-ilmetil}-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{2-cloropiridin-5-ilmetil}-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(4-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(4-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida; y
 20 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En aún otra realización los compuestos representativos de la sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención incluye, pero no se limita a,

- Clorhidrato de N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 25 Clorhidrato de N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 Trifluoroacetato de N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 Trifluoroacetato de N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 Trifluoroacetato de N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(4-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 Trifluoroacetato de N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(4-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 30 Trifluoroacetato de N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida; y
 Trifluoroacetato de N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida.

El Esquema General 1 representa los procesos para la preparación de los intermedios, en los que W es O y S; A¹, A², y R² son como se define en el primer aspecto.

Esquema General 1



Etapa 1: Preparación del compuesto de la fórmula (ii)

El compuesto de la fórmula (i) se hace reaccionar con bromoacetato de etilo en presencia de una base seleccionada de carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio en un solvente seleccionado de acetonitrilo, DCM, DCE, acetona, THF, DMF y DMSO en un rango de temperatura de 80-100 °C durante 15-17 horas para obtener el compuesto de la fórmula (ii).

Etapa 2: Preparación del compuesto de la fórmula (iii)

El compuesto de la fórmula (ii) obtenido en la etapa 1 se hace reaccionar con formato de metilo en presencia de hidruro de sodio, tert-butoxido de sodio, tert-butoxido de potasio, diisopropilamida litio (LDA) o hexametildisilazida litio (LiHMDS) a 0°C a temperatura ambiente durante 3-5 horas para obtener el compuesto de la fórmula (iii).

Etapa 3: Preparación del compuesto de la fórmula (iv)

El compuesto de la fórmula (iii) obtenido en la etapa 2 se hace reaccionar con amina, $R^2-CH_2-NH_2$ en un solvente seleccionado de metanol, etanol e isopropanol en el rango de temperatura de 25-30°C, durante 10-14 horas para obtener el compuesto de la fórmula (iv). Las aminas, $R^2-CH_2-NH_2$ se adquirieron de fuentes comerciales o se prepararon a partir de sus respectivos haluros/mesilatos/tosilatos a azidas o mediante reducción de los respectivos nitrilos. Los haluros/mesilatos/tosilatos se desplazaron con azida utilizando azida de sodio en solventes seleccionados de DMSO, DMF, DMA y NMP en el rango de temperatura desde temperatura ambiente hasta 110°C. Las azidas y nitrilos se redujeron a aminas utilizando agentes de reducción seleccionados de PPh_3/H_2O , $Pd/C/H_2$, níquel Raney y $NaBH_4NiCl_2$ en solventes seleccionados de THF, MeOH, EtOH y H_2O en el rango de temperatura de 0°C a temperatura ambiente.

Etapa 4: Preparación del compuesto de la fórmula (v)

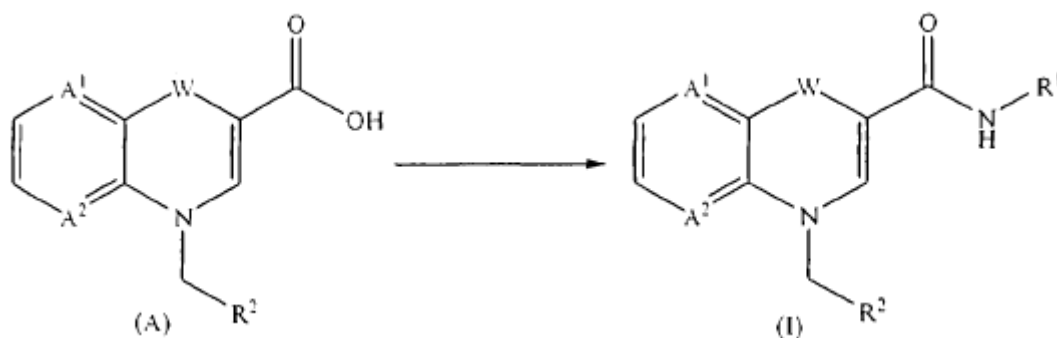
El compuesto de la fórmula (iv) obtenido en la etapa 3 se hace reaccionar con yoduro de cobre, cloruro de cobre o bromuro de cobre en presencia de una base seleccionada de carbonato de cesio, carbonato de potasio o fosfato de potasio en un solvente seleccionado de DMF, NMP, DMA, DMSO, THF y DCE a temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta 90 °C durante 5-7 horas para obtener el compuesto de la fórmula (v).

Etapa 5: Preparación del compuesto de la fórmula (A)

El compuesto de la fórmula (v) obtenido en la etapa 4 se hace reaccionar con hidróxido de sodio en una mezcla 1:1 de agua y metanol bajo reflujo durante 3-5 horas para obtener el compuesto de la fórmula (A).

El Esquema General 2 representa los procesos para la preparación del compuesto de la fórmula (I), en la que A^1 , A^2 , W, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definió anteriormente.

Esquema General 2



Preparación del compuesto de la fórmula (I)

El compuesto de la fórmula (A) se acopla con amina, $R^1\text{-NH}_2$ en presencia de reactivos de acoplamiento tales como HATU, DCC, DIC, TBTU o EDC y base orgánica tal como DIPEA, TEA, DABCO y DBU en un solvente seleccionado de DCM, DMF, DMA, NMP y THF en un rango de temperatura de 25-30 °C durante 15-17 horas para obtener el compuesto de la fórmula (I). Las aminas de $R^1\text{-NH}_2$, tales como (1S,2S)-2-aminociclohexanol (CAS No. 13374-30-6), (1R,2R)-2-aminociclohexanol (CAS No. 931-16-8), 1-amino-2-metil-2-propanol, 2-amino-3-metil-1-butanol, alcohol 2-aminobencílico, (1R,2R)-trans- 2-aminociclopentanol (CAS No. 68327-11-7) y trans 4-amino tetrahidropiran-3-ol (CAS No. 215940-92-4) se adquirieron de fuentes comerciales, mientras que el 4-amino-3-hidroxi piperidina-1-carboxilato de tert-butilo se preparó utilizando los procedimientos como se describe en el documento EP0076530A2 y 4-amino-3-fluoro piperidina-1-carboxilato de tert-butilo se preparó utilizando los procedimientos como se describe en WO2012108490A1.

Preparación del compuesto de la fórmula (I) (en la que W es S(=O))

El compuesto de la fórmula (I) (en la que W es S) se hace reaccionar con NaIO_4 en un solvente seleccionado de una mezcla de 1:1:2 de metanol, THF y agua en un rango de temperatura de 25-30 °C durante 14-17 horas para obtener el compuesto de la fórmula (I) (en la que W es S(=O)).

Preparación de sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (I)

El compuesto de fórmula (I) se puede convertir opcionalmente en su sal farmacéuticamente aceptable por reacción con el ácido o derivado de ácido apropiado.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para aquellos expertos en la técnica. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico y fosfórico o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido oxálico, succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, málico, tartárico, benzoico, p-toluico, p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico o naftalensulfónico.

En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I). Con el fin de utilizar el compuesto de fórmula (I), o sus estereoisómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables en terapia, normalmente se formularán en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse de una manera convencional utilizando uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El excipiente farmacéuticamente aceptable es un vehículo o diluyente. Por lo tanto, los compuestos activos de la invención se pueden formular para dosificación oral. Dichas composiciones farmacéuticas y procedimientos para prepararlas son bien conocidos en la técnica.

La dosis de los compuestos activos puede variar dependiendo de factores tales como la edad y el peso del paciente, la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que se va a tratar y dichos otros factores. Por lo tanto, cualquier referencia con respecto a la cantidad farmacológicamente efectiva de los compuestos de fórmula general (I), estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se refiere a los factores mencionados anteriormente.

En otra realización, los trastornos relacionados con los receptores M1 muscarínicos se seleccionan del grupo que consiste en AD, esquizofrenia, trastornos cognitivos, dolor o trastornos del sueño.

En aún otra realización, la presente invención divulga un método de tratamiento de trastornos relacionados con los receptores muscarínicos M1 que comprenden el compuesto de fórmula (I) en combinación con otros agentes terapéuticos seleccionados de inhibidores de la colinesterasa, por ejemplo, donepezilo, y antagonista del receptor de NMDA, por ejemplo, memantina.

Los reactivos comerciales se utilizaron sin purificación adicional. La temperatura ambiente se define como un rango de temperatura ambiente, normalmente de 25 °C a 35 °C. Todos los espectros de masas se obtuvieron utilizando

condiciones ESI a menos que se indique lo contrario. Los espectros de ^1H -RMN se registraron a 400 MHz en un instrumento Bruker. Se utilizó cloroformo deuterado, metanol o sulfóxido de dimetilo como solvente. El TMS se utilizó como estándar de referencia interno. Los valores de desplazamiento químico se expresan en valores de partes por millón (δ). Las siguientes abreviaturas se utilizan para la multiplicidad de las señales de RMN: s = singlete, bs = singlete ancho, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, qui = quinteto, h = hepteto, dd = doble doblete, dt = doble triplete, tt = triplete de tripletes, m = multiplete. La cromatografía se refiere a la cromatografía en columna realizada con gel de sílice de malla 100 - 200 y ejecutada bajo condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía flash).

Los estereoisómeros como regla general se obtienen generalmente como racematos que se pueden separar en los isómeros ópticamente activos de una manera conocida per se. En el caso de los compuestos de fórmula general (I) que tienen un átomo de carbono asimétrico, la presente invención se refiere a la forma D, la forma L y las mezclas D, L y en el caso del compuesto de fórmula general (I) que contiene una serie de átomos de carbono asimétricos, las formas diastereoméricas y la invención se extienden a cada una de estas formas estereoisoméricas y a mezclas de los mismos, que incluyen racematos. Los compuestos de fórmula general (I) que tienen un carbono asimétrico y, como regla general, se obtienen como racematos, se pueden separar unos de otros mediante los métodos habituales, o cualquier isómero dado se puedan obtener mediante síntesis estereo específica o asimétrica. Sin embargo, también es posible emplear un compuesto ópticamente activo desde el principio, obteniéndose un compuesto enantiomérico o diastereomérico ópticamente activo correspondiente como el compuesto final.

Los estereoisómeros de los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar por una o más formas que se presentan a continuación:

i) Uno o más de los reactivos se pueden utilizar en su forma ópticamente activa.

ii) En el proceso de reducción se pueden emplear catalizadores ópticamente puros o ligandos quirales junto con un catalizador metálico. El catalizador metálico puede ser rodio, rutenio, iridio y similares. Los ligandos quirales pueden ser preferiblemente fosfinas quirales. (Principles of Asymmetric synthesis, J. E. Baldwin Ed., Tetrahedron series, 14, 311-316).

iii) La mezcla de estereoisómeros se puede resolver mediante métodos convencionales, como la formación de sales diastereoméricas con ácidos quirales o aminas quirales o amino alcoholes quirales, aminoácidos quirales. La mezcla resultante de diastereómeros se puede separar luego por métodos tales como cristalización fraccionada, cromatografía y similares, a lo que sigue una etapa adicional de aislamiento del producto ópticamente hidrolizando el derivado.

iv) La mezcla de estereoisómeros se puede resolver mediante métodos convencionales, tales como resolución microbiana, que resuelve las sales diastereoméricas formadas con ácidos quirales o bases quirales.

Los ácidos quirales que se pueden emplear pueden ser ácido tartárico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido canforsulfónico, aminoácidos y similares. Las bases quirales que se pueden emplear pueden ser alcaloides cinchona, brucina o un aminoácido básico tal como lisina, arginina y similares. En el caso de los compuestos de fórmula general (I) que contienen isomería geométrica, la presente invención se refiere a todos estos isómeros geométricos. Las siguientes abreviaturas se utilizan en este documento:

CuI : Yoduro de cobre

CS_2CO_3 : carbonato de cesio

DCM : Diclorometano

DCE : Dicloroetano

DCC : N,N'-diciclohexilcarbodiimida

DIC : N,N'-diisopropilcarbodiimida

DIPEA : N,N-diisopropiletilamina

DBU : 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno

DABCO : 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano

DMA : Dimetilacetamida

DMF : N,N-dimetilformamida

DMSO : sulfóxido de dimetilo

EDC : dicloruro de etileno

- H₂ : gas hidrógeno
- HATU : hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
- HCl : ácido clorhídrico
- IPA : alcohol isopropílico
- 5 K₃PO₄ : fosfato de potasio
- MeOH : Metanol
- NaHCO₃: bicarbonato de sodio
- NaIO₄ : metaperyodato de sodio
- NaOH : hidróxido de sodio
- 10 Na₂SO₄ : sulfato de sodio
- NMP : N-Metil-2-pirrolidinona
- NiCl₂ : cloruro de níquel
- NaBH₄ : borohidruro de sodio
- PPh₃ : trifenilfosfina
- 15 RT : temperatura ambiente (25-30 °C)
- TBTU : tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
- TAD : trietilamina
- THF : tetrahidrofurano
- TMS : tetrametilsilano
- 20 Preparación de intermedios:
- Intermedio 1: 2,3-Difluorobencilamina (I-1)
- Etapas 1: Preparación de 1-azidometil-2,3-difluorobenceno
- A una solución agitada de 1-bromometil-2,3-difluorobenceno (50.0 g, 241.5 mmol) en DMF (483.0 mL) a temperatura ambiente, se agregó azida sodio (23.5 g, 362.3 mmol) durante un periodo de 15 minutos y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter y se lavó con agua. La capa orgánica se seco sobre Na₂SO₄ anhidro y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 43.4 g. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.22-7.05 (m, 3H), 4.44 (s, 2H).
- 25
- Etapas 2: Preparación de 2,3-difluorobencilamina:
- A una solución agitada de 1-azidometil-2,3-difluorobenceno (41.3 g, 244.3 mmol) obtenida en la etapa anterior en THF (490.0 mL) a 0°C, se agregaron trifenilfosfina (70.4 g, 268.8 mmol) y agua (13.2 mL, 733.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se diluyó con acetato de etilo. La masa de reacción se lavó con agua y solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La masa cruda obtenida se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 23.1 g; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.15-7.0 (m, 3H), 3.93 (s, 2H): Masa (m/z): 144.1 (M+H)⁺.
- 30
- Utilizando el procedimiento experimental anterior, las siguientes bencil aminas sustituidas se prepararon partiendo de los haluros de bencilo disponibles comercialmente respectivos a intermedios azida.
- 35
- Intermedio 2: 3-Trifluorometilbencilamina (I-2)
- ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (s, 1H), 7.58-7.43 (m, 3H), 3.95 (s, 2H): Masa (m/z): 176.4 (M+H)⁺.
- Intermedio 3: 4-Pirazol-1-il bencilamina (I-3)
- 40 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.3Hz, 2H), 6.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H): Masa (m/z): 174.0 (M+H)⁺.

Intermedio 4: 3,4-Difluorobencilamina (I-4)

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.22-7.08 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 1H), 3.85 (s, 2H): Masa (m/z): 144.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 5: 2,4-Diclorobencilamina (I-5)

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.70-7.50 (m, 3H), 3.75 (s, 2H). Masa (m/z): 176.2, 178.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Intermedio 6: 4-Piridilmetilamina (I-6)

A una solución agitada de 4-cianopiridina (100.0 mg, 0.96 mmol) en metanol (4.0 mL) a temperatura ambiente, se agregó Pd/C 10% (50.0 mg) y se agitó durante 3 horas bajo atmósfera de hidrógeno. La masa de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 63.6 mg; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.52 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H): Masa (m/z): 109.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

Utilizando el procedimiento experimental anterior, las piridilo aminas se prepararon partiendo de los piridilo nitrilos disponibles comercialmente respectivos.

Intermedio 7: 3-Aminometilpiridina (I-7)

15 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.58 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H): Masa (m/z): 109.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 8: 2-Aminometil-6-metilpiridina (1-8)

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.62-7.51 (m, 1H), 7.20-7.0 (m, 2H), 4.12-4.0 (m, 2H), 2.54 (s, 3H): Masa (m/z): 123.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 9: 3-Fluoro-4-aminometilpiridina (I-9)

20 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.43-7.36 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 1H), 3.91 (s, 2H): Masa (m/z): 127.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 10: 2-Fenil-4-aminometilpiridina (1-10)

Etapas 1: Preparación de 2-fenil-4-cianopiridina

25 A una solución agitada de 2-cloro-4-cianopiridina (500 mg, 3.61 mmol) en una mezcla 1:1 de DMF y agua (18 mL) a temperatura ambiente, ácido fenilborónico (524.1 mg, 4.33 mmol), PPh_3 (2.8 mg, 0.01 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16.5 mg, 0.018 mmol) se agregaron secuencialmente. La temperatura de reacción luego se elevó a 110°C y se agitaron los contenidos a esta temperatura durante 1 hora. La masa de reacción se diluyó con éter, se lavó con agua, solución salina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título.

30 Rendimiento: 43.4 g; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.86 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.58-7.48 (m, 3H), 7.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H): Masa (m/z): 181.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapas 2: Preparación de 2-fenil-4-aminometilpiridina

35 A una solución agitada de 2-fenil-4-cianopiridina (625.0 mg, 3.4 mmol) en metanol (17.0 mL) a temperatura ambiente, 10% de Pd/C (312.0 mg) se agregó y se agitó durante 3 horas bajo atmósfera de hidrógeno. La masa de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para obtener el compuesto del título.

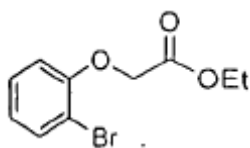
Rendimiento: 63.6 mg; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.63 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50-7.36 (m, 5H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H): Masa (m/z): 185.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Utilizando el procedimiento experimental anterior, el siguiente intermedio se preparó con alguna variación no crítica.

Intermedio 11: 2-(2-Fluoro-3-metilpiridina-5-il)-4-aminometilpiridina (I-11)

40 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.63 (dd, J = 5.0, 7.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.32-8.26 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.36 (s, 3H): Masa (m/z): 218.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 12: 2-bromofenoxi acetato de etilo (I-12)

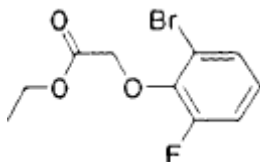


A una solución de 2-bromofenol (30.2 g, 174.6 mmol), Cs_2CO_3 (85.3 g, 261.8 mmol) en acetonitrilo (350 mL), se agregó bromoacetato de etilo (23.2 mL, 209.5 mmol) durante un periodo de 15 minutos a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó gradualmente a reflujo y se agitó durante 16 horas bajo reflujo hasta que se consumió el fenol de partida como se indica por TLC. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró bajo vacío hasta secado. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título.

10 Rendimiento: 43.8 g; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.27 (q, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H): Masa (m/z): 281.1, 283.1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

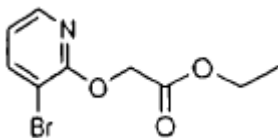
Utilizando el procedimiento experimental anterior, se prepararon los siguientes intermedios, I-13 a I-17.

Intermedio 13: 2-bromo-6-fluoro fenoxi acetato de etilo (I-13)



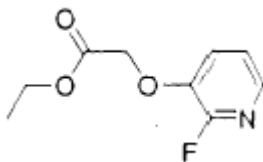
15 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 7.0-6.91 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.28 (q, 2H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H): Masa (m/z): 299.0, 301.1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Intermedio 14: 3-bromo piridin-2-iloxi acetato de etilo (I-14)



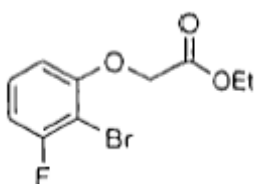
20 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.36 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 1.29 (t, J = 6.9 Hz, 3H): Masa (m/z): 260.1, 262.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 15: 2-fluoro piridin-3-iloxi acetato de etilo (I-15)



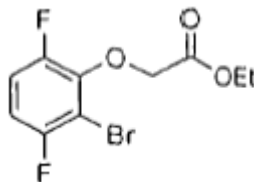
25 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.24 (q, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H): Masa (m/z): 200.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 16: 2-bromo-3-fluoro fenoxi acetato de etilo (I-16)



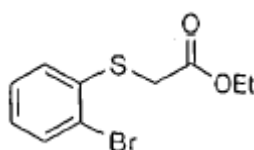
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.25-7.0 (m, 1H), 6.81 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.27 (q, 2H), 1.30 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H): Masa (m/z): 277.0, 279.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 17: 2-bromo-3,6-difluoro fenoxi acetato de etilo (I-17)



5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.10-7.0 (m, 1H), 6.90-6.82 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.27 (q, 2H), 1.30 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H): Masa (m/z): 294.0, 296.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 18: 2-bromofenilsulfanil acetato de etilo (I-18)

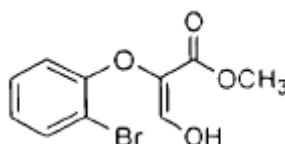


10 A una solución de 2-bromotiofenol (10.0 g, 52.9 mmol), Cs_2CO_3 (25.8 g, 79.4 mmol) en acetonitrilo (210 mL) a temperatura ambiente, se agregó bromoacetato de etilo (7.0 mL, 63.5 mmol) durante un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y la mezcla de reacción se sometió a reflujo (80-85°C) durante 16 horas hasta que se consumió el fenol de partida como se indica por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró bajo vacío hasta secado. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, solución salina, se secó sobre

15 Na_2SO_4 anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 13.8 g; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.61 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.21 (q, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H): Masa (m/z): 275.0, 277.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 19: 2-(2-bromofenoxi)-3-hidroxi acrilato de metilo (I-19)

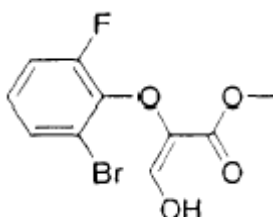


20 A una solución agitada del intermedio, 1-12 (18.02 g, 69.5 mmol) en formato de metilo (105.3 mL) enfriado a 0°C, se agregó lentamente una suspensión de hidruro de sodio (11.1 g, 278.0 mmol, dispersión de aceite al 60%) durante 0.5 hora y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se trató con agua enfriada con hielo (400 mL) y se separó la capa acuosa. La capa acuosa se acidificó con HCl 1N y luego se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, solución saturada de NaHCO_3 y finalmente con solución salina. La

25 capa orgánica se seco sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener un producto crudo (18.9 g) como una mezcla de isómeros con suficiente pureza para uso en las siguientes reacciones sin purificación adicional. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.1 (bs, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H): Masa (m/z): 271.2, 273.1 ($\text{M}-\text{H}$) $^+$.

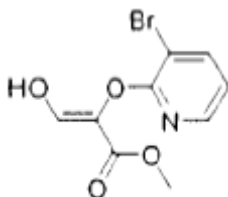
30 Utilizando el procedimiento de reacción anterior los siguientes intermedios, I-20 a 1-24 se prepararon utilizando los intermedios I-13 a 1-17.

Intermedio 20: 2-(2-bromo-6-fluorofenoxi)-3-hidroxi acrilato de metilo (I-20)



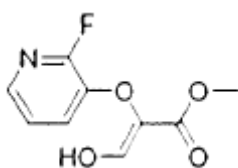
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.45-7.32 (m, 2H), 7.18-6.95 (m, 2H), 3.68 (s, 3H): Masa (m/z): 313.0, 315.1 (M+Na) $^+$.

Intermedio 21: 2-(3-bromopiridin-2-iloxi)-3-hidroxi acrilato de metilo (I-21)



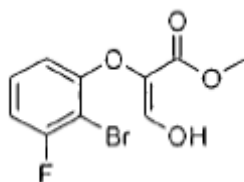
5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.84 (t, 1H), 3.78 (s, 3H): Masa (m/z): 246.0, 248.1 (M+H) $^+$.

Intermedio 22: 2-(2-fluoro piridin-3-iloxi)-3-hidroxi acrilato de metilo (I-22)



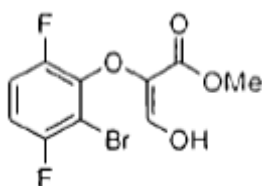
Masa (m/z): 213.2 (M+H) $^+$.

Intermedio 23: 2-(2-bromo-3-fluorofenoxi)-3-hidroxi acrilato de metilo (I-23)



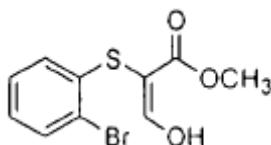
10 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.26-7.15 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 1H), 6.70-6.60 (m, 1H), 3.82 (s, 3H): Masa (m/z): 289.0, 291.2 (M-H) $^+$.

Intermedio 24: 2-(2-bromo-3,6-difluorofenoxi)-3-hidroxi acrilato de metilo (I-24)



15 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.15-6.80 (m, 3H), 3.90 (s, 3H): Masa (m/z): 307.0, 309.0 (M-H) $^+$.

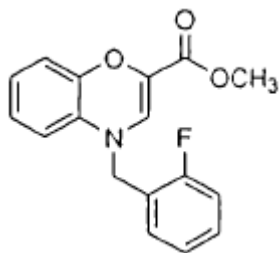
Intermedio 25: 2-(2-bromofenilsulfanil)-3-hidroxi acrilato de metilo (I-25)



20 A una solución agitada del intermedio, 1-18 (16.0 g, 58.2 mmol) en formato de metilo (88.1 mL) enfriado a 0°C, se agregó lentamente una suspensión de hidruro de sodio (9.3 g 232.7 mmol, dispersión de aceite al 60%) durante 0.5 h. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas y se trató con agua enfriada con hielo (400 mL). Las dos capas se separaron. La capa acuosa se acidificó con HCl 1N y luego se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua, solución saturada de NaHCO_3 y solución salina. La capa orgánica se seco sobre Na_2SO_4 anhidro; el solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 12.49 (bs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.62 (bs, 1H): Masa (m/z): 287.1, 289.1 (M+H) $^+$.

25

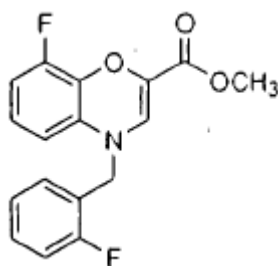
Intermedio 26: 4-(2-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxilato de metilo (I-26)



5 A una solución del intermedio, 1-19 (1.2 g, 4.4 mmol) en MeOH (18 mL) se agregó 2-fluorobencilamina (0.55 g, 4.4 mmol) y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron hasta secado. El residuo
 10 crudo (1.79 g) se volvió a disolver en DMF (4.4 mL) y se agregaron CuI (175.6 mg, 0.92 mmol) y CS₂CO₃ (3.1 g, 9.2 mmol). Se le permitió a la mezcla de reacción agitarse vigorosamente a 85-90 °C durante 6 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución al 10% de HCl, con solución salina y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida para producir el compuesto del
 15 título. Rendimiento: 1.48 g; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40-7.25 (m, 1H), 7.20-7.0 (m, 3H), 6.70-6.60 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.75 (s, 3H): Masa (m/z): 300.2 (M+H)⁺.

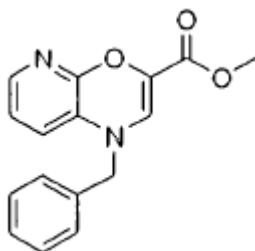
Utilizando el procedimiento de reacción anterior, los siguientes intermedios, I-27 a 1-31 se prepararon al hacer reaccionar los intermedios I-20 a I-24 con bencil aminas apropiadas.

Intermedio 27: 8-fluoro-4-(2-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxilato de metilo (1-27)



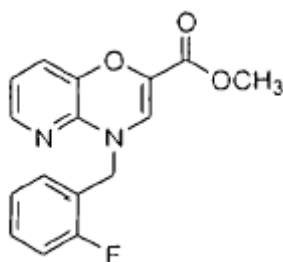
15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.60-6.50 (m, 3H), 6.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.77 (s, 3H): Masa (m/z): 318.2 (M+H)⁺.

Intermedio 28: 1-bencil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3-carboxilato de metilo (I-28)



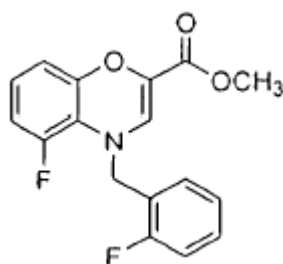
20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.54 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 5H), 6.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.60-6.50 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.72 (s, 3H): Masa (m/z): 283.2 (M+H)⁺.

Intermedio 29: 4-(2-fluorobencil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-2-carboxilato de metilo (I-29)



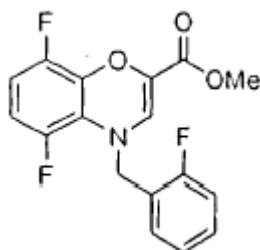
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.54 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 1H), 7.10-7.0 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.54 (dd, $J = 5.1, 7.5$ Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.73 (s, 3H): Masa (m/z): 301.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Intermedio 30: 5-fluoro-4-(2-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxilato de metilo (I-30)



^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.49 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.70-6.62 (m, 1H), 6.55-6.40 (m, 3H), 4.64 (s, 2H), 3.77 (s, 3H): Masa (m/z): 318.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

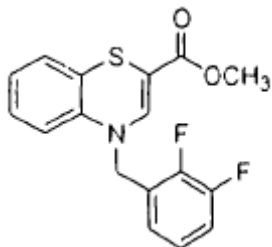
Intermedio 31: 5,8-difluoro-4-(2-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxilato de metilo (I-31)



10

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.56-6.38 (m, 3H), 4.64 (s, 2H), 3.76 (s, 3H): Masa (m/z): 336.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 32: 4-(2,3-difluorobencil)-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxilato de metilo (I-32)

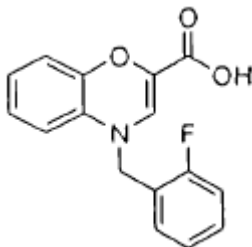


15 A una solución del intermedio, I-25 (0.8 g, 2.77 mmol) en MeOH (11 mL) se agregó 2,3-difluorobencilamina, (I-1, 0.4 g, 2.77 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron hasta secado. El residuo crudo (1.21 g) se volvió a disolver en DMF (5.4 mL) y a la solución se agregaron CuI (55.6 mg, 0.29 mmol) y K_3PO_4 (1.24 g, 5.86 mmol). Se le permitió a la mezcla de reacción agitarse vigorosamente a 100-110 °C durante 16 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución al 10% de HCl, con solución salina y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el crudo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice para producir el compuesto del título.

20

Rendimiento: 0.55 g; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.20 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.90-6.78 (m, 3H), 6.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.74 (s, 3H): Masa (m/z): 333.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 33: ácido 4-(2-Fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxílico (I-33)

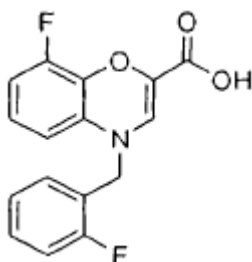


- 5 A una solución agitada del intermedio, 1-26 (1.45 g, 4.86 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol y agua (24 mL), se agregó NaOH (0.39 g, 9.7 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo (85-90°C) durante 4 horas. Después de enfriar la masa de reacción a temperatura ambiente los volátiles se evaporaron a una mitad de su volumen bajo presión reducida. La masa de reacción obtenida se lavó una vez con éter, se enfrió a 5°C, se acidificó con HCl 1N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se seco sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 0.4 g; ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.1 (bs, 1H), 7.50 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 6.7, 13.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.70-6.62 (m, 2H), 6.50-6.42 (m, 1H), 6.42-6.36 (m, 1H), 4.61 (s, 2H): Masa (m/z): 286.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

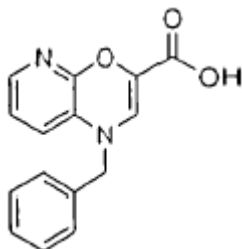
- 15 Utilizando el procedimiento de reacción anterior, los siguientes intermedios, I-34 a I-38 se prepararon al utilizar los intermedios, I-27 a I-31.

Intermedio 34: ácido 8-Fluoro-4-(2-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxílico (I-34)



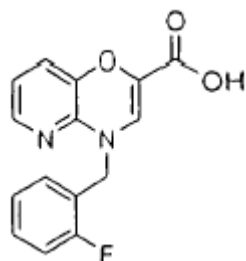
^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.33 (bs, 1H), 7.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.70-6.62 (m, 2H), 6.28-6.22 (m, 1H), 4.64 (s, 2H): Masa (m/z): 304.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 20 Intermedio 35: ácido 1-Bencil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3-carboxílico (I-35)



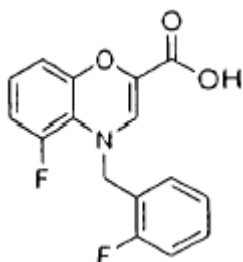
^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.33 (bs, 1H), 7.52 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 4H), 7.28 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 5.0, 7.7$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H): Masa (m/z): 269.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 36: ácido 4-(2-Fluorobencil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-2-carboxílico (I-36)



^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.18-7.03 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 5.1, 7.6 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H): Masa (m/z): 287.2 ($M+H$) $^+$.

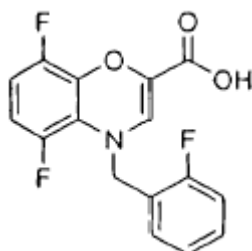
Intermedio 37: ácido 5-Fluoro-4-(2-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxílico (I-37)



5

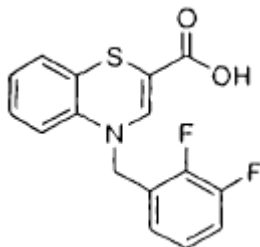
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.42 (bs, 1H), 7.53 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.42-7.32 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 6.68-6.58 (m, 1H), 6.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H): Masa (m/z): 304.3 ($M+H$) $^+$.

Intermedio 38: ácido 5,8-Difluoro-4-(2-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxílico (I-38)



10 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.45 (bs, 1H), 7.54 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.28-7.18 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.82-6.72 (m, 1H), 6.72-6.62 (m, 1H), 4.74 (s, 2H): Masa (m/z): 322.1 ($M+H$) $^+$.

Intermedio 39: ácido 4-(2,3-Difluorobencil)-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxílico (I-39)



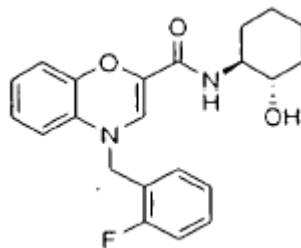
15 A una solución agitada del intermedio, 1-32 (0.23 g, 0.69 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol y agua (2.8 mL), se agregó NaOH (55.2 mg, 1.4 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo (85-90°C) durante 6 horas. Después de enfriar la masa de reacción a temperatura ambiente, los volátiles se evaporaron a una mitad de su volumen bajo presión reducida. La masa de reacción obtenida se lavó con éter, se enfrió a 0-5°C, se acidificó con HCl 1N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se seco sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título.

20 Rendimiento: 0.21 g; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.36 (bs, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H): Masa (m/z): 318.3 ($M+H$) $^+$.

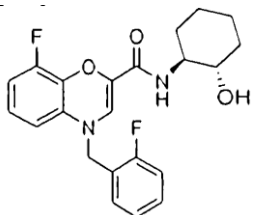
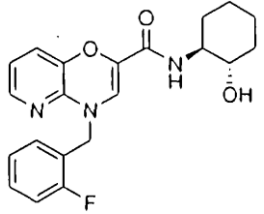
Preparación de compuestos representativos de la fórmula (I).

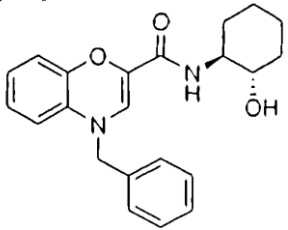
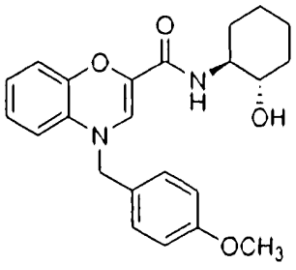
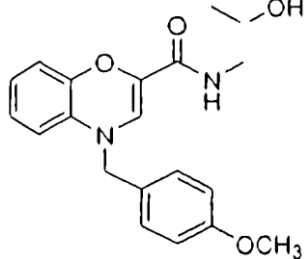
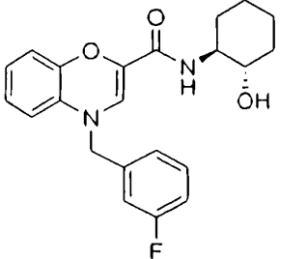
Ejemplo 1:

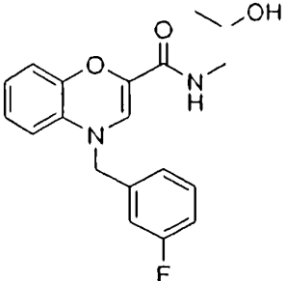
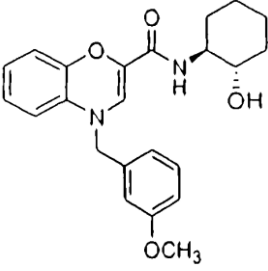
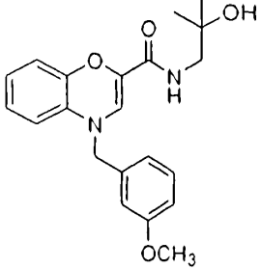
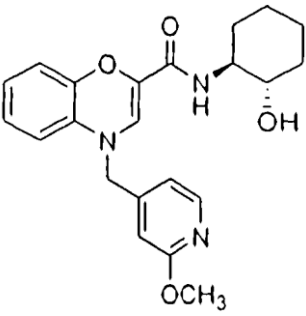
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida

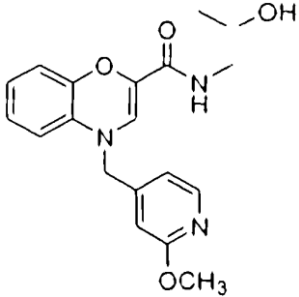
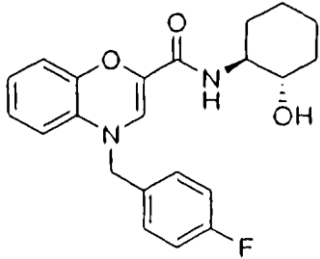
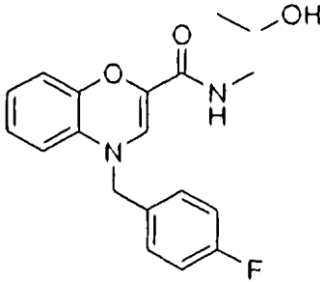
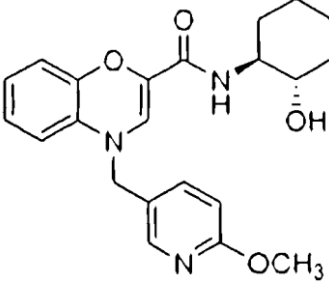


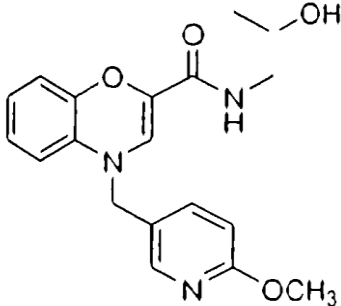
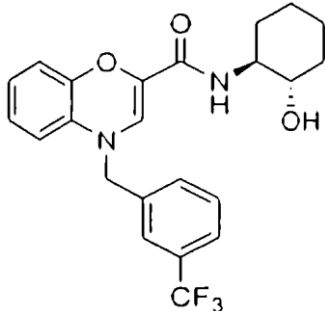
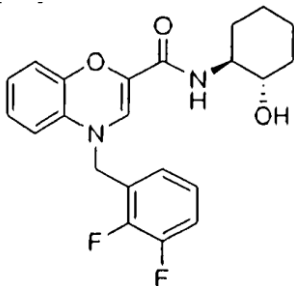
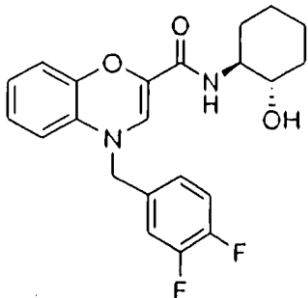
- 5 A una solución del intermedio, I-33 (100.8 mg, 0.35 mmol) en diclorometano (2.0 mL) a temperatura ambiente, se agregó DIPEA (0.15 mL, 0.88 mmol), HATU (0.15 g, 0.39 mmol) y clorhidrato de (1S,2S) 2-aminociclohexanol (53.5 mg, 0.35 mmol) secuencialmente mientras se agitaba vigorosamente. Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas antes de diluirla con diclorometano. La masa de reacción se lavó con agua, solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se evaporó bajo vacío. La masa cruda obtenida
- 10 se purificó sobre columna en gel de sílice para producir el compuesto del título. Rendimiento: 106.4 mg; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.17-7.05 (m, 2H), 6.72-6.62 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.56-6.49 (m, 1H), 6.30-6.23 (m, 1H), 5.99 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.83 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.42-1.18 (m, 4H); Masa (m/z): 383.4 (M+H)⁺.
- 15 Ejemplos 2 a 72: Los compuestos de los Ejemplos 2 a 72 se prepararon al seguir los procedimientos experimentales descritos en el Ejemplo 1 dado anteriormente, con algunas variaciones no críticas utilizando ácidos apropiados, por ejemplo, I-33 a 1-38 con R¹NH₂ adecuado.

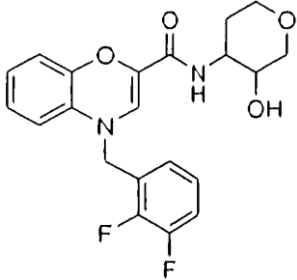
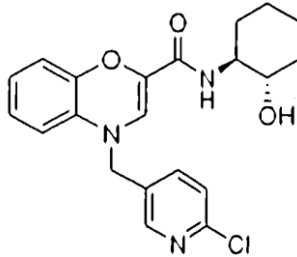
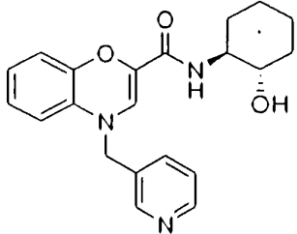
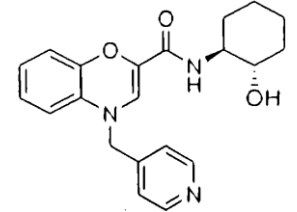
Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
2	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-(2-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.44 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.63-6.48 (m, 3H), 6.08-6.02 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.78-3.64 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 401.3 (M + H) ⁺ .
3	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-{2-fluorobencil}-4H-pirido [3,2-b][1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 6.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 5.93 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.66-3.65 (m, 1H), 3.38-3.37 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.38-1.21 (m, 4H); Masa (m/z): 384.3 (M+H) ⁺ .

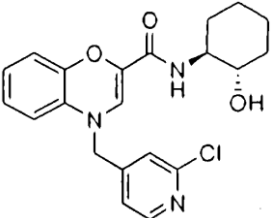
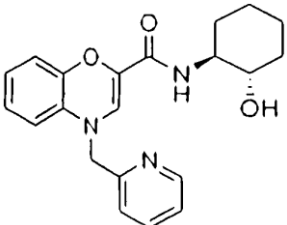
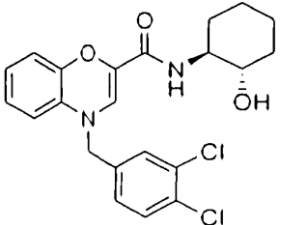
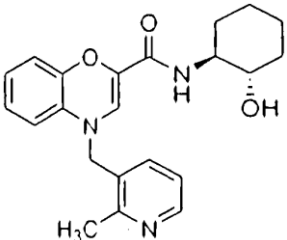
Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
4	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-bencil-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.32 (m, 4H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.70-6.58 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.52-6.48 (m, 1H), 6.23 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.0 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.89 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.77-3.65 (m, 1H), 3.45-3.33 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 365.2 (M+H)⁺.
5	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-(4-metoxibencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.68-6.61 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.53-6.48 (m, 1H), 6.30-6.24 (m, 1H), 5.98 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.90 (bs, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75-3.62 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.42-1.18 (m, 4H); Masa (m/z): 395.1 (M+H)⁺.
6	N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(4-metoxibencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.68-6.62 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.54-6.49 (m, 1H), 6.49-6.42 (m, 1H), 6.30-6.23 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.35 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.25 (s, 6H); Masa (m/z): 369.3 (M+H)⁺.
7	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-(3-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48-7.30 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.70-6.60 (m, 2H), 6.58-6.51 (m, 2H), 6.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.80 (bs, 1H), 3.78-3.66 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.43-1.18 (m, 4H); Masa (m/z): 383.4 (M+H)⁺.

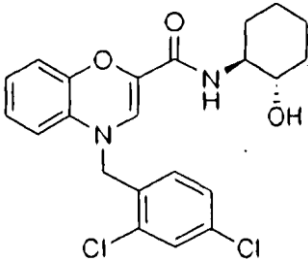
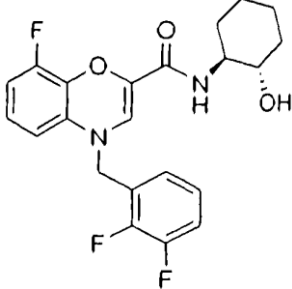
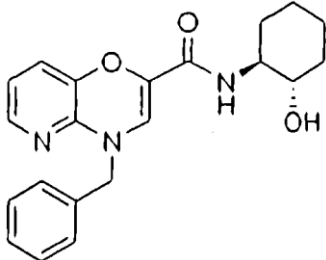
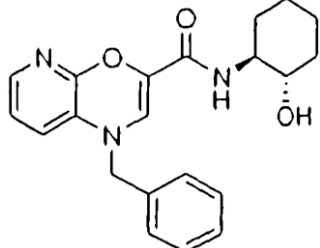
Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
8	N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(3-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.28 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70-6.60 (m, 2H), 6.58-6.43 (m, 3H), 6.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.36 d, (d, 6.1 Hz, 2H), 1.26 (s, 6H); Masa (m/z): 357.3 (M+H)⁺.
9	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-(3-metoxibencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.26 (m, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.68-6.60 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.52-6.48 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 5.99 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.89 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.41-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 395.2 (M+H)⁺.
10	N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(3-metoxibencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.25 (m, 1H), 6.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.68-6.60 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.55-6.50 (m, 1H), 6.50-6.43 (m, 1H), 6.26-6.21 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.35 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.25 (s, 6H); Masa (m/z): 369.1 (M+H)⁺.
11	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-(2-metoxipiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.72-6.62 (m, 2H), 6.58-6.52 (m, 2H), 6.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (bs, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 396.1 (M+H)⁺.

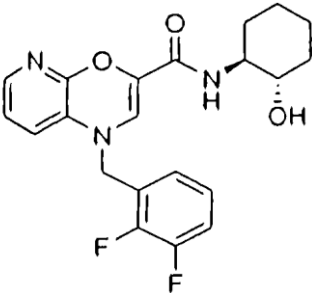
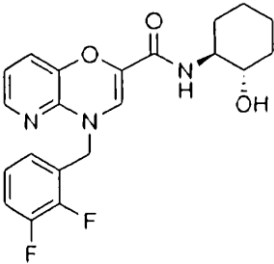
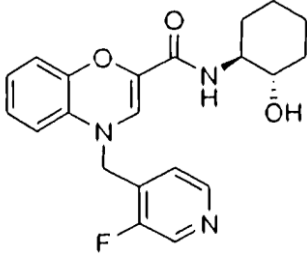
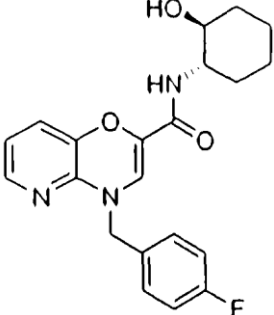
Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
12	N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metoxipiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72-6.60 (m, 2H), 6.58-6.43 (m, 3H), 6.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.36 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.68 (s, 1H), 1.26 (s, 6H); Masa (m/z): 370.3 (M+H)⁺.
13	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-(4-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.32 (m, 2H), 7.04 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.70-6.62 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.55-6.50 (m, 1H), 6.21 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.80 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.78-3.65 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.43-1.18 (m, 4H); Masa (m/z): 383.4 (M+H)⁺.
14	N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(4-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.70-6.50 (m, 2H), 6.60-6.38 (m, 3H), 6.19 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.36 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 2.75 (bs, 1H), 1.26 (s, 6H); Masa (m/z): 357.3 (M+H)⁺.
15	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-(2-metoxipiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74-6.66 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.56-6.52 (m, 1H), 6.36-6.30 (m, 1H), 6.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.81 (bs, 1H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.41-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 396.1 (M+H)⁺.

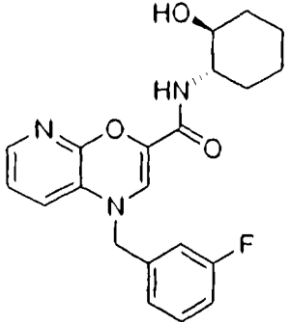
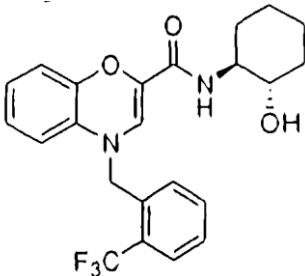
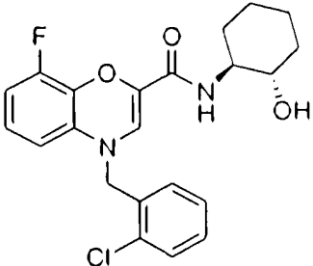
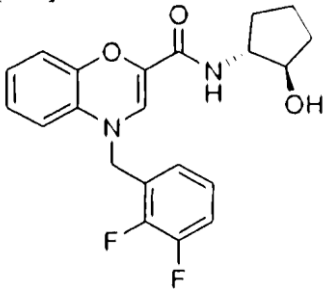
Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
16	N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metoxipiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.74-6.66 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.55-5.45 (m, 2H), 6.34-6.26 (m, 1H), 4.36 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.37 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 2.76 (bs, 1H), 1.27 (m, 6H); Masa (m/z): 370.3 (M+H)⁺.
17	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-(3-trifluorometilbencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.66-7.58 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76-6.62 (m, 2H), 6.62-6.53 (m, 2H), 6.18 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 433.1 (M+H)⁺.
18	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16-7.03 (m, 2H), 6.72-6.63 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.55-6.50 (m, 1H), 6.26-6.18 (m, 1H), 6.01 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.76 (bs, 1H), 3.75-3.64 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 401.3 (M+H)⁺.
19	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-(3,4-difluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.25-7.08 (m, 3H), 6.72-6.62 (m, 2H), 6.58-6.52 (m, 2H), 6.16 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.73 (bs, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 401.3 (M+H)⁺.

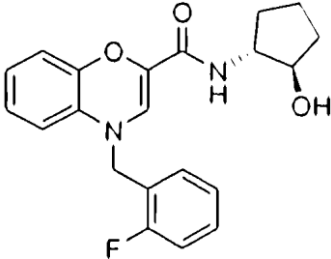
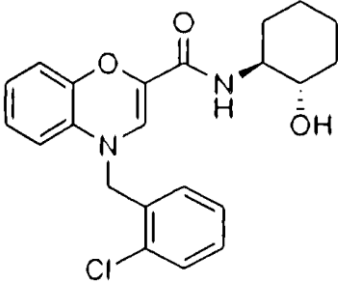
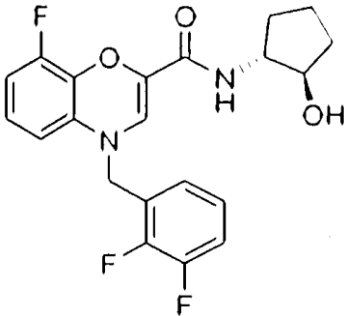
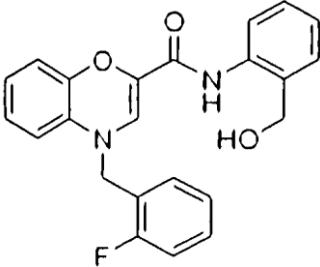
Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
20	N-(3-hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(2,3-difluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.23 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.18-7.05 (m, 2H), 6.73-6.64 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.58-6.50 (m, 1H), 6.28-6.22 (m, 1H), 6.06 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 5.0, 11.3 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 4.3, 11.6 Hz, 1H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.45 (dt, J = 1.7, 11.6 Hz, 1H), 3.16 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.0-1.92 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H); Masa (m/z): 403.3 (M+H)⁺.
21	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-(2-cloropiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.39 (bs, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.75-6.63 (m, 2H), 6.60-6.50 (m, 2H), 6.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 400.3, 402.3 (M+H)⁺.
22	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-(piridin-3-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.62 (bs, 1H), 8.55 (bs, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 6.70-6.60 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.56-6.50 (m, 1H), 6.21-6.18 (m, 1H), 6.07-6.0 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.78-3.65 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.99 (bs, 1H), 2.18-1.95 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 366.4 (M+H)⁺.
23	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-(piridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.59 (bs, 2H), 7.3 (bs, 2H), 6.75-6.60 (m, 2H), 6.59-6.52 (m, 2H), 6.15-6.0 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.78-3.65 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.05 (bs, 1H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 366.4 (M+H)⁺.

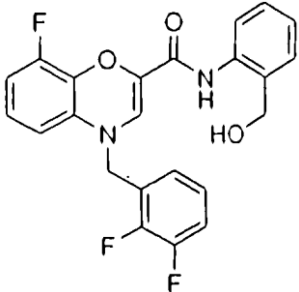
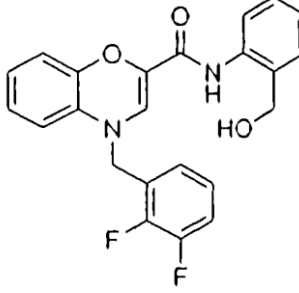
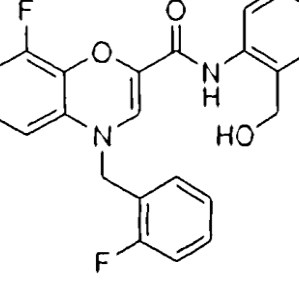
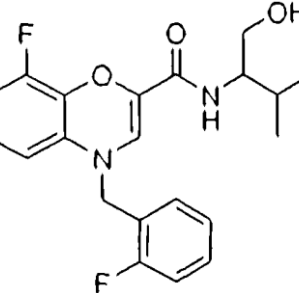
Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
24	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.76-6.62 (m, 2H), 6.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.10-6.0 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.60 (bs, 1H), 3.48-3.36 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 1.41-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 400.2, 402.2 (M+H)⁺.
25	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-(piridin-2-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.59 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.72-6.60 (m, 3H), 6.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.85 (bs, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.15-1.94 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 366.4 (M+H)⁺.
26	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-(3,4-diclorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48-7.42 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.74-6.61 (m, 2H), 6.58-6.52 (m, 2H), 6.14 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.45-3.36 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 433.2, 435.2 (M+H)⁺.
27	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10-6.95 (m, 2H), 6.70-6.50 (m, 4H), 6.22 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.78-3.58 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.15-1.94 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 380.4 (M+H)⁺.

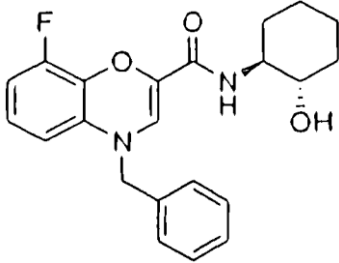
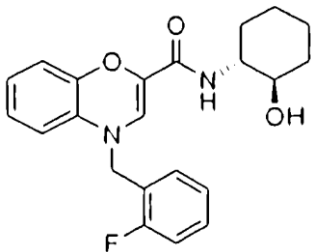
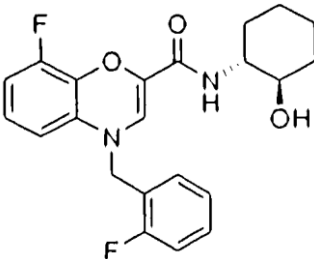
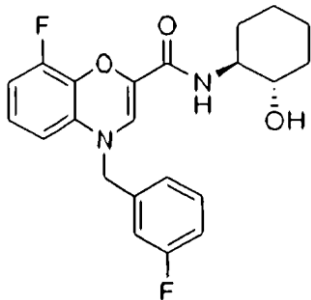
Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
28	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-(2,4-diclorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	^1H-RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.48-7.43 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 1H), 6.73-6.62 (m, 2H), 6.58-6.52 (m, 2H), 6.09 (d, 7.3 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 1H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 433.3, 435.3 (M+H)$^+$.
29	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-(2,3-difluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	^1H-RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.21 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18-7.05 (m, 2H), 6.65-6.50 (m, 3H), 6.08-6.0 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.61 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.43-1.22 (m, 4H); Masa (m/z): 419.2 (M+H)$^+$.
30	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-bencil-4H-pirido [3,2-b][1,4]oxazina-2-carboxamida 	^1H-RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 4H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 1H), 2.08 (d, 1H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.38-1.21 (m, 4H); Masa (m/z): 366.2 (M+H)$^+$.
31	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-1-bencil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3-carboxamida 	^1H-RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 4H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 1H), 2.08 (d, 1H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.38-1.21 (m, 4H); Masa (m/z): 419.2 (M+H)$^+$.

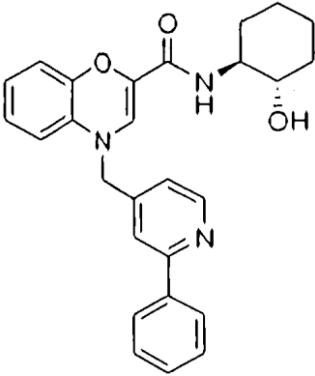
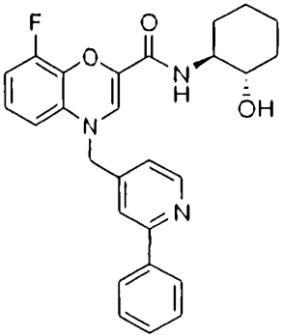
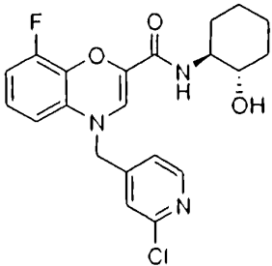
Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
32	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-1-{2,3-difluorobencil}-1H-pirido [2,3-b][1,4]oxazina-3-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (bs, 1H), 7.57 (bs, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.82 (d, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.70-3.69 (m, 1H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.40-1.23 (m, 4H); Masa (m/z): 402.2 (M+H)⁺.
33	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluorobencil)-4H-pirido [3,2-b][1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.94 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 1H), 2.09-2.06 (d, 1H), 1.98-1.96 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.39-1.21 (m, 4H); Masa (m/z): 402.2 (M+H)⁺.
34	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-(3-flúor piridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.47 (s, 1H), 8.40 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 6.73-6.60 (m, 2H), 6.56-6.52 (m, 2H), 6.13 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.45-3.30 (m, 1H), 2.15-2.06 (d, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.42-1.21 (m, 4H); Masa (m/z): 384.3 (M+H)⁺.
35	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-4-fluorobencil)-4H-pirido [3,2-b][1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60-7.55 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.10-6.97 (m, 2H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.60-6.50 (m, 2H), 5.97-5.90 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 2.0-1.90 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.39-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 384.2 (M+H)⁺.

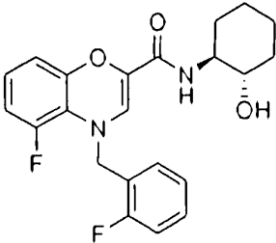
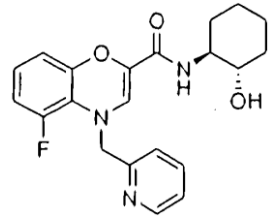
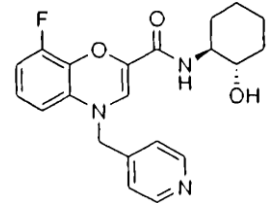
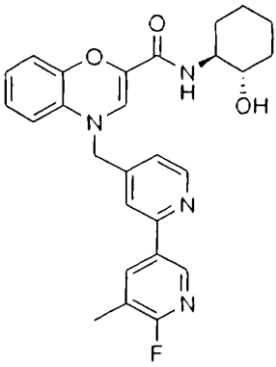
Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
36	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-1-(3-fluorobencil)-1H-pirido [2,3-b][1,4]oxazina-3-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60-7.50 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.10-6.97 (m, 2H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.60-6.50 (m, 2H), 6.05-5.90 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 2.0-1.90 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.39-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 384.3 (M+H)⁺.
37	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-(2-trifluorometilbencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.78-7.68 (m, 2H), 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.70-6.50 (m, 4H), 6.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.82-3.68 (m, 2H), 3.45-3.36 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.0-1.90 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 433.3 (M+H)⁺.
38	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-(2-clorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.62-6.47 (m, 3H), 6.06 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.45-1.22 (m, 4H); Masa (m/z): 417.2 (M+H)⁺.
39	N-(trans-1R, 2R-2-Hidrox ciclopentil)-4-(2,3-difluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15-7.03 (m, 2H), 6.70-6.63 (m, 2H), 6.55-6.50 (m, 2H), 6.28-6.20 (m, 1H), 6.15-6.10 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.80-1.63 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 1H); Masa (m/z): 387.2 (M+H)⁺.

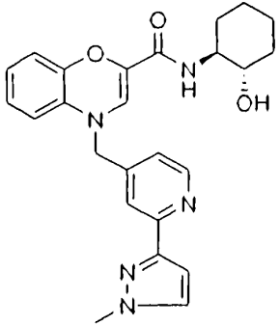
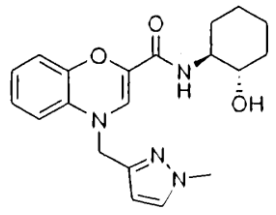
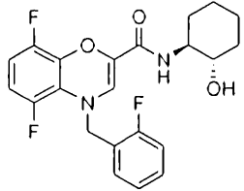
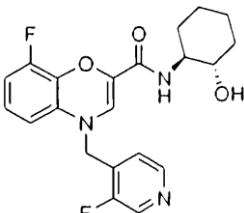
Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
40	N-(trans-1R, 2R-2-Hidrox ciclopentil)-4-(2-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.09 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.70-6.60 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.52-6.48 (m, 1H), 6.30-6.26 (m, 1H), 6.15-6.08 (m, 1H), 4.66 (bs, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.10-2.0 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 1H); Masa (m/z): 369.3 (M+H)⁺.
41	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-(2-clorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.52-7.46 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.68-6.58 (m, 2H), 6.53-6.48 (m, 2H), 6.14-6.10 (m, 1H), 5.98 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.74 (bs, 1H), 3.73-3.60 (m, 1H), 3.43-3.32 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 399.3 (M+H)⁺.
42	N-(trans-1R, 2R-2-Hidroxiciclopentil)-4-(2,3-difluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.24-7.18 (m, 1H), 7.16-7.04 (m, 2H), 6.65-6.56 (m, 1H), 6.55-6.48 (m, 2H), 6.21-6.16 (m, 1H), 6.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.08-3.98 (m, 1H), 4.41-4.31 (m, 1H), 2.33-2.13 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.79-1.62 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H); Masa (m/z): 405.2 (M+H)⁺.
43	N-(2-hidroxi metilfenil)-4-(2-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.0 (bs, 1H), 8.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.42-7.25 (m, 3H), 7.22-7.05 (m, 3H), 6.75-6.62 (m, 3H), 6.62-6.57 (m, 1H), 6.36-6.27 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (bs, 1H); Masa (m/z): 391.2 (M+H)⁺.

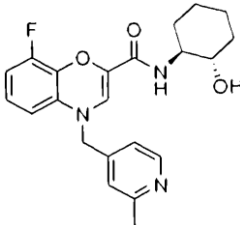
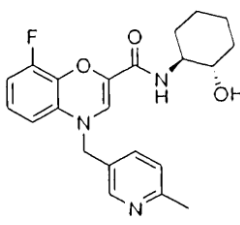
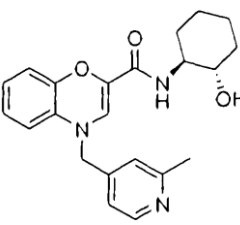
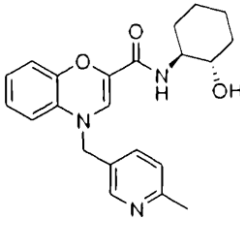
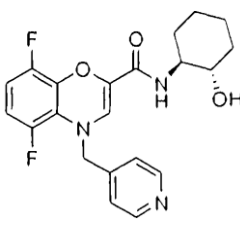
Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
44	N-(2-hidroximetilfenil)-4-(2,3-difluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	^1H-RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9.27 (bs, 1H), 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 3H), 6.70-6.55 (m, 3H), 6.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.29 (bs, 1H); Masa (m/z): 427.2 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
45	N-(2-hidroximetilfenil)-4-(2,3-difluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	^1H-RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9.07 (bs, 1H), 8.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.20-7.02 (m, 4H), 6.70-6.55 (m, 5H), 6.30-6.25 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.31 (bs, 1H); Masa (m/z): 409.1 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
46	N-(2-hidroximetilfenil)-4-(2-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	^1H-RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9.24 (bs, 1H), 8.18-8.08 (m, 1H), 7.60-7.10 (m, 7H), 6.75-6.50 (m, 3H), 6.10 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.32 (bs, 1H); Masa (m/z): 409.1 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
47	N-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-4-(2-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	^1H-RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.44 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.65-6.50 (m, 3H), 6.26 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.76-3.64 (m, 1H), 2.89 (bs, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.06-0.96 (m, 6H); Masa (m/z): 389.2 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.

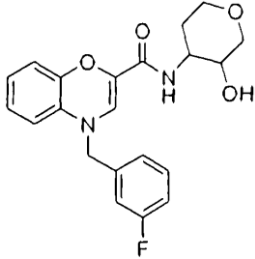
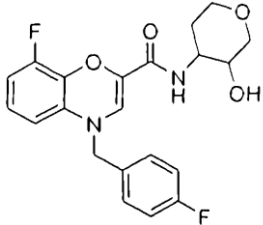
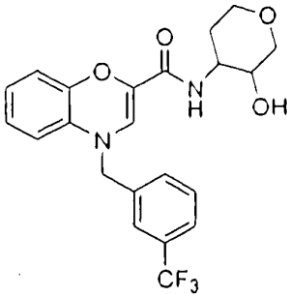
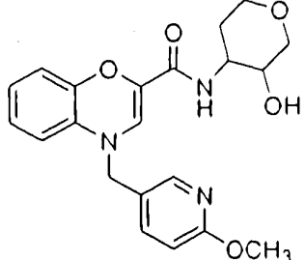
Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
48	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-bencil-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43-7.36 (m, 5H), 7.36-7.26 (m, 2H), 6.62-6.46 (m, 2H), 6.10-6.02 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 383.3 (M+H)⁺.
49	N-(cis-1R, 2R-2-hidrox ciclohexil)-4-{2-fluorobencil}-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.17-7.05 (m, 2H), 6.72-6.62 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.56-6.49 (m, 1H), 6.30-6.23 (m, 1H), 5.99 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.83 (bs, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.42-1.18 (m, 4H); Masa (m/z): 383.4 (M+H)⁺.
50	N-(cis-1R, 2R-2-hidrox ciclohexil)-4-{2-fluorobencil}-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.63-6.48 (m, 3H), 6.08-6.02 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.78-3.64 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 401.3 (M+H)⁺.
51	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-{3-fluorobencil}-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.30 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.62-6.50 (m, 3H), 6.06 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.78-3.64 (m, 2H), 3.46-3.37 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 401.3 (M+H)⁺.

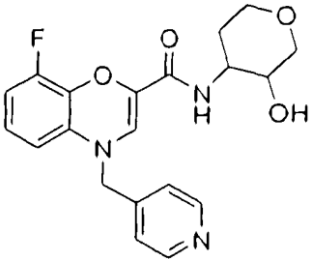
Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
52	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-(2-fenilpiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.52-7.40 (m, 4H), 6.70-6.60 (m, 3H), 6.55 (dd, J = 1.2, 7.4 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 1.2, 7.3 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.80-3.63 (m, 1H), 3.49 (bs, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.41-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 442.2 (M + H)⁺.
53	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-(2-fenilpiridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.68 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.02-7.96 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.55-7.42 (m, 4H), 6.62-6.52 (m, 2H), 6.08 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.59 (bs, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.41-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 460.1 (M+H)⁺.
54	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.39 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.65-6.55 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.08 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.49 (bs, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 1.41-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 418.2, 420.2(M+H)⁺

Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
55	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-(2-fluorobencil)-5-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.12 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.70-6.63 (m, 1H), 6.58-6.52 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 401.2 (M+H) ⁺ .
56	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-(piridin-2-ilmetil)-5-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.58 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 6.70-6.62 (m, 1H), 6.55-6.45 (m, 2H), 6.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 384.3 (M+H) ⁺ .
57	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-(piridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.60 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.62-6.52 (m, 3H), 6.07 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.78-3.65 (m, 1H), 3.56 (bs, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 384.3 (M+H) ⁺ .
58	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-(6'-fluoro-5'-metil- [2,3 '] bipiridinil-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-Carboxamida 	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.67 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.05-8.0 (m, 1H), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 6.73-6.55 (m, 4H), 6.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.01 (bs, 1H), 3.80-3.63 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.16-2.06 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.41-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 475.2 (M+H) ⁺ .

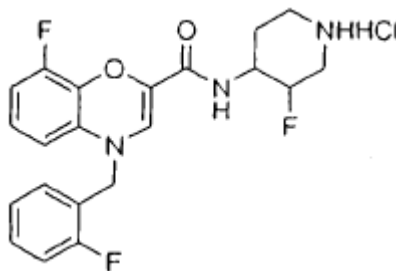
Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
59	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-piridin-4-ilmetil]-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.13 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.72-6.60 (m, 2H), 6.60-6.53 (m, 2H), 6.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.47-3.37 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.41-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 446.4 (M+H) ⁺ .
60	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.72-6.60 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.52-6.45 (m, 2H), 6.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.91 (bs, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 369.3 (M+H) ⁺ .
61	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-(2-fluorobencil)-5,8-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.46 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.13 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.56-6.42 (m, 3H), 6.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.80-3.65 (m, 1H), 3.52 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 419.2 (M+H) ⁺ .
62	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-(3-fluoropiridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.48 (bs, 1H), 8.42 (bs, 1H), 7.44 (bs, 1H), 6.68-6.43 (m, 3H), 6.08 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.51 (bs, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.42-1.21 (m, 4H); Masa (m/z): 402.2 (M+H) ⁺ .

Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
63	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-(2-metilpiridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.68-6.43 (m, 3H), 6.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.51 (bs, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.42-1.21 (m, 4H); Masa (m/z): 398.3 (M+H) ⁺ .
64	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-(2-metilpiridin-5-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.39 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68-6.43 (m, 3H), 6.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.51 (bs, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.42-1.21 (m, 4H); Masa (m/z): 398.2 (M+H) ⁺ .
65	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-(2-metilpiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.10-6.95 (m, 2H), 6.70-6.50 (m, 3H), 6.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.78-3.58 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.15-1.94 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 380.3 (M+H) ⁺ .
66	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-(2-metilpiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.41 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10-6.95 (m, 2H), 6.70-6.50 (m, 3H), 6.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.78-3.58 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.15-1.94 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 380.1 (M+H) ⁺ .
67	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-(piridin-4-ilmetil)-5,8-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.60 (bs, 2H), 7.32 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 6.62-6.42 (m, 3H), 6.04 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.78-3.65 (m, 1H), 3.46-3.35 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.43-1.22 (m, 4H); Masa (m/z): 402.3 (M+H) ⁺ .

Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
68	N-(3-hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(3-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	^1H-RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.30 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72-6.62 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.55 (dd, J = 1.6, 7.4 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 1.6, 7.4 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 4.8, 11.2 Hz, 1H), 4.0 (dd, J = 4.1, 11.2 Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.45 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.16 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H); Masa (m/z): 385.3 (M+H)$^+$.
69	N-(3-hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(4-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	^1H-RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.32 (m, 2H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.63-6.51 (m, 3H), 6.10 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 4.9, 11.3 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 4.0, 11.3 Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.42 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.0-1.92 (m, 1H), 1.78-1.62 (m, 1H); Masa (m/z): 403.4 (M+H)$^+$.
70	N-(3-hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(3-trifluorometilbencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	^1H-RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.64-7.56 (m, 3H), 7.55-7.48 (m, 1H), 6.75-6.63 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 4.8, 11.3 Hz, 1H), 4.0 (dd, J = 3.4, 11.3 Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.42 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.16 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H); Masa (m/z): 435.3 (M+H)$^+$.
71	N-(3-hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(2-metoxipiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	^1H-RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.16 (bs, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.72-6.65 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.56-6.52 (m, 1H), 6.35-6.28 (m, 1H), 6.03 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 4.9, 11.4 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 4.1, 11.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.42 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.0-1.92 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H); Masa (m/z): 398.4 (M+H)$^+$.

Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
72	N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(piridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.61 (bs, 2H), 7.30 (bs, 2H), 6.65-6.52 (m, 3H), 6.12 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.36 (bs, 1H), 4.07 (dd, J = 4.9, 11.3 Hz, 1H), 4.0 (dd, J = 4.2, 11.3 Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.42 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.16 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 1H); Masa (m/z): 386.0 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 73: Clorhidrato de N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida



5 Etapa 1: Preparación de N-(1-tert-butoxicarbonil-3-fluoropiperidin-4-il)-4-(2-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida

Ácido 4-(2-Fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxílico (I-34) se trató con 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo en presencia de HATU- al seguir el procedimiento como se describe en la preparación de ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.14 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.67-6.50 (m, 3H), 6.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.38-4.10 (m, 3H), 3.10-2.80 (m, 2H), 1.91-1.72 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); Masa (m/z): 504.4 (M+H)⁺.

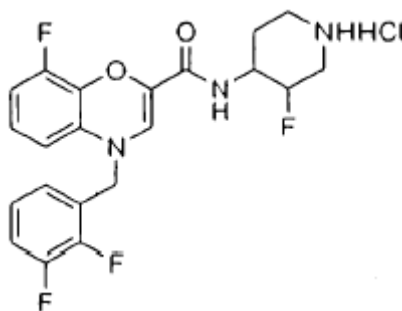
Etapa 2: Preparación de Clorhidrato de N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida

15 A una solución agitada del compuesto obtenido en la etapa anterior 1 (50.0 mg, 0.1 mmol) en IPA (1.0 mL) enfriado a 0°C, se agregó una solución de HCl 3N en IPA (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para obtener una masa que se lavó varias veces con éter para producir el compuesto del título.

20 Rendimiento: 43 mg; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.22 (bs, 1H), 8.63 (bs, 1H), 7.51 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.32-7.18 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.78-6.62 (m, 2H), 6.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 47.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.40-4.15 (m, 2H), 3.20-3.0 (m, 2H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H); Masa (m/z): 404.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 74:

Clorhidrato de N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida



Etapa 1: Preparación de N-(1-tert-butoxycarbonyl-3-fluoropiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida

Este compuesto se preparó utilizando la etapa 1 del procedimiento del ejemplo 73.

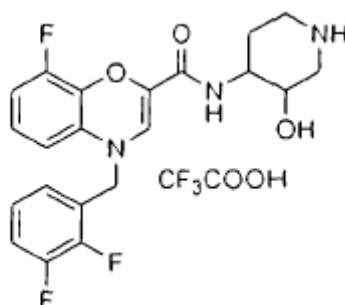
- 5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.28-7.20 (m, 1H), 7.20-7.06 (m, 2H), 6.68-6.50 (m, 3H), 6.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 49.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.40-4.10 (m, 3H), 3.12-2.78 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.46 (s, 9H): Masa (m/z): 522.3 (M+H) $^+$.

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de N-(3-fluoro piperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida

- 10 Este compuesto se preparó utilizando la etapa 2 del procedimiento del 73.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.16 (bs, 1H), 8.62 (bs, 1H), 7.50-7.10 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.80-6.70 (m, 2H), 6.68-6.40 (m, 1H), 6.29 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 48.3 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.35-4.10 (m, 2H), 3.20-3.0 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H): Masa (m/z): 422.3 (M+H) $^+$.

- 15 Ejemplo 75: Trifluoroacetato de N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida



Etapa 1: Preparación de N-(1-tert-butoxycarbonyl-3-hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida

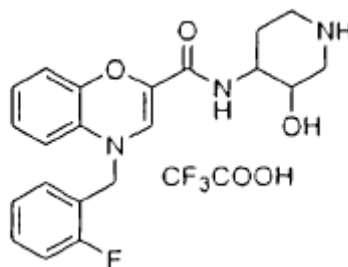
El compuesto del título se preparó utilizando la etapa 1 del procedimiento del ejemplo 73.

- 20 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.25-7.16 (m, 1H), 7.16-7.05 (m, 2H), 6.70-6.50 (m, 3H), 6.12-6.02 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.40-4.10 (m, 3H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.45 (s, 9H): Masa (m/z): 520.2 (M+H) $^+$.

Etapa 2: Preparación de trifluoroacetato de N-(3-hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida

- 25 A la solución agitada del compuesto obtenido en la etapa 1 (75.0 mg, 0.14 mmol) en DCM (0.7 mL) enfriado a 0°C se agregó ácido trifluoroacético (0.7 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para obtener una masa cruda que se trituró varias veces con éter para obtener el compuesto del título. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.64 (bs, 2H), 7.50-7.10 (m, 3H), 6.80-6.70 (m, 3H), 6.35-6.25 (m, 1H), 5.60-5.50 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.60-3.20 (m, 3H), 3.20-3.0 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H): Masa (m/z): 420.3 (M+H) $^+$.
- 30

Ejemplo 76: trifluoroacetato de N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluorobencil)-4H-benzol[1,4]oxazina-2-carboxamida



Etapla 1: Preparación de N-(1-tertbutoxycarbonil-3-hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluoro bencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó utilizando la etapa 1 del procedimiento del ejemplo 73.

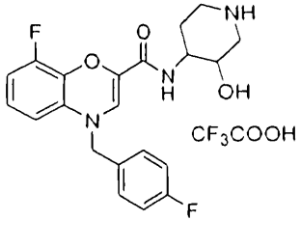
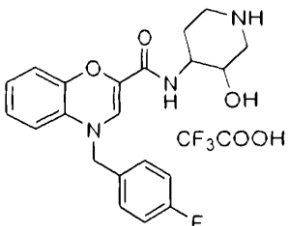
- 5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.50-7.40 (m, 1H), 7.20-7.20 (m, 1H), 7.18-7.02 (m, 2H), 6.72-6.62 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.55-6.48 (m, 1H), 6.32-6.25 (m, 1H), 6.02 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.40-4.10 (m, 3H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.70-2.57 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.45 (s, 9H): Masa (m/z): 484.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

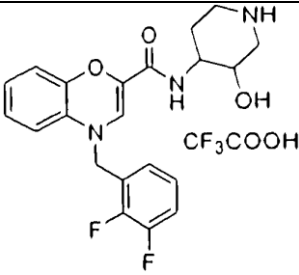
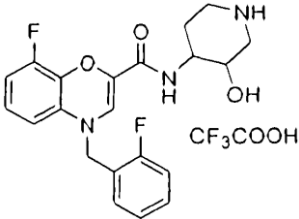
- 10 Etapla 2: Preparación de Trifluoroacetato de N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó utilizando la etapa 2 del procedimiento del 75.

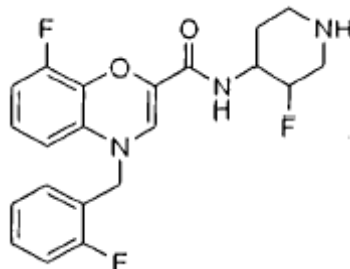
^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.61 (bs, 2H), 7.70-7.10 (m, 5H), 6.80-6.60 (m, 3H), 6.50-6.40 (m, 1H), 5.50 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.40-3.25 (m, 3H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.88-1.78 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H): Masa (m/z): 384.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 15 Ejemplos 77 a 80: Los compuestos de Ejemplo 77 a 80 se prepararon al seguir los procedimientos experimentales descritos en los Ejemplos 75 y 76 dados anteriormente, con algunas variaciones no críticas.

Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
77	Trifluoroacetato de N-(3-hidroxipiperidin-4-il)-4-(4-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.69 (bs, 1H), 8.53 (bs, 1H), 7.55- 7.41 (m, 2H), 7.30-7.15 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.70-6.60 (m, 2H), 6.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.53 (bs, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.88-3.70 (m, 2H), 3.40-3.25 (m, 2H), 3.10-2.93 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.0- 1.91 (m, 1H), 1.78-1.62 (m, 1H); Masa (m/z): 402.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.
78	Trifluoroacetato de N-(3-hidroxipiperidin-4-il)-4-(4-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.63 (bs, 1H), 8.52 (bs, 1H), 7.50- 7.42 (m, 2H), 7.26 (d , J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.70-6.65 (m, 2H), 6.62-6.57 (m, 1H), 6.42-6.37 (m, 1H), 5.51 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.10-2.90 (m, 3H), 2.88- 2.75 (m, 1H), 2.0-1.94 (m, 1H), 1.78-1.63 (m, 1H); Masa (m/z): 384.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.
79	Trifluoroacetato de N-(3-hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida	^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.63 (bs, 1H), 8.50 (bs, 1H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 1H), 7.30 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 6.75-6.70 (m, 3H), 6.65- 6.60 (m, 1H), 6.48-

Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
		6.40 (m, 1H), 5.49 (bs, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.40-3.25 (m, 2H), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H); Masa (m/z): 402.3 (M + H) +.
80	Trifluoroacetato de N-(3-hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.64 (bs, 1H), 8.47 (bs, 1H), 7.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 3H), 6.76-6.62 (m, 3H), 6.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.30-3.18 (m, 2H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.0-1.90 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 1H); Masa (m/z): 402.2 (M + H) +.

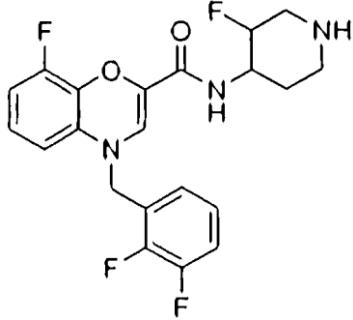
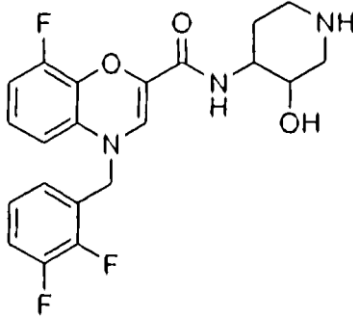
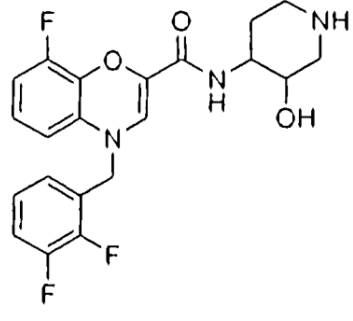
Ejemplo 81: N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida



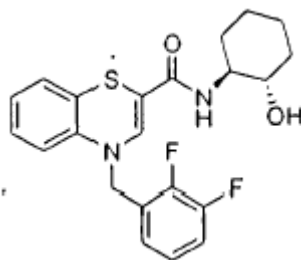
5 A una solución agitada de Clorhidrato de N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida (ejemplo 73, 20.0 mg, 0.045 mmol) en acetato de etilo (2.0 mL), enfriado a 0°C, se agregó una solución de NaOH (1N, 0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título.

10 Rendimiento: 15.0 mg; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.63-6.43 (m, 3H), 6.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 50.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.23-4.10 (m, 1H), 3.40-3.28 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.90-2.65 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H): Masa (m/z): 404.3 (M+H)⁺.

Ejemplos 82 a 84: Los compuestos de Ejemplo 82 a 84 se prepararon al seguir los procedimientos experimentales descritos en el Ejemplo 81 dado anteriormente, con algunas variaciones no críticas.

Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
82	N-(3-fluoropiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.44-7.10 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.80-6.72 (m, 2H), 6.69-6.39 (m, 1H), 6.26 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 48.6$ Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.35-4.10 (m, 2H), 3.20-3.0 (m, 2H), 2.10- 1.98 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H); Masa (m/z): 422.3 (M+H) $^+$.
83	N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.26-7.20 (m, 1H), 7.18-7.05 (m, 2H), 6.68-6.50 (m, 3H), 6.10 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.88-3.72 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.38- 3.28 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.70- 2.60 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.0-1.92 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H)); Masa (m/z): 420.3 (M+H) $^+$.
84	N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida 	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.70-6.62 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.55-6.48 (m, 1H), 6.30-6.24 (m, 1H), 6.06 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.45- 3.37 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 1H); Masa (m/z): 384.3 (M+H) $^+$.

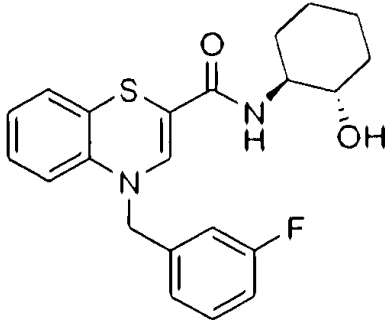
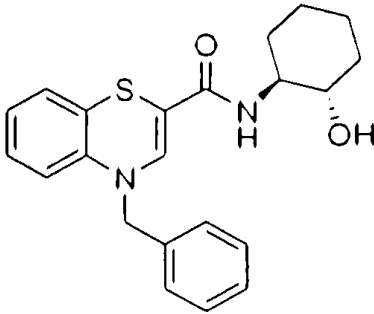
Ejemplo 85: N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluorobencil)-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida

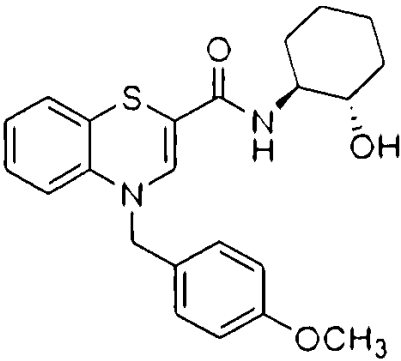
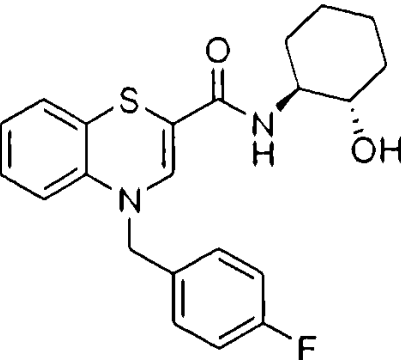
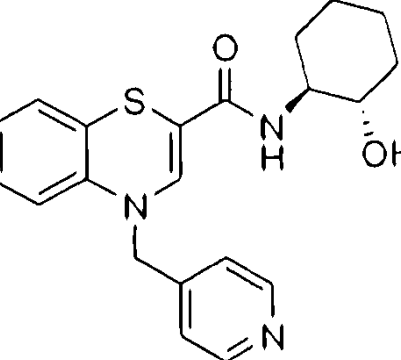


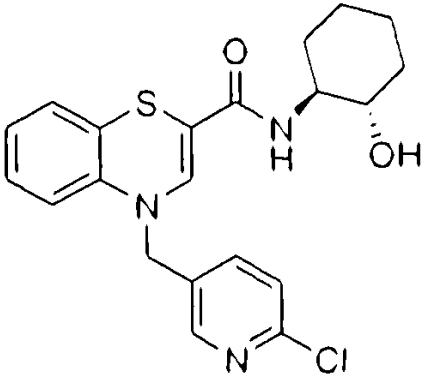
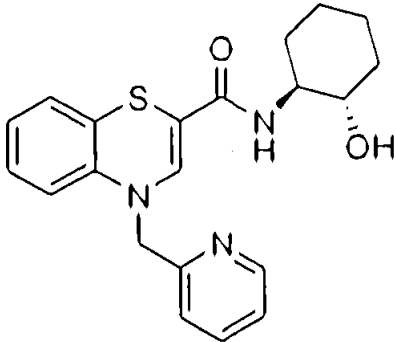
- 5 A una solución del intermedio, I-39 (200.8 mg, 0.63 mmol) en diclorometano (2.0 mL) a temperatura ambiente, DIPEA (0.27 mL, 01.56 mmol), se agregó HATU (0.29 g, 0.75 mmol) y clorhidrato de (1S,2S) 2-amino ciclohexanol (94.5 mg, 0.63 mmol) secuencialmente mientras se agitaba vigorosamente. Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y se diluyó con diclorometano. La masa de reacción se lavó con agua, solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se evaporó bajo vacío. La masa cruda obtenida se purificó utilizando cromatografía de columna en gel de sílice para producir el compuesto del título.

Rendimiento: 210.0 mg; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39 (s, 1H), 7.18-7.03 (m, 3H), 7.03-6.91 (m, 3H), 6.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.0 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.77 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.80-3.67 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.43-1.22 (m, 4H): Masa (m/z): 417.3 (M+H)⁺.

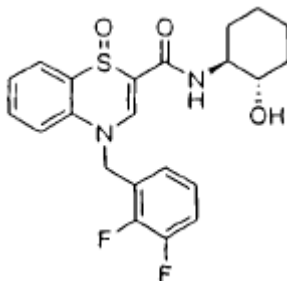
- 10 Ejemplos 86 a 92: Los compuestos de los Ejemplos 86 a 92 se prepararon al seguir los procedimientos experimentales descritos en el Ejemplo 85 dado anteriormente, con algunas variaciones no críticas

Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
86	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-(3-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida 	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.742-7.30 (m, 2H), 7.20-6.85 (m, 6H), 6.53 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.05- 5.96 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.90- 3.62 (m, 2H), 3.48-3.32 (m, 1H), 2.13-1.92 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.42-1.19 (m, 4H); Masa (m/z): 399.4 (M+H) ⁺ .
87	N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-bencil-4H-benzo[1,4] tiazina-2-Carboxamida 	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.41 (s, 1H), 7.40-7.25 (m, 5H), 6.98-6.85 (m, 3H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.88 (bs, 1H), 3.75- 3.63 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.43-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 381.3 (M+H) ⁺ .

Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
88	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-{4-metoxibencil}-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida 	^1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.42-7.20 (m, 4H), 7.0-6.90 (m, 2H), 6.90-6.70 (m, 3H), 6.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.55 (bs, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.60-3.20 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.45-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 411.1 (M+H)$^+$.
89	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-{4-fluorobencil}-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida 	^1H-RMN (400 MHz, CDCl$_3$): δ 7.33 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.10-7.0 (m, 2H), 7.0-6.90 (m, 3H), 6.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.90-3.80 (bs, 1H), 3.75-3.62 (m, 2H), 2.10-1.92 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.42-1.18 (m, 4H); Masa (m/z): 399.3 (M+H)$^+$.
90	N-(cis-1S,2S-2-Hidroxicyclohexyn-4-{piridin-4-ilmetil}-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida 	^1H-RMN (400 MHz, CDCl$_3$): δ 8.60 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.02 - 6.90 (m, 3H), 6.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.45- 3.37 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.42-1.25 (m, 4H); Masa (m/z): 382.4 (M+H)$^+$.

Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
91	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-{2-cloropiridin-5-ilmetil}-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida 	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.42 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.05-6.90 (m, 3H), 6.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.78-3.64 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.43 - 1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 416.3, 418.2 (M+H) ⁺ .
92	N-(cis-1S,2S-2-hidrox ciclohexil)-4-{piridin-2-ilmetil}-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida 	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.60 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.98-6.88 (m, 3H), 6.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.0 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.84 (bs, 1H), 3.78-3.65 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 382.4 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 93: N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluorobencil)-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida

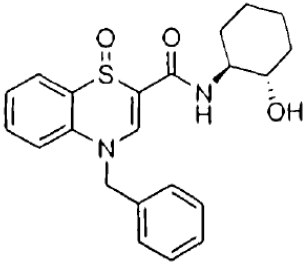
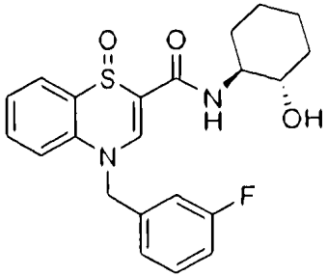
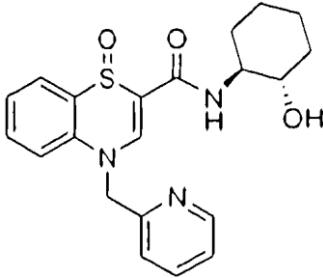


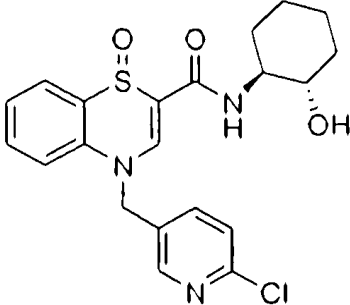
A una solución agitada de compuesto de ejemplo 85 (136.0 mg, 0.33 mmol) en mezcla 1:1 de metanol y THF (1.4 mL) a temperatura ambiente, se agregó solución de NaIO₄ (76.5 mg, 0.36 mmol) en agua (1.6 mL) durante un periodo de 15 minutos. La masa de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se evaporó bajo presión reducida. La masa cruda se disolvió en diclorometano y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se seco sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 115 mg; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.06-6.97 (m, 1H), 6.74 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.53

(d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.51-3.42 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.50-1.20 (m, 4H): Masa (m/z): 433.3 (M+H)⁺.

Ejemplos 94 a 97: Los compuestos de los Ejemplos 94 a 97 se prepararon al seguir los procedimientos experimentales descritos en el Ejemplo 93 dado anteriormente, con algunas variaciones no críticas.

Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
94	N-(cis-1S,2S-2-Hidrox ciclohexil)-4-bencil-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida 	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.28 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.22 (m, 5H), 7.21-7.17 (m, 2H), 6.61 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.06 (bs, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 1H), 2.20-2.0 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.49- 1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 397.3 (M+H) ⁺ .
95	N-(cis-1S,2S-2-Hidrox ciclohexil)-4-{3-fluorobencil}-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida 	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38-7.25 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.10 (bs, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.58- 3.46 (m, 1H), 2.20-2.0 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.49-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 415.2 (M+H) ⁺ .
96	N-(cis-1S,2S-2-Hidrox ciclohexil)-4-{piridin-2-ilmetil}-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida 	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.58-3.44 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.45-1.25 (m, 4H); Masa (m/z): 398.4 (M+H) ⁺ .

Ejemplo Número	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
97	N-(cis-1S,2S-2-Hidrox ciclohexil)-4-{2-cloropiridin-5-ilmetil}-1-oxo-4H-benzo[1,4] tiazina-2-Carboxamida 	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.39 (s, 1H), 8.38-8.28 (m, 1H), 8.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.60-6.50 (m, 1H), 5.44 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.96-3.82 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 1H), 3.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.45-1.20 (m, 4H); Masa (m/z): 432.2, 434.3 (M+H) ⁺ .

Ejemplos 98 a 101: Los compuestos de Ejemplo 98 a 101 se pueden preparar fácilmente a partir de los Ejemplos 77 a 80 respectivamente al seguir los procedimientos experimentales descritos en Ejemplo 81, con algunas variaciones no críticas.

5 Ejemplo 98: N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(4-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida.

Ejemplo 99: N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(4-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida.

Ejemplo 100: N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida.

Ejemplo 101: N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida.

Ejemplo 102:

10 Determinación de los valores de EC₅₀ de la potencia alostérica para el receptor muscarínico M1:

Para el ensayo basado en células se utilizó una estirpe celular CHO estable que expresa el receptor muscarínico M1 humano recombinante y el sistema informador pCRE-Luc. El ensayo ofrece un enfoque con base no radiactiva para determinar la unión de un compuesto a los GPCR. En este ensayo específico, se mide el nivel de AMP cíclico intracelular que se modula por activación o inhibición del receptor. Las células recombinantes albergan el gen informador de luciferasa bajo el control del elemento de respuesta cAMP.

20 Las células anteriores se cultivaron en placas blancas con fondo transparente de 96 pozos en medio Hams F12 que contenía un suero bovino fetal al 10% (FBS). Antes de la adición de compuestos o agonistas estándar, las células se privaron de suero durante la noche. Se agregaron concentraciones crecientes de compuestos de prueba junto con EC₂₀ de acetilcolina en medio OptiMEM a las células. La incubación se continuó a 37 °C en incubadora de CO₂ durante 4 horas. El medio se eliminó y las células se lavaron con solución salina tamponada con fosfato. Las células se sometieron a lisis y se midió la actividad luciferasa en un luminómetro. Las unidades de luminiscencia se representaron en función de las concentraciones de compuestos utilizando el software Graphpad. Los valores de EC₅₀ de los compuestos se definieron como la concentración requerida para estimular la actividad luciferasa en un 50% en presencia de EC₂₀ de acetilcolina.

Ejemplo	EC ₅₀ (nM)	Ejemplo	EC ₅₀ (nM)
1	422	39	1553
2	134	40	1532
3	1154	41	168
4	1431	42	686
5	135	43	1625

ES 2 719 626 T3

6	1511	44	1275
7	891	45	1578
8	2894	46	1084
9	699	47	1316
10	1553	48	143
11	498	51	420
12	1510	52	1354
13	907	53	230
14	1356	54	88
15	591	55	828
16	1347	56	1485
17	149	57	179
18	331	58	1336
19	120	59	1009
20	1251	61	219
21	369	73	2370
22	353	74	2100
23	323	75	160
24	514	76	412
25	911	85	117
26	159	86	936
27	1374	87	131
28	250	88	145
29	140	89	460
30	955	90	599
31	1000	91	141
33	1183	92	1470
34	1517	93	906
35	1576	94	1395
36	1545	95	1518
37	534	96	2162
38	262	97	1060

Ejemplo 103:

Modelo de tarea de reconocimiento de objetos

Las propiedades de mejora de la cognición de los compuestos de esta invención se estimaron utilizando este modelo.

Se utilizaron ratas Wistar macho (8-10 semanas de edad) como animales experimentales. Cuatro animales fueron alojados en cada jaula. Los animales se mantuvieron en un 20% de privación de alimentos un día antes de la experimentación. Se proporcionó agua a voluntad durante todo el experimento. Los animales se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas en una habitación con temperatura y humedad controladas. El experimento se llevó a cabo en un campo abierto compuesto de acrílico. Las ratas se habituaron a arenas individuales (campo abierto) durante 1 hora en ausencia de cualquier objeto el día 1.

Un grupo de 12 ratas recibió vehículo y otro grupo de animales recibió compuestos de prueba o compuestos de prueba y Donepezilo, antes de los ensayos familiares (T_1) y de elección (T_2). Durante la fase de familiarización, (T_1), las ratas se colocaron individualmente en la arena durante 3 minutos, en el que dos objetos idénticos (a_1 y a_2) se colocaron a 10 cm de la pared. 24 horas después de T_1 , se realizó un ensayo para la prueba de memoria a largo plazo. Las mismas ratas se colocaron en la misma arena que se colocaron en el ensayo T_1 . Durante la fase de elección (T_2), se permitió a las ratas explorar la arena durante 3 minutos en presencia de una copia del objeto familiar (a_3) y un objeto nuevo (b). Durante el ensayo T_1 y T_2 , las exploraciones de cada objeto (definidas como olfatear, lamer, masticar o hacer vibrar en movimiento mientras dirigía la nariz hacia el objeto a una distancia de menos de 1 cm) se registraron utilizando un cronómetro.

T_1 es el tiempo total dedicado a explorar los objetos familiares ($a_1 + a_2$).

T_2 es el tiempo total dedicado a explorar el objeto familiar y el objeto novedoso ($a_3 + b$). Índice discriminatorio = Tiempo pasado con un objeto nuevo/(tiempo pasado con un objeto nuevo y familiar).

La prueba de reconocimiento de objetos se realizó como se describe en Behavioral Brain Research, 1988, 31, 47-59.

Número de ejemplo	Dosis	Media de tiempo de exploración $\pm$ E.E.M (seg).		Inferencia
		Objeto familiar	Objeto novedoso	
1	1 mg/kg, po	10.93 $\pm$ 1.98	19.27 $\pm$ 2.94	Activo
4	10 mg/kg, po	7.43 $\pm$ 0.67	11.21 $\pm$ 1.26	Activo
7	3 mg/kg, po	9.23 $\pm$ 1.53	13.92 $\pm$ 1.99	Activo
9	1 mg/kg, po	8.64 $\pm$ 0.82	18.55 $\pm$ 1.70	Activo
11	1 mg/kg, po	10.05 $\pm$ 1.66	16.92 $\pm$ 1.86	Activo
18	1 mg/kg, po	8.74 $\pm$ 1.49	16.47 $\pm$ 1.82	Activo
20	10 mg/kg, po	12.17 $\pm$ 1.84	19.94 $\pm$ 3.02	Activo
21	1 mg/kg, po	9.18 $\pm$ 1.63	17.67 $\pm$ 2.89	Activo
23	1 mg/kg, po	13.15 $\pm$ 1.55	17.99 $\pm$ 2.53	Activo

Efecto del Ejemplo 18 en combinación con Donepezilo

Los efectos procognitivos observados con la combinación del compuesto de prueba, ejemplo 18 y donepezilo son mejores que cualquier tratamiento. Los resultados se muestran en las figuras 1 y 2.

Ejemplo 104:

Modelo de tarea de reconocimiento de objetos: inoculación con escopolamina

Las propiedades de mejora de la cognición de los compuestos de esta invención se estimaron al utilizar este modelo.

Se utilizaron ratas Wistar macho (8-10 semanas de edad) como animales experimentales. Cuatro animales fueron alojados en cada jaula. Los animales se mantuvieron en un 20% de privación de alimentos un día antes de la experimentación. Se proporcionó agua a voluntad durante todo el experimento. Los animales se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas en una habitación con temperatura y humedad controladas. El experimento se llevó a cabo en un campo abierto compuesto de acrílico. Las ratas se habituaron a arenas individuales (campo abierto) durante 1 hora en ausencia de cualquier objeto el día 1.

Las ratas recibieron vehículo o vehículo y escopolamina o compuesto de fórmula (I) y escopolamina, antes de lo familiar (T_1). Durante la fase de familiarización, (T_1), las ratas se colocaron individualmente en la arena durante 3 minutos, en el que dos objetos idénticos (a_1 y a_2) se colocaron a 10 cm de la pared. 3 minutos después de T_1 , se realizó una prueba de prueba de memoria. Las mismas ratas se colocaron en la misma arena que se colocaron en el ensayo T_1 . Durante la fase de elección (T_2), se permitió a las ratas explorar la arena durante 3 minutos en presencia de una copia del objeto familiar (a_3) y un objeto nuevo (b). Durante en el ensayo de T_1 y T_2 , las exploraciones de cada objeto (definidas como olfatear, lamer, masticar o mover vibras mientras se dirigía la nariz hacia el objeto a una distancia de menos de 1 cm) se registraron utilizando un cronómetro.

T_1 es el tiempo total dedicado a explorar los objetos familiares ($a_1 + a_2$).

T_2 es el tiempo total dedicado a explorar el objeto familiar y el objeto novedoso ($a_3 + b$).

Índice discriminatorio = Tiempo pasado con un objeto nuevo/(tiempo pasado con un objeto nuevo y familiar).

Número de ejemplo	Dosis	Media de tiempo de exploración $\pm$ E.E.M (seg).		Inferencia
		Objeto familiar	Objeto novedoso	
1	0.3 mg/kg, po	11.57 $\pm$ 1.51	22.66 $\pm$ 2.90	Activo

Ejemplo 105:

Tarea de acondicionamiento contextual del miedo

El experimento se llevó a cabo durante un período de dos días. En el día 1, las ratas se colocaron en la cámara de comportamiento operante y se dejaron aclimatar durante 2 minutos. Las ratas recibieron un choque de pie inevitable (estímulo no condicionado (US): Choque eléctrico de 0.5-0.7 mA durante 3 segundos). Tras un intervalo de 1 minuto, se repitieron los choques para suministrar un total de tres US. Las ratas se administraron con vehículo o compuesto de prueba después del entrenamiento. La escopolamina (0.3 mg/kg, sc) se administró 120 minutos después del entrenamiento.

En el día 2, las ratas se colocaron en la cámara de comportamiento operante y se puntuó el tiempo de congelación total durante un período de 5 minutos. El compuesto de prueba, ejemplo 18, revirtió el déficit de memoria inducido por escopolamina y el resultado se muestra en la figura 3.

Ejemplo 106:

Estudio farmacocinético de roedores

Se utilizaron ratas Wistar macho (260 $\pm$ 50 gramos) como animales experimentales. Los animales se alojaron individualmente en jaula de polipropileno. Dos días antes del estudio, se anestesiaron ratas Wistar macho con isoflurano para la colocación quirúrgica del catéter de la vena yugular. Las ratas se dividieron aleatoriamente para la dosificación oral (3 mg/kg) e intravenosa (1 mg/kg) (n = 3/grupo) y se mantuvieron en ayunas durante la noche antes de la dosificación oral (p.o.). Sin embargo, se proporcionó a voluntad alimentos y agua a las ratas asignadas a dosificación intravenosa (i.v.).

En el punto predeterminado, la sangre se recogió a través de la vena yugular y se repuso con un volumen equivalente de solución salina normal. La sangre recogida se transfirió a un tubo eppendorf etiquetado que contenía 10 μ L de heparina como anticoagulante. Normalmente, las muestras de sangre se recolectaron en los siguientes puntos de tiempo: 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la dosis. La sangre se centrifugó a 4000 rpm durante 10 minutos. El plasma se separó y se almacenó congelado a -80 °C hasta análisis. Las concentraciones de los compuestos de prueba se cuantificaron en plasma mediante un método LC-MS/MS calificado utilizando una técnica de extracción adecuada. Los compuestos de prueba se cuantificaron en el rango de calibración alrededor de 1-1000 ng/mL en plasma. Las muestras del estudio se analizaron utilizando muestras de calibración en la tanda y muestras de control de calidad distribuidas en la tanda.

Los parámetros farmacocinéticos C_{max} , T_{max} , AUC_t , $T_{1/2}$, depuración, V_z y biodisponibilidad se calcularon mediante un modelo no compartimental utilizando un modelo estándar no compartimental al utilizar el paquete de software Phoenix WinNonlin versión 6.0.2 o 6.0.3.

Ej. No	Dosis (mg/kg)	ROA	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng/hr/mL)	T _{1/2} (hr)	Depuración (mL/min/kg)	Vz(L/kg)	Biodisponibilidad (%)
1	3	Oral (alimentación forzada)	419±162	0.5±0	989±386	2.3±1.1	-	-	40±15
	1	i.v. (bolo)			834±101	2.3±0.7	19±2	4.0±1.4	
4	3	oral (alimentación forzada)	245±27	0.58±0.38	607±62	1.5±0.3	-	-	49±5
	1	i.v. (bolo)			415±17	1.4±0.1	40±2	4.7±0.1	
5	3	oral (alimentación forzada)	430±35	2.83±2.02	3982±533	3.9±0.1	-	-	115±15
	1	i.v. (bolo)			1150±62	4.5±0.2	14±1	5.6±0.5	
7	3	oral (alimentación forzada)	313±111	0.50±0	652±227	1.8±0.3	-	-	39±14
	1	i.v. (bolo)			553±42	1.7±0.3	29±2	4.3±0.9	
9	3	oral (alimentación forzada)	320±68	1.33±0.58	1183±245	2.9±1.3	-	-	55±11
	1	i.v. (bolo)	-	-	711±137	4.2±2.2	24±4	8.3±4.1	
11	3	oral (alimentación forzada)	392±43	1.0±0	1498±200	1.8±0.1	-	-	60±8
	1	i.v. (bolo)	-	-	838±163	1.9±0.6	20±4	3.1±0.3	
17	3	oral (alimentación forzada)	91±38	4±0	467±169	2.6±0.2	-	-	26±9
	1	i.v. (bolo)	-	-	600±74	9.2±2.2	27±3	22±8	
18	3	oral (alimentación forzada)	477±96	0.42±0.14	2069±839	3.9±0.8	-	-	74±30
	1	i.v. (bolo)	-	-	929±27	2.1±0.1	17±1	3.2±0.1	

Ej. No	Dosis (mg/kg)	ROA	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng/hr/mL)	T _{1/2} (hr)	Depuración (mL/min/kg)	Vz(L/kg)	Biodisponibilidad (%)
19	3	oral (alimentación forzada)	252±17	1.67±0.6	2488±223	3.7±0.1	-	-	67±6
	1	i.v. (bolo)	-	-	1245±84	3.8±0.5	13±1.0	4.4±0.1	
21	3	oral (alimentación forzada)	992±150	0.67±0.29	4271±800	2.7±0.3	-	-	95±18
	1	i.v. (bolo)	-	-	1493±149	1.7±0.3	11±1	1.5±0.1	
23	3	oral (alimentación forzada)	428±78	0.42±0.14	437±138	1.2±0.6	-	-	35±11
	1	i.v. (bolo)	-	-	419±182	1.5±0.9	44±21	6.8±7.1	
33	3	oral (alimentación forzada)	159±26	1.50±0.9	719±269	3.2±2.0	-	-	53±20
	1	i.v. (bolo)	-	-	452±135	1.2±0.6	39±10	3.5±1.0	
51	3	oral (alimentación forzada)	132±32	1.0±0	371±149	2.3±0.5	-	-	23±9
	1	i.v. (bolo)	-	-	533±62	3.6±3.0	31±4	9.8±8.0	
92	3	oral (alimentación forzada)	195±22	0.33±0.14	255±32	1.7±1.0	-	-	32±4
	1	i.v. (bolo)	-	-	262±50	0.8±0.2	64±11	4.2±0.7	

Ejemplo 107:

Estudio de penetración cerebral en roedores

Se utilizaron ratas Wistar macho (260 ± 40 gramos) como animales experimentales. Tres animales fueron alojados en cada jaula. Los animales recibieron agua y alimentos a voluntad durante todo el experimento y se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas.

La penetración cerebral se determinó de manera discreta en ratas. Un día antes del día de la dosificación, las ratas Wistar macho se aclimataron y se agruparon al azar de acuerdo con su peso. En cada punto de tiempo (0.50, 1 y 2 horas) se utilizaron $n = 3$ animales.

Los compuestos de prueba se preformularon adecuadamente y se administraron por vía oral a (equivalente de base libre) 3 mg/kg. Las muestras de sangre se extrajeron mediante punción cardíaca al utilizar anestesia con isoflurano. Los animales fueron sacrificados para recoger tejido cerebral. El plasma se separó y las muestras de cerebro se homogeneizaron y se almacenaron congeladas a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta el análisis. Las concentraciones de los compuestos de prueba en plasma y cerebro se determinaron utilizando el método LC-MS/MS.

Los compuestos de prueba se cuantificaron en plasma y homogeneizado de cerebro mediante un método LC-MS/MS calificado utilizando una técnica de extracción adecuada. Los compuestos de prueba se cuantificaron en el rango de calibración de 1-500 ng/mL en plasma y homogeneizado de cerebro. Las muestras del estudio se analizaron utilizando muestras de calibración en la tanda y muestras de control de calidad distribuidas en la tanda. Se calculó la extensión de la relación cerebro-plasma (C_b/C_p).

Ejemplo	Penetración cerebral en rata (C_b/C_p) en el 3 mg/kg, po
1	1.18 ± 0.38
4	1.43 ± 0.01
5	0.90 ± 0.15
7	1.04 ± 0.16
9	0.65 ± 0.20
11	1.44 ± 0.16
17	1.92 ± 0.24
18	2.27 ± 0.64
20	0.82 ± 0.25
21	0.25 ± 0.08
23	0.32 ± 0.02
33	1.96 ± 0.91
51	1.93 ± 0.37

Ejemplo 108:

Modulación de los niveles de proteína α (sAPP α) de precursor de amiloide soluble en la corteza

Además de proporcionar tratamiento sintomático para deficiencias cognitivas en la enfermedad de Alzheimer, la activación del receptor M1 también tiene efectos modificadores de la enfermedad en pacientes con AD. Los moduladores alostéricos positivos en el receptor M1 han demostrado aumentar la generación de sAPP α in vitro, lo que indica el procesamiento de la proteína precursora de amiloide a través de la ruta no amiloidogénica.

Procedimiento experimental

Estimación de los niveles corticales de sAPP α en el cerebro de rata

Las ratas Wistar macho (250 ± 40 gramos) se dividieron aleatoriamente ($n = 8$ grupos) en diferentes grupos de tratamiento. El grupo control de ratas se administró por vía intraperitoneal (i.p.) con un vehículo (99.75% de HEC HHX al 0.25% + tween 80 al 0.25%). Las ratas de los grupos de tratamiento recibieron una única inyección intraperitoneal de compuesto de prueba (volumen de dosis de 2 mL/kg). Las ratas se sacrificaron por dislocación cervical 60 minutos después de la administración del compuesto de prueba. Los cerebros se aislaron rápidamente y la corteza se diseccionó a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. La corteza se mantuvo inmediatamente en hielo seco y se pesó antes de almacenar a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta la cuantificación de sAPP α utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA).

Estimación de los niveles corticales de sAPP α en el cerebro de ratones

Los ratones machos C57BL/6J (25 ± 5 gramos) se dividieron aleatoriamente ($n = 8$ grupos) en cinco grupos. El grupo control de ratones se administró por vía intraperitoneal (i.p.) con el vehículo (99.75% de HEC HHX al 0.25% + tween 80 al 0.25%) y el grupo de tratamiento de ratones recibió una única inyección intraperitoneal del ejemplo 18 (volumen de dosis de 10 mL/kg). Los ratones se sacrificaron por dislocación cervical 60 minutos después de la administración del compuesto de prueba. Los cerebros se aislaron rápidamente y la corteza se diseccionó a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. La corteza se mantuvo inmediatamente en hielo seco y se pesó antes de almacenar a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta la cuantificación de sAPP α utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA).

Preparación de la muestra:

1. Se agregaron comprimidos de cóctel inhibidor de proteasa (mini completo, Make-Roche; 1 comprimido por 8 mL) a la solución salina tamponada Tris (TBS) antes de utilizar el tampón para el procesamiento del tejido.

2. Los tejidos corticales se descongelaron y homogeneizaron en cinco volúmenes de TBS y la solución se centrifugó a 15.000 rpm a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 90 minutos.

3. El sobrenadante se descartó y homogeneizó en cinco volúmenes de TBS. Las muestras se centrifugaron a 15.000 rpm a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos.

4. El sobrenadante se descartó y se precipitó se sometió a sonicación en diez volúmenes de Guanidina-HCl 6 M (en tampón Tris 50 mM, pH: 7.6). La sonicación se repitió cuatro veces con una duración de cinco segundos cada vez.

5. La mezcla resultante se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se centrifugó a 15,000 rpm a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. El sobrenadante se diluyó 100 veces con tampón EIA antes de la adición en las placas ELISA pre-recubiertas.

Medición de sAPP α por ELISA Kit:

Para investigar el papel de un tratamiento agudo del compuesto de prueba en los niveles de sAPP α , la expresión de esta proteína se midió en homogeneizados obtenidos de la corteza de ratas tratadas y no tratadas al emplear el ensayo ELISA. Se siguió todo el procedimiento como se describe en el manual del kit ELISA (ELISA para ratones/ratas sAPP α , Número de catálogo: JP27419, Laboratorios de inmunobiología, Hamburgo, Alemania).

Análisis estadístico:

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando Graph Pad Prism (Versión 4). Los resultados se expresan como Media $\pm$ EEM niveles de sAPP α expresados como porcentaje de valores de control (ratas tratadas con vehículo). La importancia estadística después del tratamiento se evaluó utilizando ANOVA de una vía seguido de la prueba posterior de Dunnett y el nivel de significación se estableció por debajo del valor de p inferior a 0.05.

REFERENCIAS

Neurotherapeutics, 2008, 5, 433-442

Current Alzheimer Research, 2009, 6, 112-117

The Journal of Neuroscience, 2009, 29, 14271-14286

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2003, 305, 864-864

Resultado:

Después de sesenta minutos después del tratamiento, el compuesto de prueba, ejemplo 18, produjo aumentos significativos en los niveles corticales de sAPP α en el cerebro de ratones, con un aumento medio del 38% observado a una dosis de 10 mg/kg, i.p. y el resultado se muestra en la figura 4. De manera similar, el Ejemplo 18 produjo un aumento dependiente de la dosis en los niveles de sAPP α cortical del cerebro de rata con un aumento máximo medio del 26% observado a una dosis de 10 mg/kg, i.p. y el resultado se muestra en la figura 5.

Ejemplo 109:

Modulación del flujo sanguíneo cerebral en la corteza frontal:

El efecto del compuesto de prueba sobre la modulación del flujo sanguíneo cerebral se evaluó utilizando ratas.

Las ratas se aclimataron al entorno del laboratorio durante por lo menos 7 días. Las ratas (300-350 gramos) se alojaron en un grupo de cuatro en un ambiente controlado (temperatura = 21 ± 3 °C; humedad = 30-70%) y se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas con las luces encendidas a 07:00 a.m. La comida y el agua se proporcionaron a voluntad.

Las ratas se anestesiaron con uretano al 12% (i.p.). La temperatura central del cuerpo del animal se mantuvo a 37 °C a través de una almohadilla térmica y una sonda de temperatura rectal. Se realizó una pequeña incisión en uno de los lados ventrales de la extremidad posterior y se canuló la vena femoral con un tubo PE10 para la aplicación del fármaco. Luego se colocó el animal en un marco estereotáxico y se realizó una incisión en la línea media para exponer el cráneo. Se perforó un orificio de barrena sobre la corteza frontal (coordenadas estereotáxicas 1 mm anterior y 4 mm lateral a bregma). Se suministró oxígeno a través del cono de la nariz del aparato seterotóxico que se conectó al proveedor gaseoso controlado con un flujo de 200 ml/minuto. La sonda láser Doppler (AD Instruments Inc) se colocó sobre el orificio para monitorizar el flujo sanguíneo cerebral. La sonda láser Doppler se conectó a un sistema de adquisición de datos computarizado (PowerLab 16/30, AD Instruments Inc). El vehículo o el compuesto de prueba se administraron por vía intravenosa después de que el flujo sanguíneo cerebral se mantuvo estable durante 30 minutos. El flujo sanguíneo cerebral se recogió durante 90 minutos más. Los datos obtenidos se calcularon como porcentaje de aumento en relación con el nivel de flujo de sangre basal en reposo. Los datos del compuesto de prueba se compararon con el grupo de control utilizando ANOVA de una vía seguido de la prueba posterior de Bonferroni.

Referencias

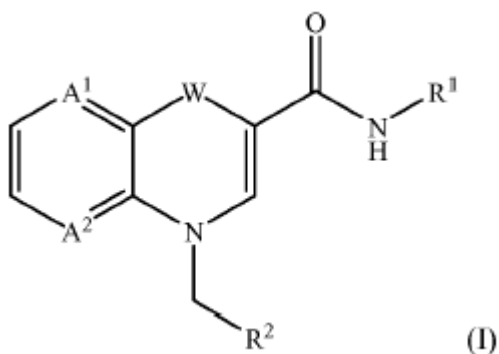
Psychopharmacology (Berl). 2013, 225, 21 - 30.

Resultado:

El Ejemplo 18 aumentó significativamente el flujo sanguíneo cerebral como se muestra en la figura 6.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I),

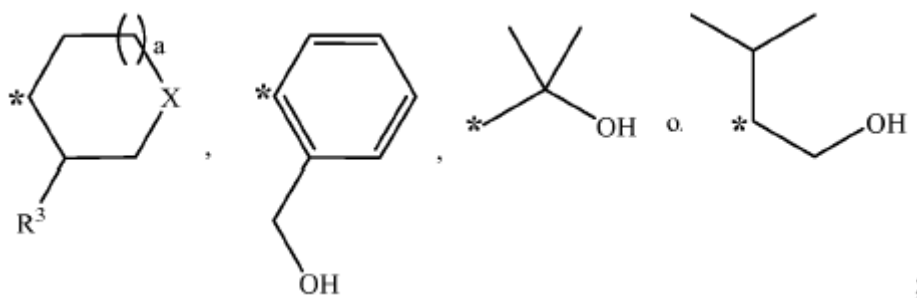


en la que:

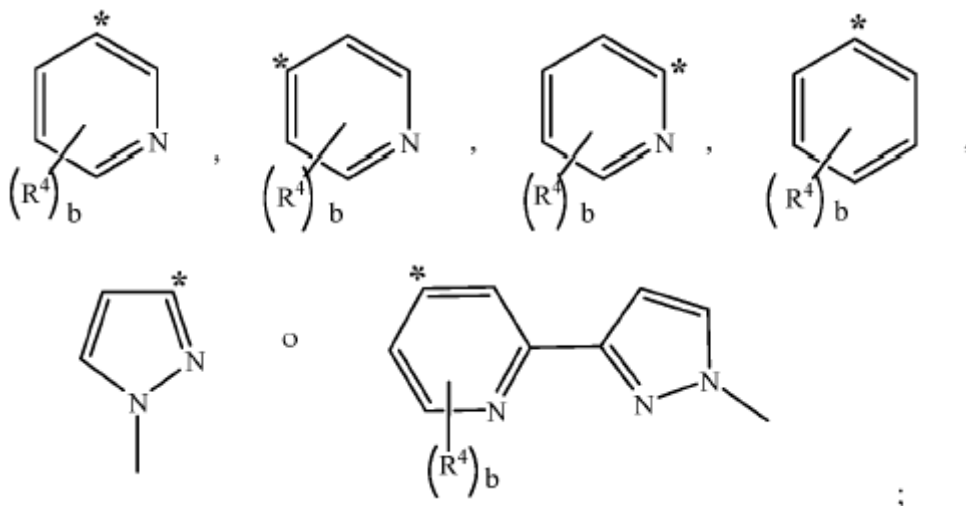
5 A¹ y A² cada uno representa independientemente CH, CF o N;

W es O, S, S(O) o S(O)₂;

R¹ es



R² es



en la que * representa el punto de adhesión;

R³ es OH, F, NH₂ o H;

15 R⁴ en cada ocurrencia se selecciona independientemente de halógeno, -O-CH₃; -S-CH₃, -N(CH₃)₂, -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OH, -CN, fenilo, piridilo e hidrógeno; en la que fenilo y piridilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno o CH₃;

X es CH₂, O o NH;

a es 0 o 1; y b es 1 o 2;

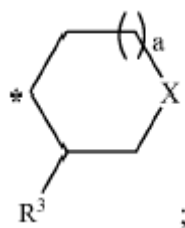
o una forma isotópica, un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, en el que:

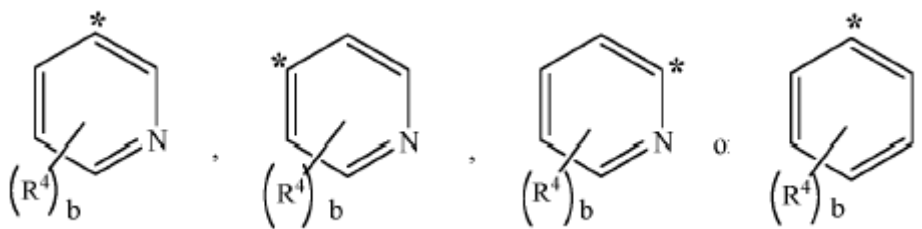
W es O;

5 A^1 y A^2 son CH;

R^1 es



R^2 es

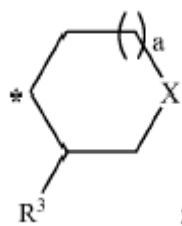


10 3. El compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, en el que:

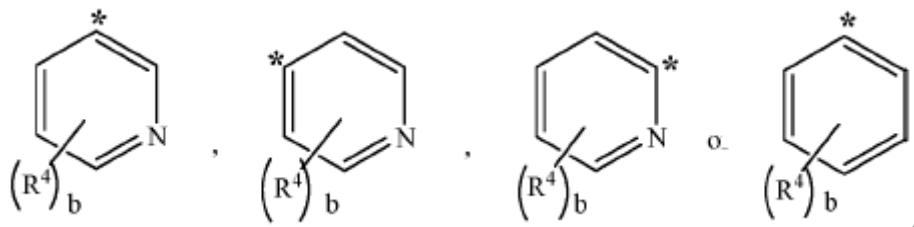
W es S;

A^1 y A^2 son CH;

R^1 es



15 R^2 es

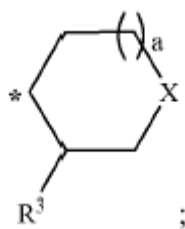


4. El compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, en el que:

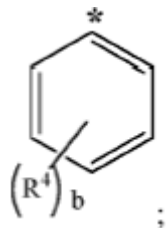
W es O;

A^1 y A^2 son CH;

20 R^1 es



R² es



y

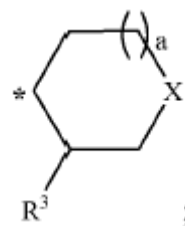
5 X es CH₂.

5. El compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, en el que:

W es S;

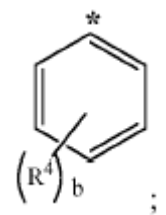
A¹ y A² son CH;

R¹ es



10

R² es



y

X es CH₂.

15 6. El compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;

N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-8-fluoro-4-(2-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;

N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{2-fluorobencil}-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-2-carboxamida;

20 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-bencil-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;

N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(4-metoxibencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;

- N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(4-metoxibencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(3-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-metoxibencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 5 N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(3-metoxibencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metoxipiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metoxipiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(4-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(4-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 10 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metoxipiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metoxipiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-trifluorometilbencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluoro bencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3,4-difluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 15 N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(2,3-difluoro bencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-cloropiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(piridin-3-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(piridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 20 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(piridin-2-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3,4-dicloro bencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,4-diclorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-8-fluoro-4-(2,3-difluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 25 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-bencil-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-1-Bencil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-1-{2,3-difluorobencil}-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluorobencil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 30 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(4-fluorobencil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-1-(3-fluorobencil)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-trifluorometilbencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-clorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(trans-1R,2R-2-Hidroxiciclopentil)-4-(2,3-difluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 35 N-(trans-1R,2R-2-Hidroxiciclopentil)-4-(2-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-clorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(trans-1R,2R-2-Hidroxiciclopentil)-4-(2,3-difluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;

- N-(2-Hidroximetilfenil)-4-(2-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(2-Hidroximetilfenil)-4-(2,3-difluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(2-Hidroximetilfenil)-4-(2,3-difluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(2-Hidroximetilfenil)-4-(2-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
- 5 N-(1-Hidroximetil-2-metilpropil)-8-fluoro-4-(2-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-bencil-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1R,2R-2-Hidroxiciclohexil)-4-{2-fluorobencil}-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1R,2R-2-Hidroxiciclohexil)-4-{2-fluorobencil}-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{3-fluorobencil}-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
- 10 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-fenilpiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-8-fluoro-4-(2-fenilpiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-fluorobencil)-5-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(piridina-2-ilmetil)-5-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
- 15 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(piridina-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(6'-Fluoro-5'-metil-[2,3']bipiridinil-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-piridin-4-ilmetil]-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-fluorobencil)-5,8-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
- 20 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-8-fluoro-4-(3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-8-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-8-fluoro-4-(2-metilpiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metilpiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metilpiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
- 25 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-5,8-difluoro-4-(piridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(3-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(4-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(3-trifluorometilbencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(2-metoxipiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
- 30 N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(piridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
- 35 N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluorobencil)-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-bencil-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;

- N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{4-metoxibencil}-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{4-fluorobencil}-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{piridin-4-il-metil}-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{2-cloropiridin-5-il-metil}-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;
5 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{piridin-2-il-metil}-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluorobencil)-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-bencil-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{3-fluorobencil}-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{piridin-2-il-metil}-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;
10 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{2-cloropiridin-5-il-metil}-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazina-2-carboxamida;
N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(4-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(4-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida; y
N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. El compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de:
- Clorhidrato de N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
Clorhidrato de N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
20 Trifluoroacetato de N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
Trifluoroacetato de N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
Trifluoroacetato de N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(4-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
Trifluoroacetato de N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(4-fluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida;
Trifluoroacetato de N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobencil)-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida; y
25 Trifluoroacetato de N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluorobencil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazina-2-carboxamida.
8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.
9. La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 8, para el uso en el tratamiento de condiciones clínicas mediadas a través del receptor M1 muscarínico seleccionado del grupo que consiste de enfermedad del Alzheimer, esquizofrenia, trastornos cognitivos, dolor o trastornos del sueño.
- 30 10. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el receptor M1 muscarínico se selecciona del grupo que consiste de enfermedad del Alzheimer, esquizofrenia, trastornos cognitivos, dolor o trastornos del sueño.
11. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para el uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con Receptor M1 muscarínico.
- 35 12. El compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 11, en el que el trastorno relacionado con el receptor M1 muscarínico seleccionado del grupo que consiste de enfermedad del Alzheimer, esquizofrenia, trastornos cognitivos, dolor o trastornos del sueño.

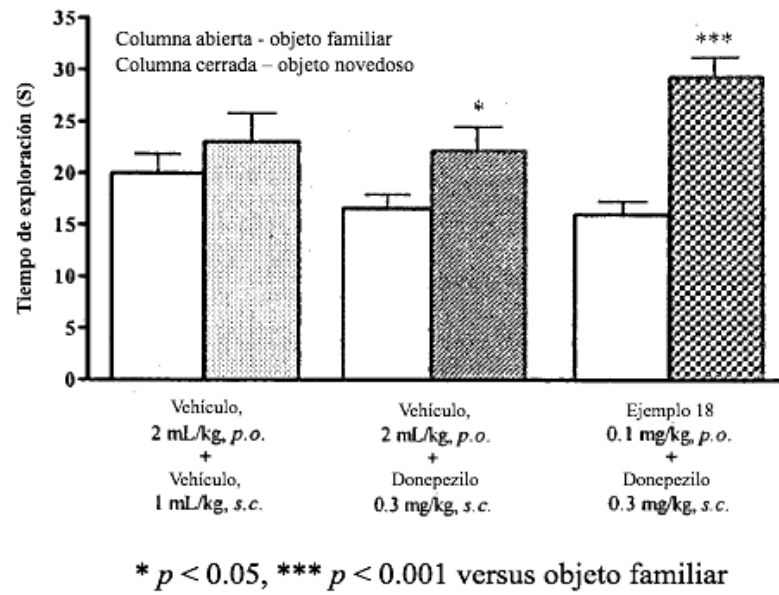


Figura 1: Efecto del ejemplo 18 con donepezilo en déficit de memoria inducido por tiempo

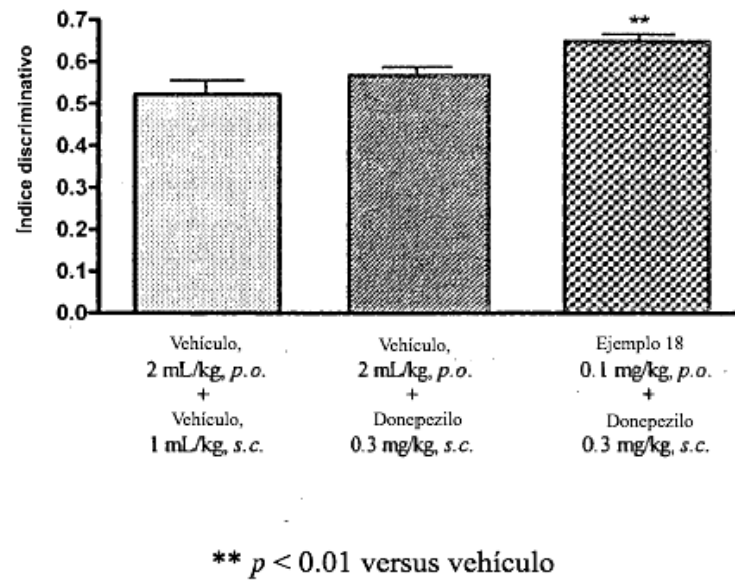
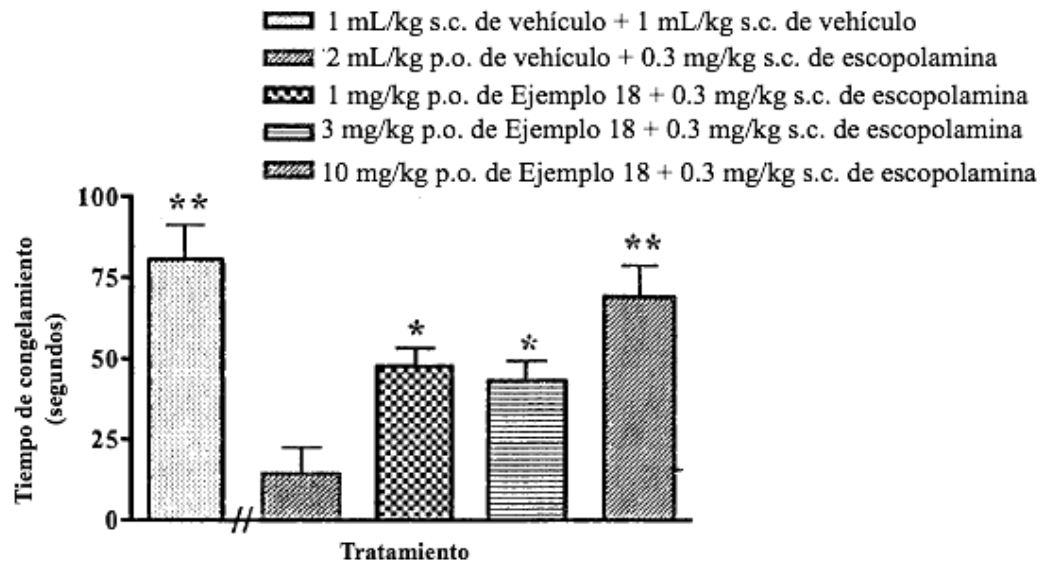
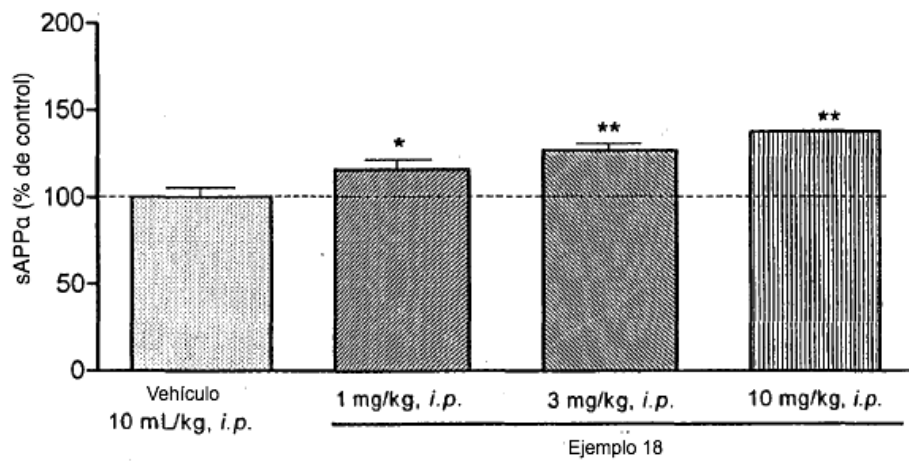


Figura 2: El índice discriminativo que muestra el efecto del ejemplo 18 con donepezilo en déficit de memoria inducido por tiempo



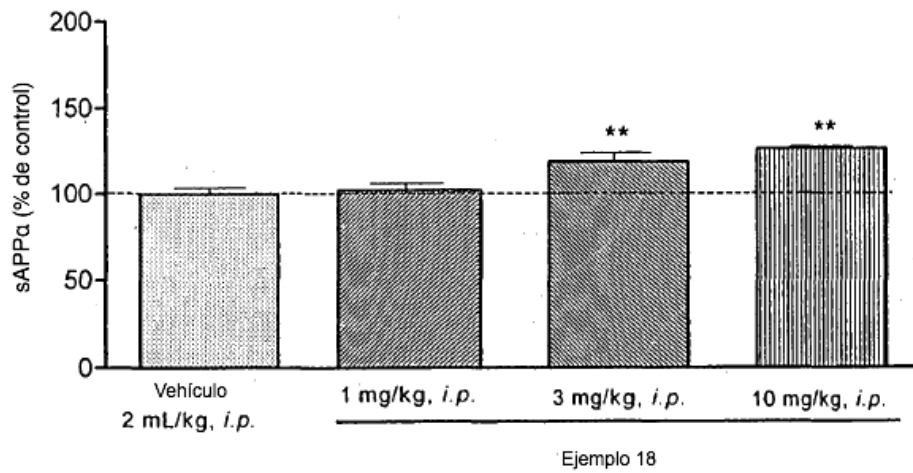
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ versus escopolamina

Figura 3: Ejemplo 18 invierte el déficit de memoria inducido por escopolamina



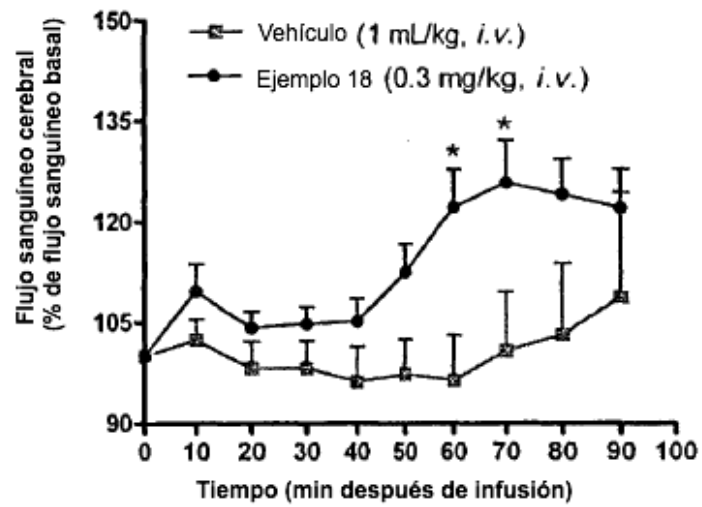
Los valores son la media $\pm$ EEM (n = 8/grupo). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ versus vehículo (prueba posterior de Dunett)

Figura 4: Efecto del ejemplo 18 sobre los niveles de sAPPα corticales en ratones C57BL/6J machos.



Los valores son la media $\pm$ EEM (n = 8/grupo). ** $p < 0.01$ versus vehículo (prueba posterior de Dunett)

Figura 5: Efecto del ejemplo 18 sobre los niveles de sAPPα corticales en ratas Wistar macho.



* $p < 0.05$ versus ANOVA de dos vías seguido por prueba posterior de Bonferroni, $n = 6-9$

Figura 6: Efecto del ejemplo 18 sobre el flujo sanguíneo cerebral en la corteza frontal