



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 288 957**

(51) Int. Cl.:

C07D 265/36 (2006.01)

C07F 9/6533 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/536 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **01937335 .6**

(86) Fecha de presentación : **11.05.2001**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1280784**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **05.02.2003**

(54) Título: **4H-benzo[1.4]oxazin-3-ina biológicamente activas.**

(30) Prioridad: **12.05.2000 US 203860 P**
11.05.2001 US 854302

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

(73) Titular/es: **Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.**
U.S. Route No. 202, P.O. Box 300
Raritan, New Jersey 08869-0602, US

(72) Inventor/es: **Burris, Thomas, P.;**
Combs, Donald, W. y
Rybczynski, Philip, J.

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

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

4H-benzo[1.4]oxazin-3-ina biológicamente activas.

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica prioridad de la serie EE.UU. N° 60/203.860, registrada el 12 de mayo de 2000.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevas 4H-benzo[1.4]oxazin-3-ina útiles para el tratamiento de diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM) y complicaciones de la misma y trastornos relacionados con el metabolismo de los lípidos y homeostasia energética, como la obesidad. Más en particular, los compuestos actúan a través del receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma (PPAR γ). Los compuestos en la serie son moduladores de PPAR γ .

Antecedentes de la invención

La diabetes es una enfermedad causada por múltiples factores y que se caracteriza por hiperglucemia que puede estar asociada con una mayor mortalidad o una mortalidad prematura debido a un mayor riesgo de enfermedades microvasculares y macrovasculares como nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), hipertensión, isquemia, accidente cerebrovascular y enfermedad cardíaca. La diabetes tipo I (IDDM) es el resultado de una deficiencia genética de insulina, la hormona que regula el metabolismo de glucosa. La diabetes tipo II es conocida como diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), y se debe a una profunda resistencia al efecto regulador de la insulina en el metabolismo de los lípidos y la glucosa en los principales tejidos sensibles a la insulina, es decir, músculo, hígado y tejido adiposo. La resistencia a la insulina o la menor sensibilidad a la insulina tiene como resultado una insuficiente activación de la insulina para la absorción, la oxidación y el almacenamiento de la glucosa en el músculo, y una represión inadecuada de la lipólisis de la insulina en el tejido adiposo, así como una producción de glucosa y secreción en el hígado. Muchos diabéticos de tipo II también son obesos y se cree que la obesidad causa y/o exacerba muchos problemas sociales y de salud, como por ejemplo enfermedades cardíacas coronarias, accidentes cerebrovasculares, apnea del sueño obstructiva, gota, hiperlipidemia, osteoartritis, reducción de la fertilidad y un deterioro en la función psicosocial.

Se ha sugerido una clase de compuestos, tiazolidinadionas (glitazonas), como capaces de mejorar muchos de los síntomas de NIDDM al unirse a la familia de receptores receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR). Aumentan la sensibilidad a la insulina del músculo, el hígado y el tejido adiposo en diversos modelos animales de NIDDM con el resultado de una corrección de los niveles en plasma elevados de glucosa, triglicéridos y ácidos grasos libres no esterificados sin que se produzca hipoglucemia. No obstante, se provocan efectos no deseables en los estudios con animales y/o seres humanos, entre los que se incluyen hipertrofia cardíaca, hemodilución y toxicidad hepática.

La mayoría de los agonistas de PPAR γ cuyo desarrollo está en curso tienen anillo de tiazolidinodiona como estructura química común. Se ha demostrado que los agonistas de PPAR γ son enormemente útiles para el tratamiento de NIDDM y otros trastornos relacionados con la resistencia a la insulina. Recientemente, se han aprobado troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona para el tratamiento de diabetes de tipo II. Existe también una indicación del posible uso de derivados de tiazolidinodiona con contenido en bencimidazol para el tratamiento de trastorno de colon irritable (IBD), inflamación y cataratas (JP 10195057).

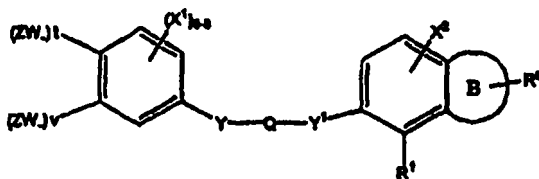
JP 09012576 (Yoshitake y cols.) describe derivados de benzotiazina descritos como útiles agentes terapéuticos para enfermedades del sistema circulatorio y glaucoma.

JP 09012575 (Hiroaki y cols.) describe derivados de benzoxazina y benzotiazina descritos como útiles como fármacos profilácticos y/o fármacos terapéuticos en hiperlipemia, hiperglucemia, obesidad, enfermedades atribuibles a la insuficiencia por tolerancia al azúcar, hipertensión, osteoporosis, caquexia y complicaciones de la diabetes como retinopatía, nefrosis, neuropatía, cataratas, enfermedad de arteria coronaria y arteriosclerosis.

WO 99/20614 (Lohray y cols.) describe ácidos β -aril- α -oxisustituidos alquilcarboxílicos descritos como compuestos anti-obesidad e hipocolesterolémicos que pueden tener una actividad agonista contra PPAR α y PPAR γ y, opcionalmente inhiben HMG CoA reductasa.

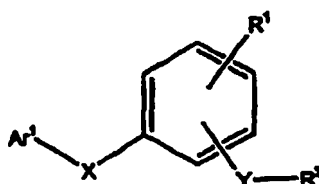
WO 97/17333 (Frechette y cols.) y las patentes EE.UU. N° 5.696.117 y 5.854.242 para Frechette y cols. describen compuestos de benzoxazina y pirido-oxazina que tienen una fracción de un fenilo condensado o piridilo condensado, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y métodos para su producción y su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas.

La patente EE.UU. N° 5.859.051 para Adams y cols. describe los siguientes acetilfenoles,



cuyos sustituyentes se describen en el documento de referencia, descritos como útiles como compuestos antiobesidad y antidiabéticos sin la fracción tiazolidinodiona.

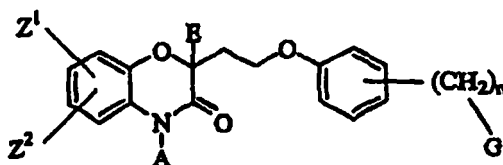
En WO 99/38845 (De La Brouse-Elwood y cols.) se describen los siguientes compuestos,



cuyos sustituyentes se describen en el documento de referencia, que según se afirma modulan el receptor de PPAR γ y se describen como útiles en el diagnóstico y tratamiento de diabetes de tipo II (y complicaciones de la misma), así como trastornos inflamatorios.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I,



I

o un isómero óptico, diastereómero, racemato o mezcla racémica del mismo, éster o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que:

A se selecciona entre arilo, heterociclilo y alquilo de C₁-C₁₀, estando sustituidos dicho arilo, heterociclilo y alquilo de C₁-C₁₀ opcionalmente con uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH, cicloalquilo de C₃-C₈, alquilo de C₁-C₁₀ sustituido con un halógeno, éter de alquilo de C₁-C₁₀, carbonilo, oxima, -C(NNR³R⁴)R¹, -COOR¹, -CONR¹R², -OC(O)R¹, -OC(O)OR¹, -OC(O)NR¹R², -NR¹R², -NR³C(O)R¹, -NR³C(O)OR¹ y -NR³C(O)NR¹R², donde

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₀, arilo, heterociclilo y alquilarilo, o R¹ y R² pueden tomarse juntos para formar un anillo de 5 a 10 eslabones; y

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₀, arilo, heterociclilo, alquilarilo, -C(O)R¹ o C(O)NR¹R²;

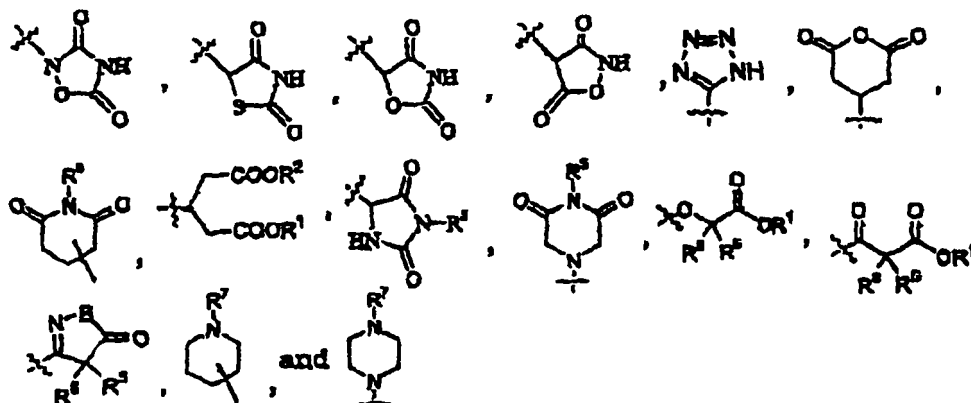
Z¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, arilo, heterociclilo, COOR¹, CONR¹R², OH, éter de alquilo de C₁-C₆, -OC(O)R¹, -OC(O)OR¹, -OC(O)NR¹R², -NR¹R², -NR³C(O)R¹, -NR³C(O)OR¹, -NR³C(O)NR¹R², halógeno, -C(O)R¹, -C(NR³)R¹, -C(NOR³)R¹ y -C(NNR³R⁴)R¹;

Z² se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁-C₆;

Z¹ y Z² pueden formar juntos un anillo aromático condensado;

n es un entero de 0 a 3;

G se selecciona entre $-\text{COOR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{COOR}^1$, $-\text{CONR}^1\text{R}^2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)$, $-\text{S-R}^8$,



en las que:

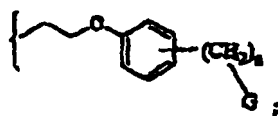
R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^7 es hidrógeno, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ y alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido; y

B es oxígeno o $-\text{NR}^5$;

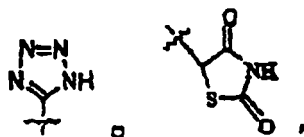
E se selecciona entre hidrógeno, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ y una fracción de fórmula:



y

X es oxígeno, siempre que

cuando E sea hidrógeno y G sea $-\text{COOH}$, $-\text{COOCH}_3$, o una fracción de fórmula:



A se selecciona del grupo que consiste en arilo, heterociclilo, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido y alquilo de $\text{C}_7\text{-C}_{10}$.

Los compuestos de la presente invención son moduladores de $\text{PPAR}\gamma$ útiles para el tratamiento de NIDDM y complicaciones de la misma, así como trastornos relacionados con el metabolismo de los lípidos y homeostasia energética como obesidad.

Como ejemplo ilustrativo de la invención se puede citar una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos que se han descrito antes. Entre los ejemplos ilustrativos de la invención se incluye una composición farmacéutica obtenida al mezclar cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un ejemplo de la invención consiste en un proceso para obtener una composición farmacéutica que comprende el mezclado de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un modo de realización de la invención consiste en el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto que padece de un trastorno en el metabolismo de los lípidos y la glucosa.

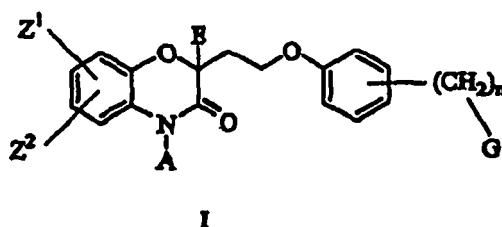
Otro modo de realización de la invención consiste en el uso de una dosis profilácticamente efectiva de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para inhibir el inicio de un estado patológico de un trastorno en el metabolismo de los lípidos y la glucosa.

Para ilustrar mejor la invención se puede mencionar el uso de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato o mezcla racémica del mismo, éster o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, seleccionándose dicho trastorno entre NIDDM, obesidad, nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, accidente cerebrovascular, trastorno de colon irritable, inflamación y cataratas.

También se incluye en la invención el uso de cualquiera de los compuestos que se han descrito para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico seleccionado entre NIDDM, obesidad, nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, accidente cerebrovascular, enfermedad cardíaca, trastorno de colon irritable, inflamación y cataratas en un sujeto que lo necesita.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona 4H-benzo[1,4]oxazin-3-onas de fórmula I,



o un isómero óptico, diastereómero, racemato o mezcla racémica del mismo, éster o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que:

A se selecciona entre arilo, heterociclilo y alquilo de C₁-C₁₀, estando sustituidos dicho arilo, heterociclilo y alquilo de C₁-C₁₀ opcionalmente con uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH, cicloalquilo de C₃-C₈, alquilo de C₁-C₁₀ sustituido con un halógeno, éter de alquilo de C₁-C₁₀, carbonilo, oxima, -C(NNR³R⁴)R¹, -CONR¹R², -OC(O)R¹, -OC(O)OR¹, -OC(O)NR¹R², -NR¹R², -NR³C(O)R¹, -NR³C(O)OR¹ y -NR³C(O)NR¹R², donde

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₀, arilo, heterociclilo y alquilarilo, o R¹ y R² pueden tomarse juntos para formar un anillo de 5 a 10 eslabones; y

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₀, arilo, heterociclilo, alquilarilo, -C(O)R¹ o C(O)NR¹R²;

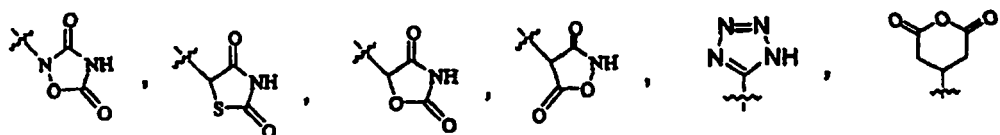
Z¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, arilo, heterociclilo, COOR¹, CONR¹R², OH, éter de alquilo de C₁-C₆, -OC(O)R¹, -OC(O)OR¹, -OC(O)NR¹R², -NR¹R², -NR³C(O)R¹, -NR³C(O)OR¹, -NR³C(O)NR¹R², halógeno, -C(O)R¹, -C(NR³)R¹, -C(NOR³)R¹ y -C(NNR³R⁴)R¹;

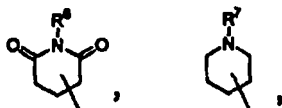
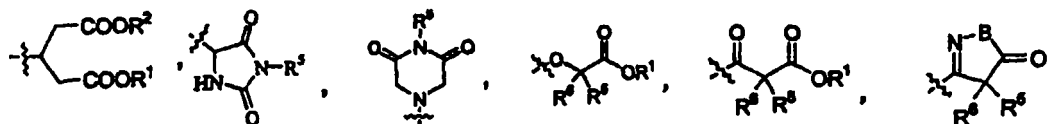
Z² se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁-C₆;

Z¹ y Z² pueden formar juntos un anillo aromático condensado;

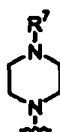
n es un entero de 0 a 3;

G se selecciona entre -COOR¹, -C(O)COOR¹, -CONR¹R², -CF₃, -P(O)(OR¹)(OR²), -S-R⁸,





y



en las que:

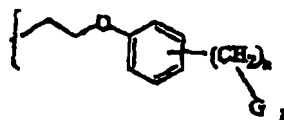
R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 ;

R^7 es hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 o $-C(O)R^5$;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 y alquilo de C_1-C_6 sustituido; y

B es oxígeno o $-NR^5$;

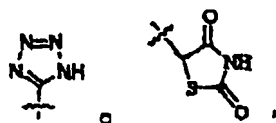
E se selecciona entre hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 y una fracción de fórmula:



y

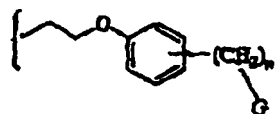
x es oxígeno, siempre que

cuando E sea hidrógeno y G sea $-COOH$, $-COOCH_3$, o una fracción de fórmula:



A se seleccione del grupo que consiste en arilo, heterociclilo, alquilo de C_1-C_6 sustituido y alquilo de C_1-C_{10} .

Los compuestos de fórmula I en los que E es alquilo de C_1-C_6 o una fracción de fórmula:



son modos de realización preferibles de la presente invención.

Los compuestos de fórmula I en los que A es alquilo de C_1-C_6 sustituido y G es $COOH$ o $COOCH_3$ son modos de realización preferibles de la presente invención también.

Los compuestos que se indican a continuación son modos de realización aún más preferibles de la presente invención:

5

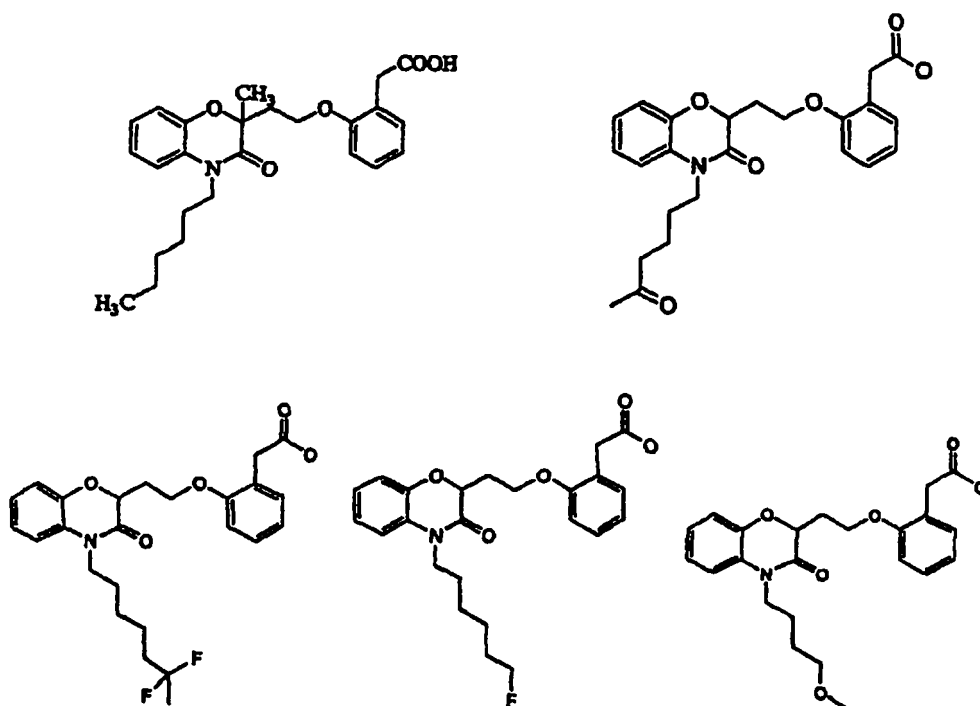
10

15

20

25

30



35

40

45

50

55

60

65

A no ser que se indique de otro modo, “alquilo” y “alcoxi” tal como se utilizan aquí, ya sea en solitario o como parte de un grupo sustituyente, incluyen cadenas lineales o ramificadas que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, o cualquier número dentro de este intervalo, sustituido opcionalmente con uno o más grupos independientes, incluyendo, pero sin limitarse sólo a ellos, H, halógeno (F, Cl, Br, I), alquilo de C_1 - C_{10} , OH, amino, alcoxi, alquiltio, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, $COOR^1$, y $CONR^1R^2$ siendo R^1 y R^2 como se han descrito anteriormente. Por ejemplo, entre los radicales alquilo se incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, 3-(2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo, 2-metilpentilo y similares. Los radicales alcoxi son éteres de oxígeno formados a partir de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada antes descritos. Los grupos cicloalquilo contienen de 3 a 8 carbonos de anillo, preferiblemente de 5 a 7 carbonos de anillo. De manera similar, los grupos alqueno y alquino incluyen alquenos y alquinos de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, o cualquier número dentro de este intervalo.

El término “Ar” represente arilo. A no ser que se indique de otra forma “arilo”, empleado en solitario o en combinación con otros términos (v.g., ariloxi, ariltioxi, arilalquilo), es un radical aromático que puede consistir en un solo anillo o en varios anillos que están condensados entre sí o unidos covalentemente. Entre los ejemplos de grupos arilo se puede citar fenilo o naftilo sustituidos opcionalmente con uno o más grupos independientes como H, halógeno; alquilo de C_1 - C_{10} , cicloalquilo de C_3 - C_8 , $COOR^1$, $CONR^1R^2$, OH, éter alquilo de C_1 - C_{10} , éter de arilo o heterociclilo, $OC(O)R^1$, $OC(O)OR^1$, $OC(O)NR^1R^2$, NR^1R^2 , $NR^3C(O)R^1$, $NR^3C(O)OR^1$ y $NR^3C(O)NR^1R^2$ siendo R^1 y R^2 como se han descrito anteriormente. Cuando Z^1 y Z^2 tal como se han descrito antes forman un anillo de arilo condensado, el anillo aromático está condensado con la fracción fenilo de benzoxazina en la fórmula I.

“Heterociclilo” o “heterociclo” es un sistema de anillo simple o condensado, saturado, parcialmente saturado o insaturado que consiste en átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S. El grupo heterociclilo puede estar unido con cualquier heteroátomo o átomo de carbono que tenga como resultado la creación de una estructura estable. Entre los ejemplos de grupos heterociclilo se incluyen, sin limitarse sólo a ellos piridina, pirimidina, oxazolina, pirrol, imidazol, morfolina, furano, indol, benzofurano, pirazol, pirrolidina, piperidina y bencimidazol. El “Heterociclilo” o “heterociclo” pueden estar sustituidos por uno o más grupos independientes incluyendo, sin limitarse sólo a ellos H, halógeno, oxo, OH, alquilo de C_1 - C_{10} , amino y alcoxi.

Se pretende que la definición de cualquiera de los sustituyentes o variable en una localización en particular de la molécula sea independiente de sus definiciones en otra parte de esa molécula. Debe entenderse que los sustituyentes o los patrones de sustitución de los compuestos de la presente invención pueden ser seleccionados por las personas especializadas en la técnica para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que se puedan sintetizar fácilmente a través de técnicas conocidas en la especialidad así como los métodos que se señalan aquí.

Se pretende que, tal como se utiliza aquí, el término “composición” abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

- 5 El término “sujeto” tal como se utiliza aquí, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, siendo sobre todo preferible un ser humano, que haya sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

10 Dentro de la especialidad se conocen los métodos para determinar las dosis terapéutica y profilácticamente adecuadas para la composición farmacéutica de la presente invención. La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva”, tal como se utiliza aquí, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejidos, animal o humano, buscada por el investigador, veterinario, médico u otro especialista clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

- 15 El término “cantidad profilácticamente efectiva” se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que inhibe en un sujeto el inicio de un trastorno tal como pretende el investigador, veterinario, médico u otro especialista clínico, interviniendo en el retraso de dicho trastorno a través de la modulación de la actividad de PPAR γ .

20 Dependiendo del entorno biológico (v.g., tipo de célula, estado patológico del huésped, etc.), estos compuestos pueden activar o bloquear las acciones de PPAR γ . La utilidad de los compuestos para tratar trastornos en el metabolismo de los lípidos y la glucosa se puede determinar con arreglo a los procedimientos aquí descritos. La presente invención, por lo tanto, proporciona el uso de cualquiera de los compuestos, tal como se han definido aquí, en una cantidad efectiva para tratar dichos trastornos para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos en el metabolismo de los lípidos y la glucosa en un sujeto que lo necesita. El compuesto puede administrarse a un paciente a través de cualquiera de las rutas de administración convencionales, incluyendo, sin limitarse sólo a ellas, intravenosa, oral, subcutánea, intramuscular, intradérmica y parenteral.

30 La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la presente invención en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,1 mg y 1000 mg, preferiblemente entre aproximadamente 100 y 500 mg, del compuesto y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Entre los vehículos se incluyen los excipientes farmacéuticos inertes y necesarios, incluyendo, sin limitarse sólo a ellos, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas como píldoras, tabletas, gotas, cápsulas (incluyendo cada una de ellas formulaciones de liberación inmediata, liberación cronometrada y liberación sostenida), granulados y polvos y formas líquidas como soluciones, siropes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones esterilizadas, emulsiones y suspensiones.

40 Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se mezclan a fondo uno o más compuestos de fórmula I o una sal de los mismos, según la presente invención, como ingrediente activo, con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales, pudiendo adoptar el vehículo una amplia gama de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, v.g., oral o parenteral, como por ejemplo intramuscular. En la preparación de las composiciones en la forma de dosis oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Según esto, para las preparaciones orales líquidas, como por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, entre los vehículos y aditivos adecuados se incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para las preparaciones orales sólidas como por ejemplo polvos, cápsulas, gotas, gotas de gel y tabletas, entre los vehículos y aditivos adecuados se incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulado, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Dada su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma de dosis unitaria oral más ventajosa, empleándose evidentemente para ello vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, se puede revestir las tabletas con azúcar o revestirse entéricamente a través de las técnicas convencionales. Para uso parenteral, el vehículo consiste normalmente en agua esterilizada, si bien se pueden incluir otros ingredientes como por ejemplo, ingredientes para favorecer la solubilidad o para fines conservantes. Se pueden preparar también suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. Las composiciones farmacéuticas de la invención contendrán por dosis unitaria, v.g., tableta, cápsula, polvo, inyección, cucharada y similares, la cantidad de ingrediente activo necesaria para suministrar una dosis efectiva, tal como se ha descrito. Las composiciones farmacéuticas de la invención contendrán por dosis unitaria, v.g., tableta, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharada y similares, de aproximadamente 0,01 mg a 30 mg/kg de peso corporal al día. Preferiblemente, el intervalo es el comprendido entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal al día, siendo sobre todo preferible de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 2 veces al día. No obstante, se pueden variar las dosis dependiendo de las necesidades del paciente, la gravedad del estado que se esté tratando y el compuesto que se esté empleando. Se puede aplicar el uso de administración diaria o dosificación post-periódica.

Preferiblemente, estas composiciones se encuentran en forma de dosis unitaria como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, granulados, soluciones o suspensiones parenterales esterilizadas, pulverizadores líquidos o en aerosol con

medidor, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración parenteral oral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflado. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para una administración semanal o mensual; por ejemplo, se puede adaptar una sal insoluble del compuesto activo, como por ejemplo una sal de decanoato, para proporcionar una preparación depot para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas, como tabletas, se mezcla el principal ingrediente activo con un vehículo farmacéutico, v.g., ingredientes de tableteo convencionales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, v.g., agua, para formar una composición de formulación previa sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Al referirse a estas composiciones de formulación previa como homogéneas, se pretende indicar que el ingrediente activo se dispersa uniformemente en toda la composición de manera que se puede subdividir la composición fácilmente en formas de dosis igualmente efectivas, como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición de formulación previa sólida se subdivide entonces en formas de dosis unitaria del tipo que se ha descrito anteriormente que contienen de 0,1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención. Las tabletas o píldoras de la nueva composición se pueden revestir o, si no, componer, para proporcionar una forma de dosis que dé lugar a la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora pueden comprender un componente de dosis interna o dosis externa, encontrándose éste último en la forma de una envuelta sobre el primero. Los dos componentes se pueden separar mediante una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Se pueden emplear diversos materiales para dichas capas entéricas o recubrimientos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos con materiales como shellac, alcohol cetílico o acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que se pueden incorporar las nuevas composiciones de la presente invención para su administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, siropes aromatizados adecuadamente, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles como aceite de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Entre los agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas se incluyen gomas sintéticas y naturales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metil celulosa, polivinil pirrolidona o gelatina. Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión adecuadamente aromatizados también pueden incluir las gomas sintéticas o naturales, como por ejemplo tragacanto, acacia, metil celulosa y similares. Para la administración parenteral, son deseables las suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que contienen generalmente conservantes adecuados se emplean cuando se desea una administración intravenosa.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o se puede administrar el total de la dosis diaria en dosis divididas, en dos, tres o cuatro veces al día. Por otra parte, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma intranasal, por vía tópica, con el uso de vehículos intranasales adecuados, o por vía de parches en la piel, conocidos entre las personas especializadas en esta técnica. Para su administración en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosis será naturalmente continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Por ejemplo, para administración oral en forma de una tableta o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, oral como por ejemplo etanol, glicerol, agua y similares. Por otra parte, cuando sea deseable o necesario, se pueden incorporar además aglutinantes adecuados; lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes, en la mezcla. Entre los aglutinantes adecuados se incluyen, sin limitarse sólo a ellos, almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, como acacia, tragacanto y oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Entre los disgregantes se incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma de xantana y similares.

La dosis diaria de los productos puede variar dentro de un amplio intervalo comprendido entre 1 y 1000 mg por ser humano adulto al día. Para administración oral, es preferible proporcionar las composiciones en forma de tabletas que contienen de 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250, 500 y 1000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis en el paciente en tratamiento. Generalmente, se suministra una cantidad efectiva del fármaco a un nivel de dosis comprendido entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal al día. En particular, el intervalo es el comprendido entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal al día, y más en particular, entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 2 veces al día.

Las dosis óptimas de administración pueden ser determinadas fácilmente por las personas especializadas en la técnica y variarán según el compuesto utilizado en particular, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance del estado patológico. Por otra parte, los factores asociados con el paciente en particular que se esté tratando, incluyendo, la edad del paciente, su peso, la dieta y el momento de administración, tendrán como resultado la necesidad de ajustar la dosis.

El compuesto de la presente invención puede administrarse también en forma de sistemas de administración de liposoma, como por ejemplo pequeñas vesículas unilamellares, vesículas unilamellares grandes y vesículas multilamellares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos lípidos, incluyendo, pero sin limitarse sólo a ellos, lípidos

anfipáticos como fosfatidilcolinas, esfingomielinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilcolinas, cardiolipinas, fosfatidilserinas, fosfatidilgliceroles, ácidos fosfatídicos, fosfatidilinositoles, diacil trietilamonio propanos, diacil dimetilamonio propanos y estearilamina, lípidos neutros como triglicéridos y combinaciones de los mismos. Pueden contener colesterol o pueden estar libres de colesterol.

De la fórmula I se puede deducir que algunos de los compuestos de la invención pueden tener uno o más átomos de carbono simétricos en su estructura. Se pretende que queden incluidos dentro del alcance de la presente invención las formas isómeras estereoquímicamente puras de los compuestos así como sus racematos. Las formas isómeras estereoquímicamente puras se pueden obtener aplicando los principios conocidos en la especialidad. Se pueden separar los diastereómeros a través de métodos de separación físicos, como cristalización fraccionada y técnicas de cromatografía, y también se pueden separar los enantiómeros entre sí a través de la cristalización selectiva de las sales diastereómeras con ácidos o bases ópticamente activos o por cromatografía quiral. Asimismo, se pueden preparar los estereoisómeros puros por síntesis a partir los materiales de partida estereoquímicamente puros apropiados o aplicando reacciones estereoselectivas.

Algunos de los compuestos de la presente invención pueden tener isómeros trans- y cis. Por otra parte, cuando los procesos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, se pueden separar estos isómeros a través de técnicas convencionales como por ejemplo cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar como un único estereoisómero o en la forma racémica, como una mezcla de algunos estereoisómeros posibles. Las formas no racémicas se pueden obtener por síntesis o resolución. Los compuestos se pueden resolver por ejemplo en sus enantiómeros componentes a través de las técnicas convencionales, como por ejemplo la formación de pares diastereómeros por formación de sal. Los compuestos se pueden resolver asimismo por unión covalente con un auxiliar quiral, seguido de separación cromatográfica y/o separación cristalográfica, y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, se pueden resolver los compuestos aplicando la cromatografía quiral. Se pretende que el alcance de la presente invención cubra dichos isómeros o estereoisómeros por sí mismos, así como las mezclas de isómeros cis- y trans-, las mezclas de diastereoisómeros y también las mezclas racémicas de enantiómeros (isómeros ópticos).

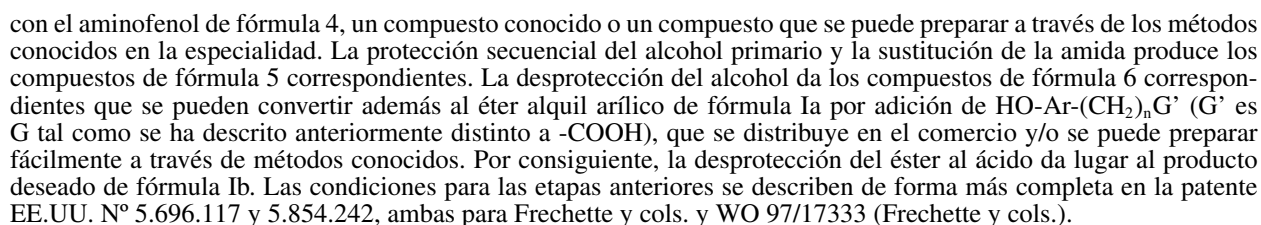
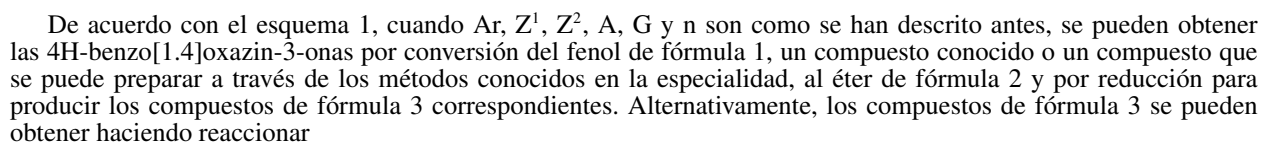
Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos de las moléculas en cuestión. Esto se puede conseguir por medio de los grupos de protección convencionales, como por ejemplo los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, John Wiley & Sons, 1999. Se pueden eliminar los grupos protectores en una etapa posterior conveniente aplicando los métodos conocidos dentro de la especialidad.

La presente invención quedará mejor comprendida haciendo referencia a los esquemas y ejemplos que se exponen a continuación, si bien las personas especializadas en este campo podrán apreciar fácilmente que son solamente ilustrativos de la invención, que se describe de forma más completa en las reivindicaciones adjuntas.

En las patentes EE.UU. N° 5.696.117 y 5.854.242, ambas para Frechette y cols., y WO 97/17333 (Frechette y cols.) se describe la síntesis de compuestos de fórmula I en los que E es hidrógeno, incorporándose en el presente documento todos estos documentos citados como referencia.

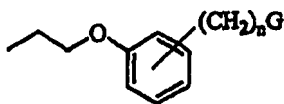
Los compuestos de fórmula I se pueden sintetizar tal como se señala en los siguientes esquemas y ecuaciones.

(Esquema pasa a página siguiente)



Para obtener los compuestos de fórmula I, en la que E es alquilo de C₁-C₆, se pueden exponer los compuestos de fórmula 5 a una base como por ejemplo NaH, LDA, o butillitio seguido de haluro de C₁-C₆ (Cl, Br o I) para producir los compuestos correspondientes de fórmula 9, tal como se muestra en la ecuación 1, representando P un grupo protector apropiado. Se pueden elaborar los compuestos de fórmula 9 para dar los productos finales que se muestran en el esquema 1. Este procedimiento se aplica también a los compuestos de fórmula I en los que X es H.

Cuando E es

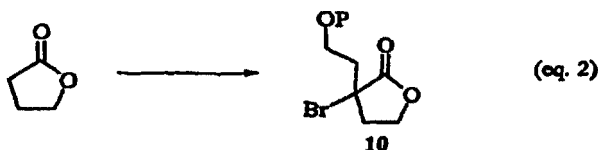


10

15

los compuestos de fórmula I se pueden obtener tal como se muestra en la ecuación 2 y el esquema 2, siendo P y P' grupos protectores apropiados y Z¹, Z², A, G y n son como se han descrito anteriormente, por sustitución del α-bromo-γ-butirolactona en el esquema 1 por un reactivo como por ejemplo 10.

20



25

Tal como queda representado en la ecuación 2, el tratamiento de γ-butirolactona con una base como por ejemplo diisopropilamida de litio, y un electrófilo, como por ejemplo bromuro de 2-(terc-butildimetilsiloxi)etilo, después una base, como diisopropilamida de litio, y un agente de bromado, como tetrabromuro de carbono, daría lugar al reactivo 10.

30

Esquema 2

35

40

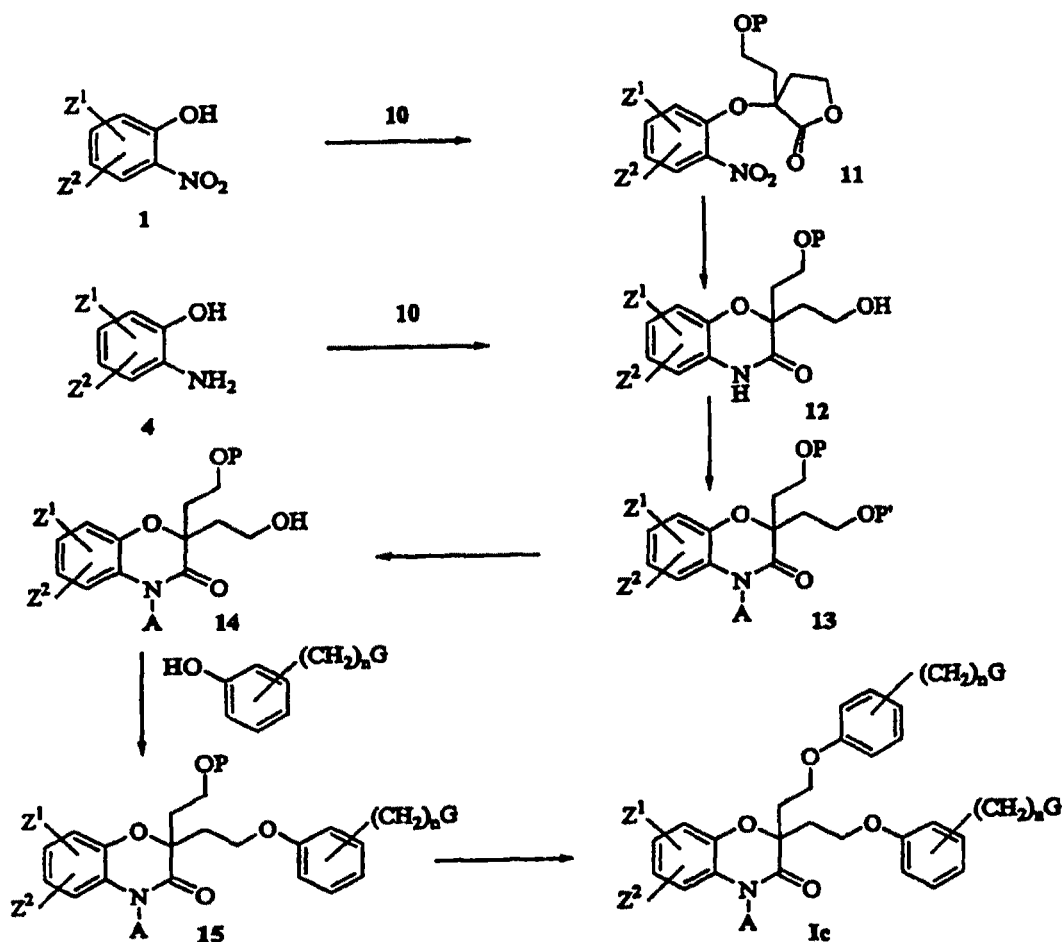
45

50

55

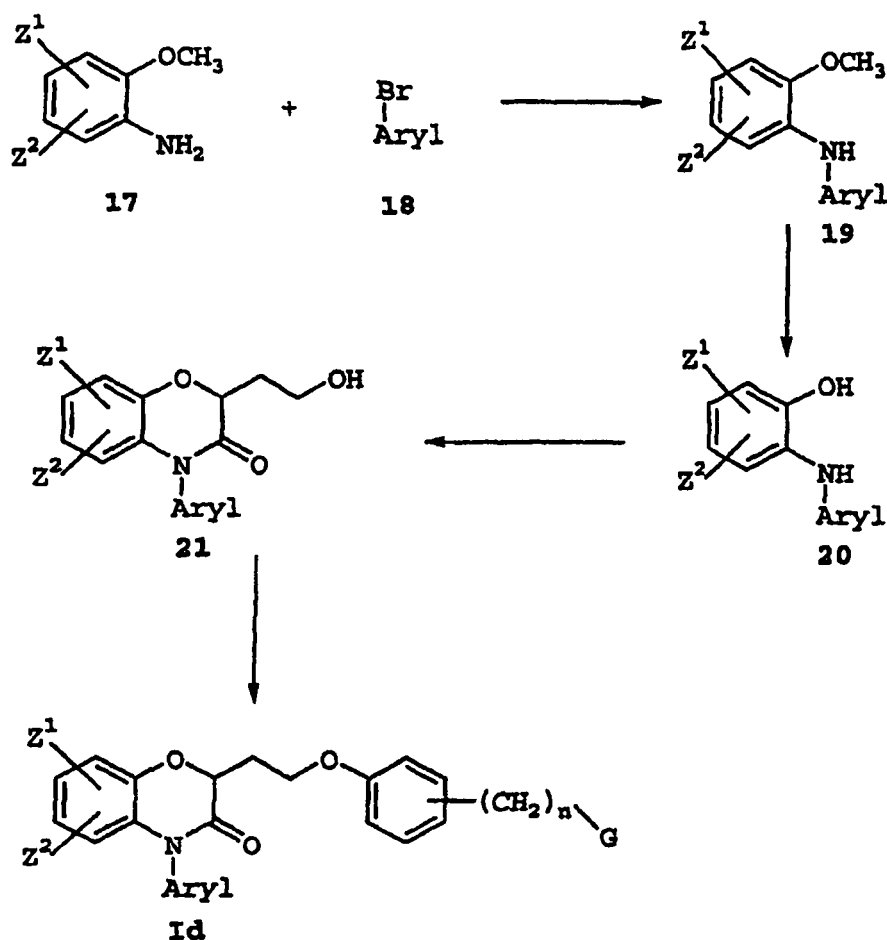
60

65



De acuerdo con el esquema 2, se pueden obtener 4H-benzo[1.4]oxanin-3-onas por conversión del fenol 1 al éter 11 en presencia del reactivo 10 tal como describen Frechette y cols. La conversión se puede llevar a cabo con un reactivo básico como por ejemplo un carbonato de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalino, en un disolvente polar no prótico, como DMF (N,N-dimetilformamida) o THF, con o sin calentamiento. Se puede reducir el éter alquilarílico resultante para producir 12 con un reactivo como por ejemplo gas hidrógeno o formiato de amonio y un catalizador, como paladio o platino, en un disolvente apropiado, como metanol, etanol o acetato de etilo, a una temperatura apropiada, preferiblemente la comprendida entre la temperatura ambiente y 50°C. Alternativamente, se pueden obtener los compuestos de fórmula 12 a partir de aminofenol 4, por tratamiento de 4 con una base, como por ejemplo un hidruro de metal alcalino, en un disolvente polar no prótico, como DMF o TF, y el reactivo 10, con o sin calentamiento. Se puede proteger el alcohol primario con un reactivo como cloruro de terc-butildimetilsililo e imidazol en un disolvente polar no prótico como DMF o THF, con o sin calentamiento. La sustitución de la amida por desprotonación con una base, como hidruro de metal alcalino, en un disolvente no prótico como DMF o THF, y la adición de un haluro de alquilo puede producir los compuestos de fórmula 13 correspondientes. La desprotección selectiva del alcohol puede dar los compuestos de fórmula 14. La selección de los métodos de desprotección puede variar según la selección de los grupos de protección, empleando métodos como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, John Wiley & Sons, 1999. Se puede obtener el éter alquil arílico 15 a través de una reacción, como por ejemplo, la reacción de Mitsunobu, tal como describen Frechette, y cols. La desprotección del alcohol y la formación del segundo éter alquil arílico a través de una reacción como por ejemplo la reacción de Mitsunobu puede dar lugar a los compuestos de fórmula Ic. Estos procedimientos también se aplican a los compuestos de fórmula I en los que X es H.

Esquema 3



De acuerdo con el esquema 3, se pueden obtener las 4H-benzo[1.4]oxanin-3-onas por conversión de los compuestos de fórmula 17 (conocidos u obtenidos) a los compuestos de fórmula 19 a través de los métodos de la bibliografía. Por ejemplo, en el método de Buchwald (J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 7215) se emplea un catalizador de paladio y compuestos de la fórmula 18. Se puede llevar a cabo la escisión del éter metílico de varias formas, tal como se describe en T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, John Wiley & Sons, 1999. La selección de los métodos de desprotección puede encontrarse también en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, John Wiley & Sons, 1999. Los compuestos de fórmula 20 resultantes se pueden utilizar para la síntesis del producto final 22 deseado con el método de las patentes EE.UU. N° 696.117 y 5.854.242 ambas para Frechette

y cols. y WO 97/17333 (Frechette y cols.) señalados en el esquema 1. Por consiguiente, los compuestos de fórmula 20 se pueden tratar con una base, como por ejemplo un hidruro de metal alcalino, en un disolvente polar no prótico, como DMF o THF, y 2-bromobutirolactona, con o sin calentamiento, para proporcionar compuestos de fórmula 21. Los compuestos de fórmula Id pueden obtenerse a través de una reacción como por ejemplo la reacción de Mitsunobu. Estos procedimientos se aplican también a los compuestos de fórmula I en los que X es H.

Los ejemplos que se exponen a continuación tienen como fin ilustrar la invención sin limitarla.

Ejemplo 1

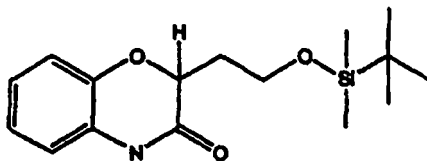
Producto intermedio 1: dihidro-3-(2-nitrofenoxi)-2-(3H)-furanona

Se enfrió una mezcla de 2-nitrofenol (20 g, 0,14 moles) y K_2CO_3 (25,2 g, 0,18 moles) en 280 mL de DMF a 0°C. Se añadió 2-bromobutirolactona, gota a gota, se agitó la reacción durante 45 minutos a 0°C, después se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas (h). Se vertió la mezcla en 2 L de agua que contenía aproximadamente 200 g de sal y se lavó la solución con 6 x 100 mL de 1:1 éter dietílico/acetato de etilo. Se lavaron las sustancias orgánicas combinadas con 2 x 100 mL de K_2CO_3 acuoso saturado, 5 x 100 mL de agua y 100 mL de salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se filtró. Se eliminó el disolvente al vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (21,88 g, 0,1 moles).

1H ($CDCl_3$): 7,84 (d, 1H, J = 7,9), 7,57 (t, 1H, J = 7,5), 7,49 (d, 1H, J = 7,9), 7,16 (t, 1H, J = 7,5), 5,03 (t, 1H, J = 7,4), 4,58 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 2,8-2,6 (m, 2H).

Ejemplo 2

Producto intermedio 2: 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, 2-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]-

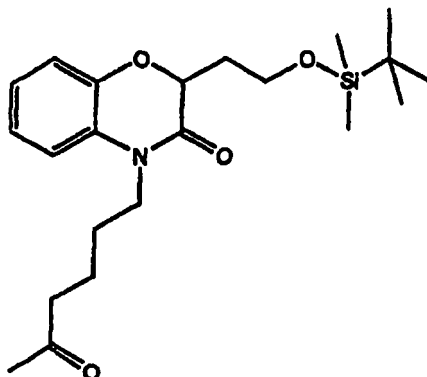


Se suspendió el producto intermedio 1 (21,88 g, 0,1 moles) en 200 mL de etanol y 200 mL de EtOAc (acetato de etilo), a continuación, se agitó durante toda la noche con Pd/C al 10% y H_2 (45 psi - 3,06 atm) a temperatura ambiente. Se filtró la solución a través de Celite y se eliminó el disolvente al vacío. Se disolvió el producto bruto en 200 mL DMF anh., se añadió imidazol (14,1 g, 0,21 moles) y se enfrió la solución a 0°C. Se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (31,2 g, 0,21 moles) como un sólido y se agitó la solución durante toda la noche bajo N_2 , a medida que se descongelaba el baño. Se vertió la reacción en 1,4 L de agua que contenía aproximadamente 200 g de sal y se lavó con 4 x 150 mL de éter dietílico/EtOAc 4:1. Se lavaron las sustancias orgánicas combinadas con 6 x 100 mL de agua y 100 mL de salmuera. Se secaron las sustancias orgánicas (Na_2SO_4), se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío. Se aisló el producto por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo. Se obtuvo un producto intermedio 2 como un sólido volátil (7,0 g, 0,022 moles).

1H ($CDCl_3$): 6,89 (m, 3H), 6,80 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 0,83 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Ejemplo 3

Producto intermedio 3 (método A): 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, 2-[2[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]-4-(5-oxohexil)-



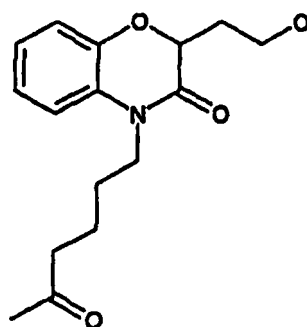
ES 2 288 957 T3

Se enfrió una solución del producto intermedio 2 (12,8 g, 0,04 moles) en 400 mL de DMF anh., bajo N₂, a 0°C. Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 75%, 1,47 g, 0,046 moles) en dos porciones de 0,73 g a intervalos de cinco minutos entre cada adición. Se agitó la solución durante 40 minutos más a 0°C. Se añadió 6-cloro-2-hexanona (5,6 g, 0,04 moles) en 20 mL de DMF, gota a gota, se reemplazó el baño de hielo por un baño de aceite y se agitó la solución a 65°C durante 17 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió en 1,5 L de agua que contenía aproximadamente 200 g de sal. Se lavó la mezcla acuosa con 4 x 125 mL de éter dietílico/acetato de etilo 1:1. Se lavaron las sustancias orgánicas combinadas con 6 x 125 mL de agua y 125 mL de salmuera. Se secaron las sustancias orgánicas (Na₂SO₄), se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío. Se aisló el producto por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo. Se obtuvo el producto intermedio 3 como un aceite incoloro (13,5 g, 0,034 moles).

¹H (CDCl₃): 6,92 (m, 4H), 4,63 (dd, 1H, J = 9,9, 3,7), 3,85-3,69 (m, 4H), 2,41 (ancho t, 2H), 2,17 (m y s, 4H), 1,93 (m, 1H), 1,58 (m, 4H), 0,82 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Ejemplo 4

Producto intermedio 4 (método B): 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, 2-(2-hidroxietil)-4-(5-oxohexil)-

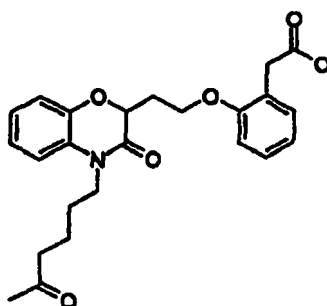


Se disolvió el producto intermedio 3 en 40 mL de metanol y 4 mL de agua. Se añadió ácido metanosulfónico (0,5 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el disolvente al vacío y se aisló el producto por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo. Se obtuvo el producto intermedio 4 como un aceite incoloro (7,73 g, 0,027 moles).

¹H (CDCl₃): 6,77 (m, 4H), 4,51 (dd, 1H, J = 8,9, 4,5), 3,70 (m, 3H), 3,55 (m, 2H), 2,29 (ancho t, 2H), 1,91 (m y s, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,42 (m, 4H).

Ejemplo 5

Compuesto 77 de la tabla 1 (método C): Éster metílico de ácido bencenoacético, 2-[2-[3,4-dihidro-3-oxo-4-(5-oxohexil)-2H-1,4-benzoxacín-2-il]etoxi]-

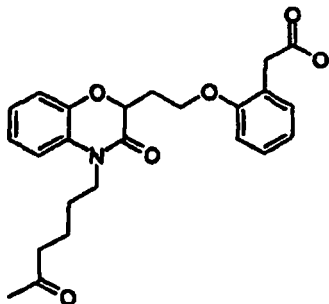


Se enfrió una solución del producto intermedio 4 (8,75 g, 0,029 moles), (2-hidroxifenil)acetato de metilo (7,48 g, 0,045 moles) y tributilfosfina (11,2 mL, 0,045 moles) en 500 mL de benceno anhidro, bajo N₂, a 4°C. Se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (11,34 g, 0,045 moles) en una porción y se agitó la solución con un agitador de varilla, a temperatura ambiente, durante toda la noche. Se lavó la fase orgánica con 4 x 50 mL de NaOH 2N, 50 mL de agua y 50 mL de salmuera. Se secaron las sustancias orgánicas (Na₂SO₄), se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el producto por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo. Se obtuvo el compuesto 77 como un aceite incoloro (8,58 g, 0,02 moles).

¹H (CDCl₃): 7,28-6,89 (m, 8H), 4,76 (dd, 1H, J = 9,5, 4,0), 4,19 (m, 2H), 3,93 (ancho t, 2H), 3,61 y 3,60 (dos singletes, 5H), 2,51 (m, 3H), 2,13 (m y s, 4H), 1,66 (m, 4H).

Ejemplo 6

Compuesto 78 de la tabla 1 (método D): ácido bencenoacético, 2-[2-[3,4-dihidro-3-oxo-4-(5-oxohexil)-2H-1,4-benzoxazin-2-il]etoxi]-

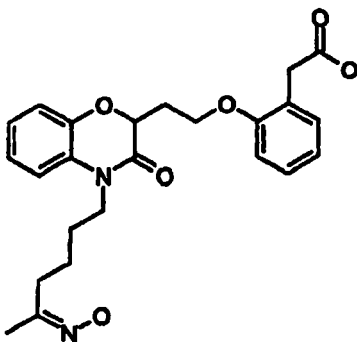


Se enfrió una solución del compuesto 77 (0,5 g, 1,13 moles) en 10 mL de THF a 0°C. Se añadió LiOH (0,143 g, 3,4 mmoles) en 5 mL de agua en una porción. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante toda la noche, al aire libre. Se diluyó la solución con 25 mL de agua y 4 mL de HCl 1N. Se extrajo con diclorometano. Se lavaron las sustancias orgánicas combinadas con una combinación de agua/salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se filtró. Se obtuvo el compuesto 78 como un aceite incoloro (0,41 g, 0,96 mmoles).

¹H (CDCl₃): 7,28-6,89 (m, 8H), 4,83 (dd, 1H, J = 9,0, 3,6), 4,20 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,65 (d, 1H, J = 16,0), 3,59 (d, 1H, J = 16,0), 2,50 (m, 3H), 2,13 (m y s, 4H), 1,65 (m, 4H).

Ejemplo 7

Compuesto 79 de la tabla 1: ácido bencenoacético, 2-[2-[3,4-dihidro-4-[(5Z)-5-(hidroxiimino)hexil]-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il]etoxi]-

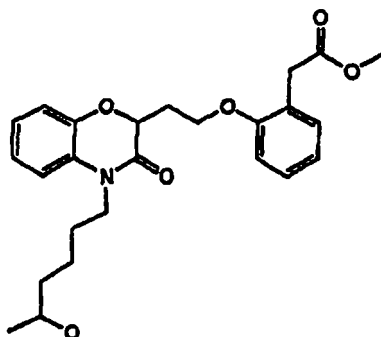


Se disolvió el compuesto 78 (4,72 g, 0,011 moles) en 200 mL de etanol y lutidina (2,6 mL, 0,022 moles). Se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (3,8 g, 0,055 moles) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el disolvente, se extrajo el residuo en acetato de etilo y agua, a continuación, se lavó otra vez con HCl 0,1 N y agua. Se secaron las sustancias orgánicas (Na₂SO₄), se filtraron y se eliminó el disolvente. Se obtuvo el compuesto 79 como un sólido blanco.

¹H (CDCl₃): 7,25 (m, 2H), 6,95 (m, 6H), 4,87 (dd, 1H, J = 9,5, 3,6), 4,27 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,65 (d, 1H, J = 15,3), 3,59 (d, 1H, J = 15,3), 2,50 (m, 1H), 2,4-2,1 (m, 3H), 1,9 (s, isómero principal, aprox. 3H) y 1,82 (s, isómero menor), 1,7-1,4 (m, 4H).

Ejemplo 8

Compuesto 81 de la tabla 1: Éster metílico de ácido bencenoacético, 2-[2-[3,4-dihidro-4-(5-hidroxihexil)-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il]etoxi]-

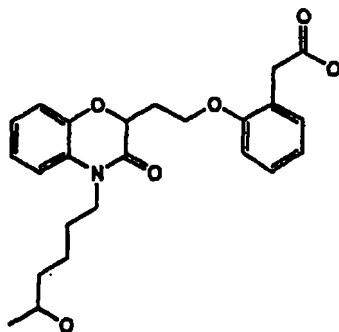


Se trató una suspensión espesa del compuesto 78 (0,2 g, 0,00046 moles) en 10 mL de etanol con borohidruro sódico (0,012 mg, 0,00031 moles), a continuación se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las sustancias orgánicas (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se obtuvo el compuesto 81 como un aceite incoloro (0,052 g, 0,00012 moles).

^1H (CDCl_3): 7,25 (m, 2H), 6,95 (m, 6H), 4,76 (dd, 1H, $J = 9,4, 3,9$), 4,23 (m, 2H), 3,94 (t, 2H, $J = 7,5$), 3,80 (m, 1H), 3,61 y 3,60 (dos singletes, 5H), 2,49 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,47 (m, 4H), 1,19 (d, 3H, $J = 6,0$).

Ejemplo 9

Compuesto 82 de la tabla 1: ácido bencenoacético, 2-[2-[3,4-dihidro-4-(5-hidroxihexil)-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il]etoxi]-



Se preparó a partir del compuesto 81 (0,052 g, 0,00012 moles) de manera análoga a la del método D. Se obtuvo el compuesto 82 como un aceite incoloro (0,040 g, 0,0001 moles).

^1H (CDCl_3): 7,25 (m, 2H), 6,95 (m, 6H), 4,87 (ancho d, 1H), 4,4-3,8 (m, 6H), 3,59 (s, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 1,9 (m, 3H).

Ejemplo 10

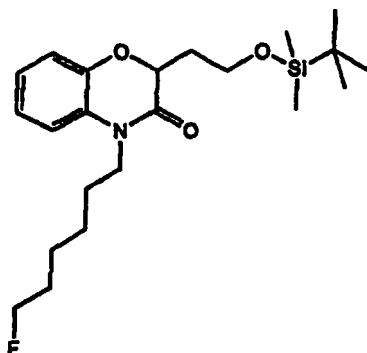
Producto intermedio 5: 1-bromo-6-fluorohexano

Se enfrió trifluoruro de (dietilamino)sulfuro (4,0 mL, 0,031 moles) a 0°C y se añadió 6-bromohexan-1-ol (2,0 mL, 0,015 moles), gota a gota. Se calentó la mezcla a 35°C durante 4 horas, a continuación, se vertió cuidadosamente en agua con hielo. Se lavó la fase acuosa con cloruro de metileno. Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4), se filtró y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó 1-bromo-6-fluorohexano por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/cloruro de metileno (2,1 g, 0,012 moles).

^1H (CDCl_3): 4,45 (dt, 2H, $J = 47,3, 6,0$), 3,42 (t, 2H, $J = 6,6$), 1,9-1,1 (m, 8H).

Ejemplo 11

Producto intermedio 6: 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, 2-[2-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]-4-(6-fluoro-hexil)-

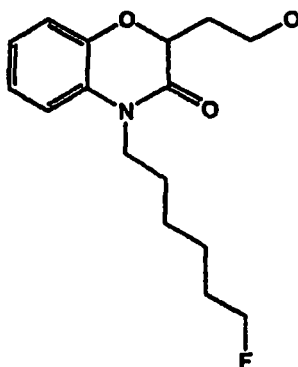


Se preparó a partir del producto intermedio 2 (3,3 g, 0,011 moles) y 1-bromo-6-fluorohexano (2,0 g, 0,011 moles) de manera análoga a la del método A. Se obtuvo el producto intermedio 6 como un aceite incoloro (2,9 g, 0,007 moles).

EM (MH⁺): m/z = 410.

Ejemplo 12

Producto intermedio 7: 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, 4-(6-fluorohexil)-2-(2-hidroxietil)-

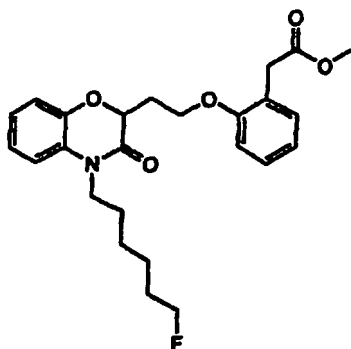


Se preparó a partir del producto intermedio 6 (2,9 g, 0,007 moles) de manera análoga a la del método B. Se obtuvo el producto intermedio 7 como un aceite incoloro (1,9 g, 0,006 moles).

¹H (CDCl₃): 7,02 (m, 4H), 4,69 (t, 1H, J = 7,0), 4,44 (dt, 2H, J = 47,3, 6,0), 3,88 (m, 4H), 2,37 (t, 1H, J = 5,8), 2,21 (m, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,46 (m, 4H).

Ejemplo 13

Compuesto 90 de la tabla 1: éster metílico de ácido bencenoacético, 2-[2-[4-(6-fluorohexil)-3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il]etoxi]-



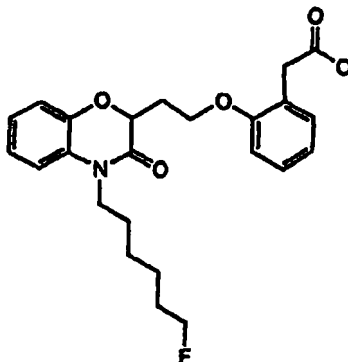
ES 2 288 957 T3

Se preparó a partir del producto intermedio 7 (1,8 g, 0,006 moles) de manera análoga a la del método C. Se obtuvo el compuesto 90 como un aceite incoloro (2,2 g, 0,005 moles).

¹H (CDCl₃): 7,28 -6,89 (m, 8H), 4,76 (dd, 1H, J = 9,5, 4,0), 4,44 (dt, 2H, J = 47,3, 6,0), 4,19 (m, 2H), 3,93 (ancho t, 2H), 3,61 y 3,60 (dos singletes, 5H), 2,50 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,68 (m, 4H), 1,57 (m, 4H).

Ejemplo 14

Compuesto 91 de la tabla 1 (método E): ácido bencenoacético, 2-[2-[4-(6-fluorohexil)-3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il]etoxi]-

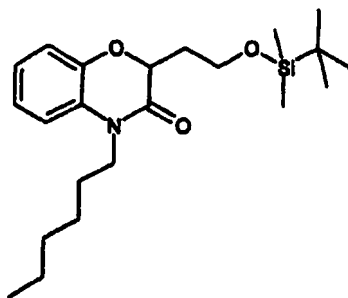


Se calentó una solución del compuesto 90 (2,1 g, 0,005 moles) en 25 mL de metanol y 5 mL de NaOH 2N a 55°C. Se agitó la solución durante dos horas, al aire libre. Se diluyó la solución con 25 mL de agua y 2 mL de HCl 6N. Se extrajo con diclorometano. Se lavaron las sustancias orgánicas combinadas con una combinación de agua/salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se filtró. Se obtuvo el compuesto 91 como un aceite incoloro, a continuación, se cristalizó en pentano/éter dietílico (1,8 g, 0,004 mmoles).

¹H (CDCl₃): 7,28-6,89 (m, 8H), 4,86 (dd, 1H, J = 9,1, 3,6), 4,20 (m, 2H), 4,44 (dt, 2H, J = 47,2, 6,1), 4,21 (m, 2H), 3,93 (ancho, t, 2H), 3,66 (d, 1H, J = 16,0) y 3,59 (d, 1H, J = 16,0), 2,40 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,68 (m, 4H), 1,45 (m, 4H).

Ejemplo 15

Producto intermedio 8: 1H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, 2-[2-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil-4-hexil-

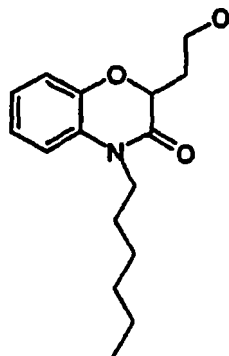


Se preparó a partir del producto intermedio 1 (15,00 g, 0,049 moles) y 1-yodohexano (7,2 mL, 0,049 moles) de manera análoga a la del método A. Se obtuvo el producto intermedio 8 como un aceite incoloro (18,03 g, 0,046 moles).

¹H (CDCl₃): 7,0 (m, 4H), 4,72 (dd, 1H, J = 10,0, 3,6), 3,95-3,75 (m, 4H), 2,17 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,33 (m, 6H), 0,89 (s, 12H), 0,07 (s, 6H).

Ejemplo 16

Producto intermedio 9: 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, 4-hexil-2-(2-hidroxietil)-

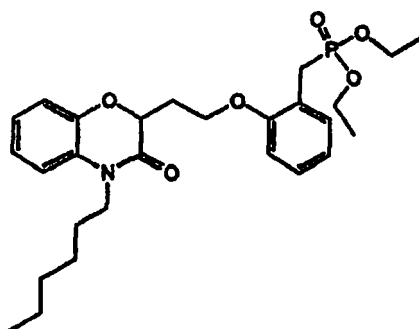


Se preparó a partir del producto intermedio 8 (18,3 g, 0,046 moles) de manera análoga a la del método B. Se obtuvo el producto intermedio 9 como un aceite incoloro (11,16 g, 0,04 moles).

^1H (CDCl_3): 7,01 (m, 4H), 4,69 (t, 1H, $J = 7,0$), 3,88 (m, 4H), 2,44 (t, 1H, $J = 5,8$), 2,20 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,33 (m, 6H), 0,89 (ancho t, 3H).

Ejemplo 17

Compuesto 14 de la tabla 1: Éster dietílico de ácido fosfónico, [[2-[2-(4-hexil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il)etoxi]fenil]metil]-

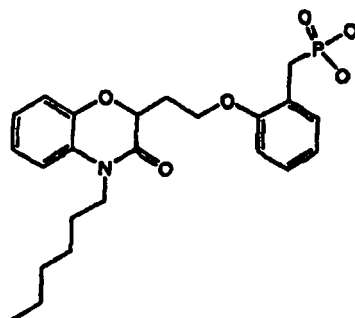


Se preparó a partir del producto intermedio 9 (1,13 g, 0,004 moles) y éster dietílico de ácido 2-(hidroxibencil)-fosfónico (*J. Org. Chem.* 1983, 48, 4768; 1,0 g, 0,04 moles) de manera análoga a la del método C. Se obtuvo el compuesto 14 como un aceite incoloro (1,6 g, 0,003 moles).

^1H (CDCl_3): 7,4-6,7 (m, 8H), 4,81 (dd, 1H, $J = 9,2, 4$), 4,4-3,9 (m, 8H), 3,24 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,5-1,2 (m, 14H), 0,89 (ancho t, 3H).

Ejemplo 18

Compuesto 15 de la tabla 1: Ácido fosfónico, [[2-[2-(4-hexil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il)etoxi]fenil]metílico]-



ES 2 288 957 T3

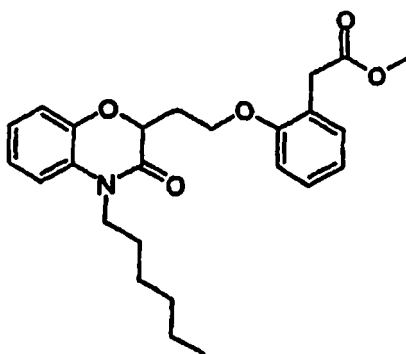
Se enfrió una solución del compuesto 14 (0,5 g, 0,001 moles) en 25 mL de HCl 6N a reflujo durante toda la noche, al aire libre. Se extrajo con 4 x 20 mL de diclorometano. Se lavaron las sustancias orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. Se eliminó el disolvente al vacío. Se obtuvo el compuesto 15, contaminado con el semi-éster, como un aceite incoloro (0,25 g, 0,0005 moles).

^1H (CDCl_3): 7,4-6,7 (m, 8H), 4,90 (m, 1H), 4,3-3,8 (m, 6H), 3,19 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,5-1,2 (m, 8H), 1,14 (t, a partir del semi-éster), 0,89 (ancho t, 3H).

EM (M^-): $m/z = 474$.

Ejemplo 19

Producto intermedio 10: éster metílico de ácido bencenoacético, 2-[2-(4-hexil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxacin-2-il)-etoxi]-

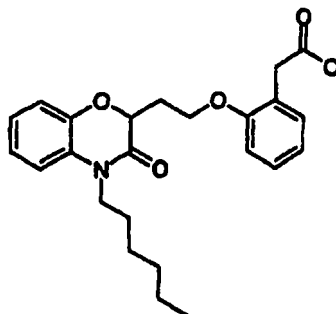


Se preparó a partir del producto intermedio 9 (11,16 g, 0,04 moles) de manera análoga a la del método C. Se obtuvo el producto intermedio 10 como un aceite incoloro (9,7 g, 0,023 moles).

^1H (CDCl_3): 7,28-6,89 (m, 8H), 4,76 (dd, 1H, $J = 9,4$, 4), 4,28-4,21 (m, 2H), 3,92 (t, 2H, $J = 7,7$), 3,60 (dos singletes, 5H), 2,49 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,34 (m, 6H), 0,89 (ancho t, 3H).

Ejemplo 20

Producto intermedio 11: ácido bencenoacético, 2-[2-(4-hexil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxacin-2-il)etoxil]-

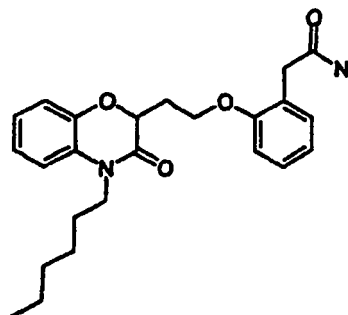


Se preparó a partir del producto intermedio 10 (26,5 g, 0,062 moles) de manera análoga a la del método D. Se obtuvo el producto intermedio 11 por cristalización a partir de pentano y éter dietílico (21,5 g, 0,052 moles). p.f. 80,0-81,5°C.

^1H (CDCl_3): 7,28-6,89 (m, 8H), 4,88 (dd, 1H, $J = 9,0$, 3,5), 4,20 (m, 2H), 3,91 (t, 2H, $J = 7,8$ (3,67 (d, 1H, $J = 16,0$), 3,60 (d, 1H, $J = 16,0$), 2,43 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,33 (m, 6H), 0,88 (ancho t, 3H).

Ejemplo 21

Compuesto 11 de la tabla 1 (método F): bencenoacetamida, 2-[2-(4-hexil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il)etoxi]-

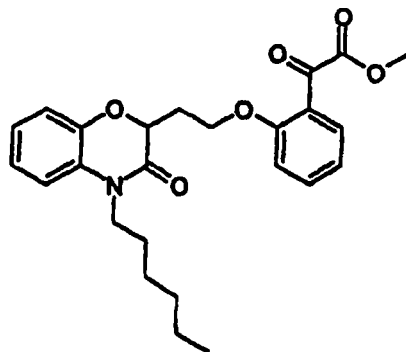


Se disolvió el producto intermedio 11 (0,1 g, 0,00024 moles) en 10 mL de CH_2Cl_2 , a temperatura ambiente. Se añadió carbonil diimidazol (0,079 g, 0,0005 moles) y se agitó durante 2 horas. Se añadió gas amoníaco en exceso y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se purificó el producto por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo. Se obtuvo el compuesto 11 como un sólido blanco (0,068 g, 0,00017 moles).

^1H (CDCl_3): 7,28-6,89 (m, 8H), 4,78 (dd, 1H, $J = 8,2, 4,4$), 4,25 (m, 2H), 3,91 (t, 2H, $J = 7,1$), 3,58 (d, 1H, $J = 14,8$), 3,52 (d, 1H, $J = 14,8$), 2,50 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,33 (m, 6H), 0,89 (ancho t, 3H).

Ejemplo 22

Compuesto 12 de la tabla 1: éster metílico de ácido bencenoacético, 2-[2-(4-hexil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il)etoxi]- α -oxo-

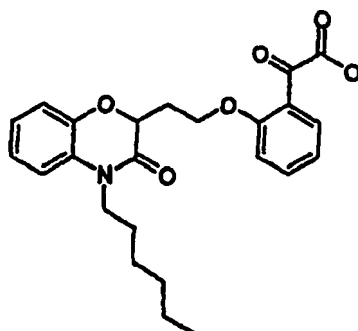


Se preparó a partir del producto intermedio 9 (0,61 g, 0,0022 moles) y éster metílico de ácido 2-hidroxi- α -oxo-bencenoacético (0,4 g, 0,0022 moles). Se obtuvo el compuesto 12 como un aceite incoloro (0,48 g, 0,0011 moles).

^1H (CDCl_3): 7,88 (d, 1H, $J = 7,4$), 7,58 (t, 1H, $J = 6,5$), 6,99 (m, 6H), 4,65 (dd, 1H, $J = 9,6, 3,9$), 4,57 (t, 2H, $J = 7,4$), 4,32 (m, 1H), 3,87 (s y m, 4H), 2,49 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,32 (m, 6H), 0,88 (ancho t, 3H).

Ejemplo 23

Compuesto 13 de la tabla 1: ácido bencenoacético, 2-[2-(4-hexil-3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-2-il)etoxi]- α -oxo-



ES 2 288 957 T3

Se preparó a partir del compuesto 12 (0,2 g, 0,0005 moles) de manera análoga a la del método E. Se obtuvo el compuesto 13 como un sólido blanco a partir de acetona (0,038 g, 0,0001 moles).

¹H (CD₃OD): 7,83 (d, 1H, J = 7,9), 7,55 (t, 1H, J = 6,9), 7,02 (m, 6H), 5,00 (dd, 1H, J = 9,7, 3,9), 4,34 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,34 (m, 6H), 0,90 (ancho t, 3H).

Ejemplo 24

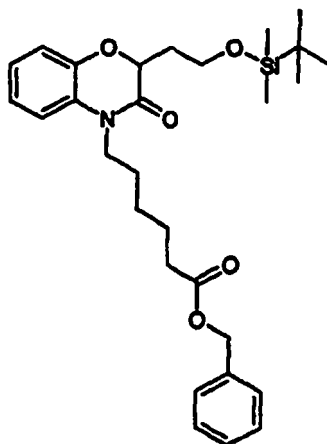
Producto intermedio 12: 6-bromohexanoato de bencilo

Se disolvieron ácido 6-bromohexanoico (10,0 g, 0,051 moles), alcohol bencílico (6,1 g, 0,056 moles) y DMAP (dimetilaminopiridina, 0,63 g, 0,005 moles) en 100 mL de CH₂Cl₂, a continuación, se enfrió a 0°C. Se añadió hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC, 10,8 g, 0,056 moles) y se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche, a temperatura ambiente. Se diluyeron las sustancias orgánicas con CH₂Cl₂ y se lavó con agua, NaHCO₃ acuoso y salmuera. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se eliminó el disolvente. Se obtuvo el producto intermedio 12 como un aceite incoloro (11,6 g, 0,04 moles).

EM (MH⁺): m/z = 286.

Ejemplo 25

Producto intermedio 13: éster fenilmetílico de ácido 2H-1,4-benzoxazin-4-hexanoico, 2-[2-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]3,4-di-hidro-3-oxo-

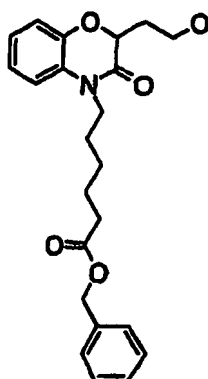


Se preparó a partir del producto intermedio 2 (7,5 g, 0,024 moles) y el producto intermedio 12 (7,0 g, 0,025 moles) de manera análoga a la del método A. Se obtuvo el producto intermedio 13 como un aceite incoloro (13 g, 0,024 moles).

EM (MH⁺): m/z = 512.

Ejemplo 26

Producto intermedio 14 (método G): éster fenilmetílico de ácido 2H-1,4-benzoxazin-4-hexanoico, 3,4-dihidro-2-(2-(hidroxietil)-3-oxo-



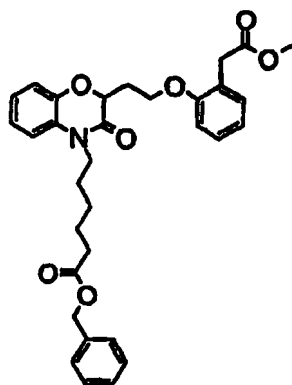
ES 2 288 957 T3

Se disolvió el producto intermedio 13 (13,7 g, 0,027 moles) en 50 mL de THF (tetrahidrofurano). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 15,5 mL) y se continuó agitando bajo N₂ durante 5 horas. Se eliminó el disolvente, se extrajo el residuo en éter y se lavó con agua. Se aisló el producto por cromatografía sobre gel de sílice con hexano y acetato de etilo. Se obtuvo el producto intermedio 14 como un aceite incoloro (10 g, 0,025 mmoles).

¹H (CDCl₃): 7,34 (m, 5H), 7,00 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 4,68 (t, 1H, J = 5,6), 3,87 (m, 4H), 2,36 (t, 2H, J = 7,3), 2,19 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,37 (m, 2H).

Ejemplo 27

Compuesto 99 de la tabla 1: éster fenilmetílico de ácido 2H-1,4-benzoxacin-4-hexanoico, 3,4-dihidro-2-[2-[2-(2-metoxi-2-oxoetil)fenoxi]etil]-3-oxo-

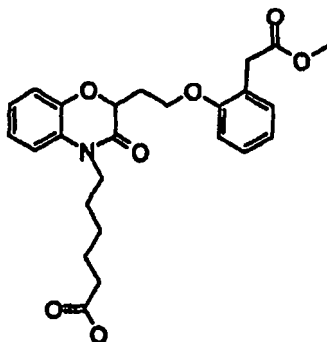


Se preparó a partir del producto intermedio 14 (5,0 g, 0,013 moles) de manera análoga a la del método C. Se obtuvo el compuesto 99 como un aceite incoloro (5,0 g, 0,009 moles).

¹H (CDCl₃): 7,4-6,8 (m, 13H), 5,11 (s, 2H), 4,75 (dd, 1H, J = J = 9,5, 3,9), 4,20 (m, 2H), 3,91 (t, 2H, J = 7,4), 3,61 y 3,59 (dos singletes, 5H), 2,51 (m, 1H), 2,37 (t, 2H, J = 7,4), 2,22 (m, 1H), 1,73 (m, 4H), 1,41 (m, 2H).

Ejemplo 28

Compuesto 100 de la tabla 1: ácido 2H-1,4-benzoxacin-4-hexanoico, 3,4-dihidro-2-[2[2-(2-metoxi-2-oxoetil)-fenoxi]etil]-3-oxo-

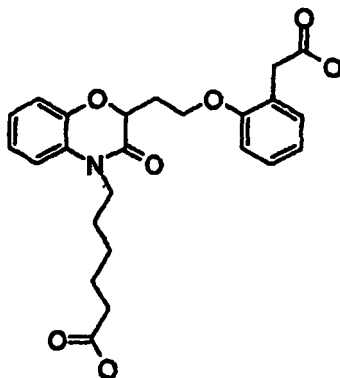


Se disolvió el compuesto 99 (5,0 g, 0,009 moles) en 50 mL de etanol. Se expuso la solución a Pd/C al 10% y 50 psi (3,40 atm) H₂ durante 4 horas. Se filtró la solución a través de Celite y se evaporó. Se obtuvo el compuesto 100 como un aceite incoloro (3,7 g, 0,008 moles).

¹H (CDCl₃): 7,4-6,8 (m, 8H), 4,77 (dd, 1H, J = 9,5-3,7), 4,18 (m, 2H), 3,93 (t, 2H, J = 7,1), 3,62 y 3,60 (dos singletes, 5H), 2,48 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,68 (m, 4H), 1,43 (m, 2H).

Ejemplo 29

Compuesto 101 de la tabla 1: ácido 2H-1,4-benzoxacin-4-hexanoico, 2-[2-[2-(carboximetil)fenoxi]etil]-3,4-dihidro-3-oxo

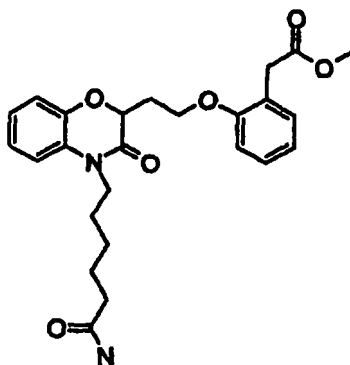


Se preparó a partir del compuesto 100 (0,4 g, 0,0009 moles) de manera análoga a la del método E. Se obtuvo el compuesto 101 como un sólido blanco (0,25 g, 0,0006 moles).

^1H (CD_3OD): 7,3-6,8 (m, 8H), 4,83 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,5-2,1 (m, 4H), 1,64 (m, 4H), 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 30

Compuesto 97 de la tabla 1: éster metílico de ácido bencenoacético, 2-[2-[4-(6-amino-6-oxohexil)-3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxacin-2-il]etoxi-

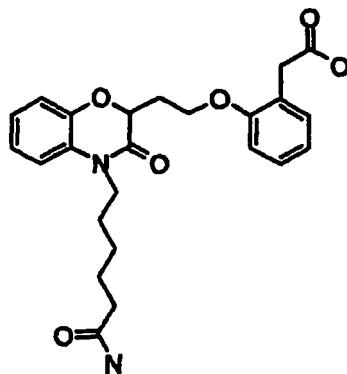


Se preparó a partir del compuesto 100 (0,4 g, 0,0009 moles) de manera análoga a la del método F. Se obtuvo el compuesto 97 como un sólido (0,3 g, 0,0007 moles).

^1H (CDCl_3): 7,4-6,8 (m, 8H), 4,76 (dd, 1H, $J = 9,3, 4,1$), 4,23 (m, 2H), 3,94 (t, 2H, $J = 7,2$), 3,62 y 3,59 (dos singletes, 5H), 2,50 (m, 1H), 2,25 (m, 3H), 1,70 (m, 4H), 1,42 (m, 2H).

Ejemplo 31

Compuesto 98 de la tabla 1: ácido bencenoacético, 2-[2-[4-(6-amino-6-oxohexil)-3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxacin-2-il]etoxi-

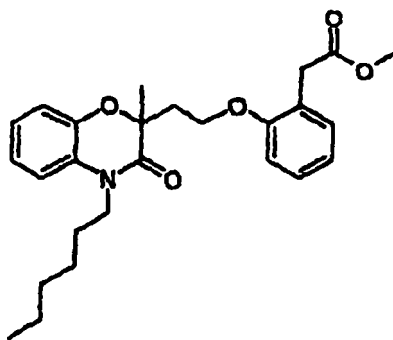


Se preparó el compuesto 97 (0,3 g, 0,0007 moles) de manera análoga a la del método D. Se obtuvo el compuesto 98 como un sólido blanco (0,24 g, 0,0005 moles).

^1H (DMSO): 7,3-6,8 (m, 8H), 4,79 (dd, 1H, J = 9,2, 4,0), 4,15 (m, 2H), 3,90 (t, 2H, J = 7,2), 3,50 (s, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,02 (m, 3H), 1,50 (m, 4H), 1,28 (m, 2H).

Ejemplo 36

Compuesto 127 de la tabla 2: éster metílico de ácido bencenoacético, 2-[2-(4-hexil-3,4-dihidro-2-metil-3-oxa-2H-1,4-benzoxacin-2-il)etoxi-

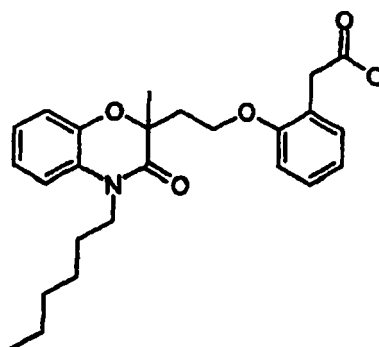


Se disolvió el producto intermedio 11 (0,26 g, 0,0006 moles) en 10 ml de THF y se enfrió a 0°C. Se añadió hexametildisilazida sódica (1,8 mL, 1,0 M), a continuación, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se enfrió la reacción a 0°C, se añadió yodometano (0,07 mL, 1,2 mmoles), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secaron las sustancias orgánicas (Na_2SO_4), se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío. Se disolvió la mezcla en bruto, DMAP (0,004 g, 0,00003 moles) y metanol (0,05 mL, 0,001 moles) en 20 mL de CH_2Cl_2 . Se añadió hidrócloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC, 0,059 g, 0,0003 moles) y se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente y se purificó el producto por cromatografía sobre gel de sílice. Se obtuvo el compuesto 119 como un aceite incoloro (0,1 g, 0,00023 moles).

^1H (CDCl_3): 7,3-6,9 (m, 8H), 4,3-4,1 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,66 y 3,62 (dos singletes, 5H), 2,49 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,33 (m, 6H), 0,89 (ancho t, 3H).

Ejemplo 37

Compuesto 128 de la tabla 2: ácido bencenoacético, 2-[2-(4-hexil-3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-1,4-benzoxacin-2-il)etoxi]-



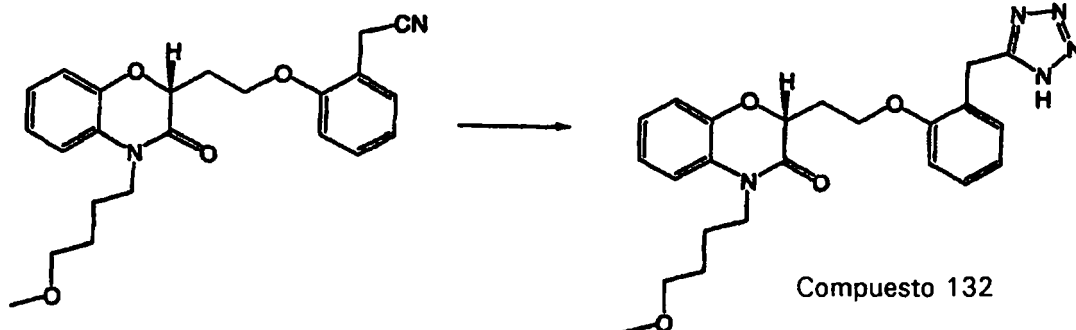
Se preparó a partir del compuesto 127 (0,1 g, 0,00023 moles) de manera análoga a la del método D. Se obtuvo el compuesto 120 como un aceite incoloro (0,078 g, 0,0002 moles).

^1H (CDCl_3): 7,3-6,8 (m, 8H), 4,22 (t, 2H, $J = 6,8$), 3,92 (m, 2H), 3,68 (d, 1H, $J = 15,5$), 3,59 (d, 1H, $J = 15,1$), 2,62 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,31 (m, 6H), 0,88 (ancho t, 3H).

Ejemplo 38

Compuesto 132 de la tabla 3: 2H-1,4-benzoxacin-3(4H)-ona, 4-(4-metoxibutil)-2-[2-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-fenoxi]etil)-(2R)-

Esquema 4



Tal como se muestra en el esquema 4, se añadió a una solución de nitrilo (370 mg, 0,94 mmoles) en tolueno (3 mL) azida sódica (80 mg, 1,22 mmoles) e hidrocloreto de trietilamina (168 mg, 1,22 mmoles). Se calentó la reacción a 100°C durante 20 horas. Se diluyó la mezcla con agua y acetato de etilo (10 mL cada uno) y se aciduló a un $\text{pH} = 1$ con ácido clorhídrico concentrado. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar 112 mg de tetrazol como un sólido blanco. EM. 460 ($\text{M}+\text{Na}$).

Se obtuvieron compuestos adicionales, señalados en las tablas 1, 2 y 3, a continuación, de manera similar a la de los ejemplos y los esquemas.

Ensayo aP2 para determinar antagonista

24 horas después de la siembra inicial en placas de 96 pocillos de forma manual (en torno a 20.000/pocillo), se puede iniciar el ensayo de diferenciación. Se puede separar el medio y reemplazar con $150\ \mu\text{L}$ de medio de diferenciación que contiene vehículo (DMSO) o compuestos de ensayo con un activador aP2 conocido o dicho activador aP2 en solitario. Se pueden retornar las células a una incubadora durante 24 horas de cultivo. Una vez terminada la prueba de desafío, se puede separar el medio y se pueden añadir $100\ \mu\text{L}$ de tampón de lisis para iniciar el ensayo bADN aP2 mARN. Se puede realizar el ensayo de ADN ramificado con arreglo al protocolo del fabricante (Bayer Diagnostics; Emryville, CA). Se puede expresar el resultado como un porcentaje de la inhibición de la producción de aP2 mARN activada por el activador aP2. Se puede determinar la IC_{50} por regresión no lineal con una curva de ajuste sigmoidal.

ES 2 288 957 T3

Tras la prueba de desafío de los preadipocitos, se pueden lisar las células con tampón de lisis (Bayer Diagnostics) que contiene los oligonucleótidos de aP2. Tras 15 minutos de incubación a 53°C o 30 minutos a 37°C de incubación, se pueden añadir 70 µl del tampón de lisis desde cada pocillo a un pocillo de captura correspondiente (incubado previamente con 70 µl de tampón de bloqueo (Bayer Diagnostics)). Se puede incubar la placa de captura durante toda la noche a 53°C en una incubadora de placa (Bayer Diagnostics). Tras esta incubación, se pueden anelar bADN y las sondas etiquetadas según las instrucciones del fabricante. Tras un período de incubación de 30 minutos con el sustrato de fosfatasa alcalina luminiscente, dioxitano, se puede determinar cuantitativamente la luminiscencia en un luminómetro de placa de microlitro Dynex MLX. Las sondas de oligonucleótido diseñadas para su anelación con el aP2 mARN y la función en el sistema de detección de bADN mARN están diseñadas con el programa informático *ProbeDesigner* (Bayer Diagnostics). Este paquete informático analiza una secuencia diana de interés con una serie de algoritmos con el fin de determinar qué regiones de la secuencia pueden actuar como localizaciones para la captura, etiqueta o anelación de sonda espaciadora. Las secuencias de los oligonucleótidos son las siguientes:

```
15 SEQ ID NO.1 CATTTTGTGAGTTTCTAGGATTATTCTTTCTCTTGGAAGAAAGT
    SEQ ID NO.2 ATGTTAGGTTTGGCCATGCCTTTCTCTTGGAAGAAAGT
    SEQ ID NO.3 CCTCTCGTTTCTCTTTATGGTTTCTCTTGGAAGAAAGT
20 SEQ ID NO.4 GCTTATGCTCTCTCATAAACTCTCGTGGTTTCTCTTGGAAGAAAGT
    SEQ ID NO.5 CCAGGTACCTACAAAAGCATCACATTTAGGCATAGGACCCGTCGTCT
    SEQ ID NO.6 GCCCACTCCTACTTCTTTTCATATAATCATTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
25 SEQ ID NO.7 AGCCACTTTCCTGGTGGCAAATTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
    SEQ ID NO.8 CATCCCCATTACACTGATGATCTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
    SEQ ID NO.9 GTACCAGGACACCCCATCTAAGGTTTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
30 SEQ ID NO.10 GGTGATTTTCCATCCCATTCTGCACATTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
    SEQ ID NO.11 GCATTCCACCACCAGTTTATCATTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
35 SEQ ID NO.12 GCGAACTTCAGTCCAGGTCAACGTCCCTTGTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
    SEQ ID NO.13 TCCCACAGAATGTTGTAGAGTTCAATTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
    SEQ ID NO.14 AAAACAACAATATCTTTTGAACAATATATTTAGGCATAGGACCCGTGTCT
40 SEQ ID NO.15 TCAAAGTTTTCCTGGAGACAAGTTT
    SEQ ID NO.16 AAAGGTACTTTCAGATTTAATGGTGATCA
    SEQ ID NO.17 CTGGCCCAGTATGAAGGAAATCTCAGTATTTTT
45 SEQ ID NO.18 TCTGCAGTGACTTCGTCAAATTC
    SEQ ID NO.19 ATGGTGCTCTTGACTTTCCTGTCA
    SEQ ID NO.20 AAGTGACGCCTTTCATGAC
50
```

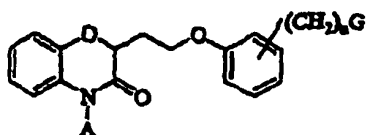
Ensayo aP2 para determinar agonista

El procedimiento se describe en detalle en Burris y cols., *Molecular Endocrinology*, 1999, 13:410, que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad, pudiéndose presentar los resultados del ensayo aP2 de la actividad intrínseca agonista como un aumento en veces con respecto al vehículo en inducción de la producción de aP2 mARN. En las tablas 1, 2 y 3 a continuación, se exponen los datos de los espectros de masa y la actividad intrínseca agonista de algunos compuestos de la presente invención.

TABLA 1

Compuestos de la presente invención en los que Z^1 y Z^2 son ambos

H



Compuesto N°	A	Pos (n) G	EM; EM ⁺ /Na	Actividad agonista intrínseca
11	n-Hex	2 (1) CONH ₂	411	-
12	n-Hex	2 (O) C (O) COOCH ₃	440	-
13	n-Hex	2 (O) C (O) COOH	426	2, 6
14	n-Hex	2 (1) P (O) (OEt) ₂	503	1, 6
15	n-Hex	2 (1) P (O) (OH) ₂	448	7, 2
16	n-Hex	2 (O) CF ₃	422	-
17	n-Dec	2 (O) CF ₃	478	1, 1
18	MeO (CH ₂) ₄	2 (O) CF ₃	424	0, 3
19	EtO (CH ₂) ₃	2 (O) CF ₃	424	1, 4
20	Me (CH ₂) ₂ O (CH ₂) ₂	2 (O) CF ₃	424	1, 2
21	Me (CH ₂) ₂ S (CH ₂) ₂	2 (O) CF ₃	440	1, 9
22	MeOC (O) CH ₂	2 (1) COOCH ₃	414	7, 2
23	HOC (O) CH ₂	2 (1) COOH	386	0, 8
24	AcOCH ₂ CH ₂	2 (1) COOCH ₃	428	1, 3
25	HOCH ₂ CH ₂	2 (1) COOH	371	3, 5
45	MeOC (O) CH ₂	2 (1) COOCH ₃	414	7, 2
46	HOC (O) CH ₂	2 (1) COOH	386	2
47	AcOCH ₂ CH ₂	2 (1) COOCH ₃	428	1, 3
48	HOCH ₂ CH ₂	2 (1) COOH	371	8
49	propargilo	2 (1) COOCH ₃	380	5, 7
50	n-Hept	2 (1) COOCH ₃	440	6, 2
51	n-Hept	2 (1) COOH	426	28, 6
52	n-Oct	2 (1) COOCH ₃	454	1, 3
53	n-Oct	2 (1) COOH	440	26, 4

ES 2 288 957 T3

(Continuación)

Compuesto N°	A	Pos (n) G	EM;MH/Na	Actividad intrínseca agonista
54	n-Non	2 (1) COOCH ₃	468	0,9
55	n-Non	2 (1) COOH	454	7,1
56	n-Dec	2 (1) COOCH ₃	482	1,0
57	n-Dec	2 (1) COOH	468	9,9
58	PhCH ₂ OC (O) (CH ₂) ₄	2 (1) COOCH ₃	532	-
59	NOH (O) (CH ₂) ₄	2 (1) COOCH ₃	442	-
60	H ₂ NC (O) (CH ₂) ₄	2 (1) COOE	428	1,5
61	H ₂ NC (O) (CH ₂) ₄	2 (1) COOCH ₃	441	-
62	H ₂ NC (O) (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	427	1,5
63	HO (CH ₂) ₅	2 (1) COOO ₃	428	-
64	HO (CH ₂) ₅	2 (1) COOH	414	3,6
65	c-HexCH ₂ CH ₂	2 (1) COOCH ₃	452	0,8
66	c-HexCH ₂ CH ₂	2 (1) COOH	438	6,8
67	c-pentCH ₂ CH ₂	2 (1) COOCH ₃	438	-
68	c-PentCH ₂ CH ₂	2 (1) COOH	424	43,2
69	c-Pent (CH ₂) ₃	2 (1) COOCH ₃	452	-
70	c-Pent (CH ₂) ₃	2 (1) COOH	438	57,9
71	Me ₂ CH (CH ₂) ₄	2 (1) COOCH ₃	440	-
72	Me ₂ CH (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	426	32
73	Me ₃ CH (CH ₂) ₄	2 (1) COOCH ₃	454	-
74	Me ₃ CH (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	440	22,0
75	Me ₃ CCH ₂ CH (Me) (CH ₂) ₂	2 (1) COOCH ₃	468	-
76	Me ₃ CCH ₂ CH (Me) (CH ₂) ₂	2 (1) COOH	454	28,7
77	MeC (O) (CH ₂) ₄	2 (1) COOCH ₃	440	9,9
78	MeC (O) (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	426	11,1
79	MeC (NOH) (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	441	4,5
80	MeC (NOMe) (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	455	2,8
81	MeCH (OH) (CH ₂) ₄	2 (1) COOCH ₃	442	-
82	MECH (O) (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	428	4,9
83	Me ₂ C (OH) (CH ₂) ₄	2 (1) COOCH ₃	456	-
84	Me ₂ C (OH) (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	442	3,5

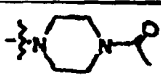
ES 2 288 957 T3

(Continuación)

Compuesto N°	A	Pos (n) G	EM; MH ⁺ /Na	Actividad intrínseca agonista
85	MeCH (NH (Ac) (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	469	24
86	MeCF ₂ (CH ₂) ₄	2 (1) COOCH ₃	462	-
87	MeCF ₂ (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	448	37,9
88	enant 1; MeCF ₂ (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	448	45,4
89	enant 2; MeCF ₂ (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	448	42,0
90	F (CH ₂) ₆	2 (1) COOCH ₃	444	-
91	F (CH ₂) ₆	2 (1) COOH	430	64,9
92	enant 1; F (CH ₂) ₆	2 (1) COOH	430	44,8
93	enant 2; F (CH ₂) ₆	2 (1) COOH	430	53,1
94	HO (CH ₂) ₆	2 (1) COOCH ₃	442	-
95	HO (CH ₂) ₆	2 (1) COOH	428	36,9
96	H ₂ NCH ₂ CMe (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	455	27,5
97	H ₂ NC (O) (CH ₂) ₅	2 (1) COOCH ₃	455	-
98	N ₂ NC (O) (CH ₂) ₅	2 (1) COOH	441	28
99	PhCH ₂ OC (O) (CH ₂) ₅	2 (1) COOCH ₃	546	-
100	HOC (O) (CH ₂) ₅	2 (1) COOCH ₃	456	-
101	HOC (O) (CH ₂) ₅	2 (1) COOH	442	3,0
102	HOC (O) CMe ₂ (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	470	4,1
103	NCCMe ₂ (CH ₂) ₄	2 (1) COOCH ₃	465	-
104	NCCMe ₂ (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	451	26,5
105	MeCF ₂ (CH ₂) ₅	2 (1) COOCH ₃	476	-
106	MeCF ₂ (CH ₂) ₅	2 (1) COOH	462	40,8
107	MeC (O) (CH ₂) ₅	2 (1) COOCH ₃	454	-
108	MeC (O) (CH ₂) ₅	2 (1) COOH	440	37,3
109	F (CH ₂) ₇	2 (1) COOCH ₃	458	-
110	F (CH ₂) ₇	2 (1) COOH	444	64,5
111	ACO (CH ₂) ₇	2 (1) COOCH ₃	498	-
112	HO (CH ₂) ₇	2 (1) COOH	442	74,5
113	F (CH ₂) ₅	2 (1) COOH	416	29,1

ES 2 288 957 T3

(Continuación)

Compuesto N°	A	Pos (n) G	EM; MH ⁺ /Na	Actividad intrínseca agonista
114	MeO (CH ₂) ₄	2 (1) COOH	414	50,7
115	EtO (CH ₂) ₃	2 (1) COOH	414	40,9
116	PrS (CH ₂) ₂	2 (1) COOH	430	4,0
117	PrO (C ₂) ₂	2 (1) COOH	414	45,9
118	3,4-Cl ₂ Ph	2 (1) COOCH ₃	486	0,9
119	3,4-Cl ₂ Ph	2 (1) COOH	472	22,8
121	n-Hex	4 (0) SC (CH ₃) ₂ COOH	472	16,13
122	CH ₃ (CH ₂) ₂ NHCOCH ₂	2 (1) COOH	449 (M+Na)	40,83
123	n-Hex	4 (0) 	480	1,65
124	CH ₃ NHCO (CH ₂) ₃	2 (1) COOH	449 (M+Na)	4,00
125	CH ₃ CONH (CH ₂) ₆	2 (1) COOH	491 (M+Na)	10,78
126	CH ₃ SO ₂ NH (CH ₂) ₆	2 (1) COOH	527 (M+Na)	12,96

Claves:
 Me=metilo; Et=etilo; Pr=propilo; Bu=butilo; Pent=pentilo;
 Hex=hexilo; Hept=heptilo; Oct=octilo; Non=nonilo; Dec=decilo;
 Ac=acetilo; Bn=bencilo.

TABLA 2

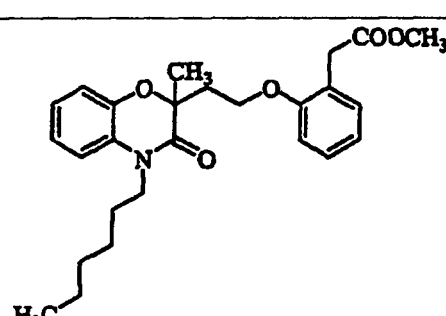
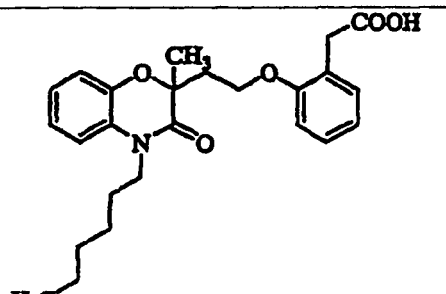
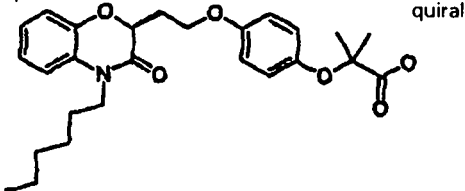
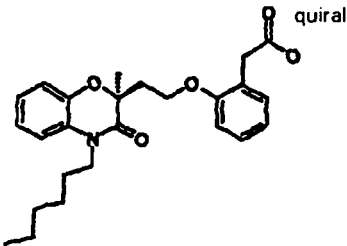
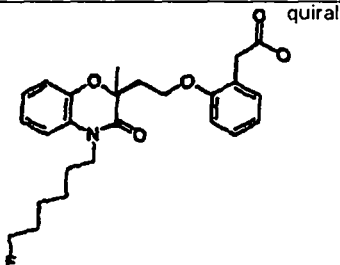
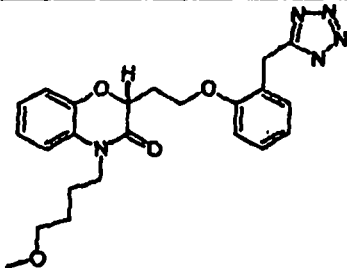
Amidas de la invención			
Compuesto N°	Estructura	EM; MH ⁺	Actividad intrínseca agonista
127		440	-
128		426	2,5

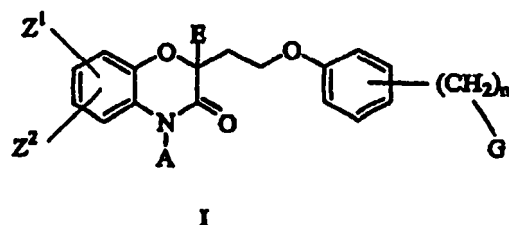
TABLA 3

Algunos estereoisómeros de la invención			
compuesto N°	Estructura	EM (MH/M+Na)	Actividad intrínseca agonista de PPAR γ
129		456 (M+H)	12, 62
130		448 (M+Na)	91, 3
131		466 (M+Na)	36, 4
132		460 (M+Na)	

Si bien en la memoria descriptiva expuesta se instruye sobre los principios de la presente invención, proporcionándose ejemplos con fines ilustrativos, debe entenderse que la práctica de la invención abarca las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales tal como quedan incluidas en el marco de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o un isómero óptico, diastereómero, racemato o mezcla racémica del mismo, éster o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que:

A se selecciona entre arilo, heterociclilo y alquilo de C_1 - C_{10} , estando sustituidos dicho arilo, heterociclilo y alquilo de C_1 - C_{10} opcionalmente con uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH, cicloalquilo de C_3 - C_8 , alquilo de C_1 - C_{10} sustituido con un halógeno, éter de alquilo de C_1 - C_{10} , carbonilo, oxima, $-C(NNR^3R^4)R^1$, $-COOR^1$, $-CONR^1R^2$, $-OC(O)R^1$, $-OC(O)OR^1$, $-OC(O)NR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-NR^3C(O)R^1$, $-NR^3C(O)OR^1$ y $-NR^3C(O)NR^1R^2$, donde

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de C_1 - C_{10} , arilo, heterociclilo y alquilarilo, o R^1 y R^2 pueden tomarse juntos para formar un anillo de 5 a 10 eslabones; y

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de C_1 - C_{10} , arilo, heterociclilo, alquilarilo, $-C(O)R^1$ o $C(O)NR^1R^2$;

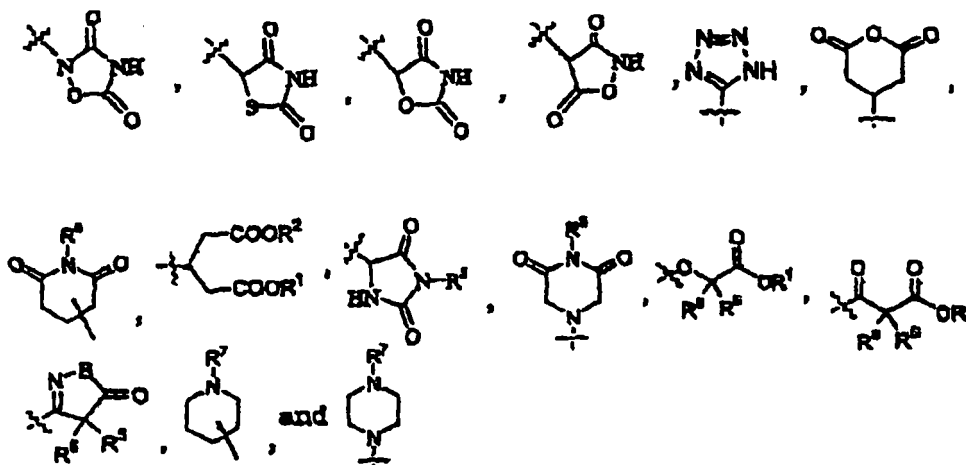
Z^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo de C_1 - C_6 , arilo, heterociclilo, $COOR^1$, $CONR^1R^2$, OH, éter de alquilo de C_1 - C_6 , $-OC(O)R^1$, $-OC(O)OR^1$, $-OC(O)NR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-NR^3C(O)R^1$, $-NR^3C(O)OR^1$, $-NR^3C(O)NR^1R^2$, halógeno, $-C(O)R^1$, $-C(NR^3)R^1$, $-C(NOR^3)R^1$ y $-C(NNR^3R^4)R^1$;

Z^2 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1 - C_6 ;

Z^1 y Z^2 pueden formar juntos un anillo aromático condensado;

n es un entero de 0 a 3;

G se selecciona entre $-COOR^1$, $-C(O)COOR^1$, $-CONR^1R^2$, $-CF_3$, $-P(O)(OR^1)(OR^2)$, $-S-R^8$,



en las que:

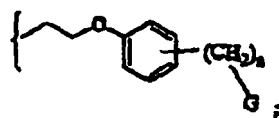
R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o alquilo de C_1 - C_6 ;

R^7 es hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 o $-C(O)R^5$;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 y alquilo de C_1-C_6 sustituido; y

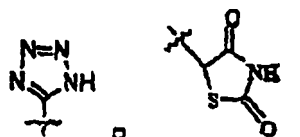
B es oxígeno o $-NR^5$;

E se selecciona entre hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 y una fracción de fórmula:



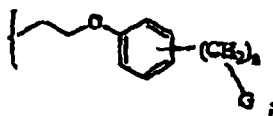
x es oxígeno, siempre que

cuando E sea hidrógeno y G sea $-COOH$, $-COOCH_3$, o una fracción de fórmula:



A se selecciona del grupo que consiste en arilo, heterociclilo, alquilo de C_1-C_6 sustituido y alquilo de C_7-C_{10} .

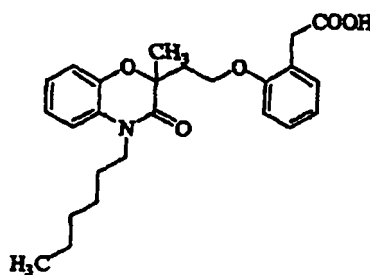
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que E es alquilo de C_1-C_6 o una fracción de fórmula:



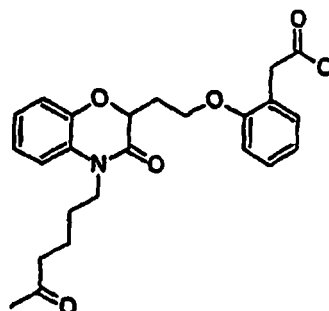
en la que G y n son como se ha definido en la reivindicación 1.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en la que A es alquilo de C_2-C_6 sustituido y G es $-COOH$ o $-COOCH_3$.

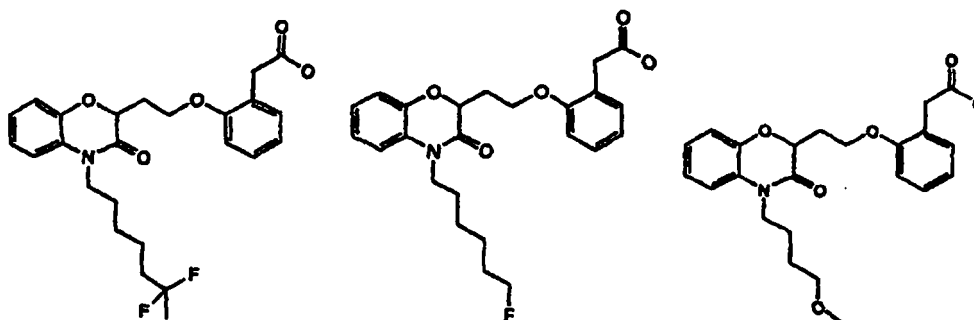
4. Un compuesto según la reivindicación 1 que es:



5. Un compuesto según la reivindicación 1 que es:



6. Un compuesto según la reivindicación 1 que se selecciona entre:



7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto que sufre de un trastorno en el metabolismo de los lípidos y la glucosa.

9. Uso de una dosis profilácticamente efectiva de un compuesto según la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para inhibir en un sujeto el inicio de un trastorno en el metabolismo de los lípidos y la glucosa.

10. El uso según la reivindicación 8 o 9 en el que dicho trastorno es un estado patológico de una menor sensibilidad a la insulina.

11. El uso de la reivindicación 10 en el que dicho estado patológico de una menor sensibilidad a la insulina es diabetes mellitus no dependiente de insulina.

12. El uso de la reivindicación 8 o 9 en el que dicho trastorno se selecciona entre diabetes mellitus no dependiente de insulina, obesidad, nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome de ovario poliquístico, isquemia, hipertensión, accidente cerebrovascular y enfermedad cardíaca.

13. El uso de la reivindicación 12 en el que dicho estado patológico es diabetes mellitus no dependiente de insulina.

14. El uso de la reivindicación 12 en el que dicho estado patológico es obesidad.

15. El uso de la reivindicación 12, en el que dicho estado patológico es hipertensión.

16. Un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica que comprende el mezclado de cualquiera de los compuestos según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

ES 2 288 957 T3

LISTA DE SECUENCIAS

	<110> Rybczynski, Phillip y cols.	
5	<120> 4H-BENZO[1.4]OXAZIN-3-ONAS BIOLÓGICAMENTE ACTIVAS	
	<130> pm431, patin2.1	
	<140>	
	<141>	
10	<160> 15	
	<170> patente In Ver. 2.1	
	<210> 1	
15	<211> 47	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Descripción de Secuencia artificial: cebador	
25	<400> 1	
	catttgtga gtttctagg attattcttt tctctggaa agaaagt	47
30	<210> 2	
	<211> 39	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Descripción de Secuencia artificial: cebador	
40	<400> 2	
	atgttaggtt tggccatgcc ttctctgg aaagaaagt	39
45	<210> 3	
	<211> 41	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Descripción de Secuencia artificial: cebador	
	<400> 3	
55	cctctcggtt tctcttatg gtttctctt ggaaagaaagt	41
	<210> 4	
60	<211> 47	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
65	<220>	
	<223> Descripción de Secuencia artificial: cebador	

ES 2 288 957 T3

	<400> 4	
	gcttatgctc ttcataaac ttcgtgggt tctcttgga agaaagt	47
5	<210> 5	
	<211> 46	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de Secuencia artificial: cebador	
15	<400> 5	
	ccaggtacct acaaaagcat cacatttagg cataggaccc gtgtct	46
20	<210> 6	
	<211> 50	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de Secuencia artificial: cebador	
30	<400> 6	
	gccactcct acttettca tataatcatt taggcatagg acccgtgtct	50
35	<210> 7	
	<211> 43	
	<212> ADN	
40	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de Secuencia artificial: cebador	
45	<400> 7	
	agccacttc ctggtggcaa atttaggcat aggaccctg tct	43
50	<210> 8	
	<211> 45	
	<212> ADN	
55	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de Secuencia artificial: cebador	
60	<400> 8	
	catcccatc cacactgatg atctttaggc ataggaccg tgtct	45
65	<210> 9	
	<211> 48	

ES 2 288 957 T3

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Descripción de Secuencia artificial: cebador	
	<400> 9	
10	gtaccaggac acccccatct aaggtttta ggcataggac ccgtgtct	48
	<210> 10	
	<211> 51	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Descripción de Secuencia artificial: cebador	
	<400> 10	
25	ggttgatttt ccatccatt tctgcacatt ttaggcatag gaccctgtc t	51
	<210> 11	
	<211> 45	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Descripción de Secuencia artificial: cebador	
	<400> 11	
40	gcattccacc accagtttat cattttaggc ataggaccccg tgtct	45
	<210> 12	
	<211> 52	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
50	<223> Descripción de Secuencia artificial: cebador	
	<400> 12	
55	gcgaactca gtccaggta acgtcccttg ttaggcata ggaccctgt ct	52
	<210> 13	
	<211> 48	
60	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
65	<223> Descripción de Secuencia artificial: cebador	

ES 2 288 957 T3

<400> 13		
	tccacagaa tgtttagag ttcaattta ggcataggac ccgtgtct	48
5	<210> 14	
	<211> 51	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de Secuencia artificial: cebador	
15	<400> 14	
	aaaacaacaa tatcttttg aacaatatat ttaggcatag gacccgtgtc t	51
20	<210> 15	
	<211> 26	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de Secuencia artificial: cebador	
30	<400> 15	
	tcaaagtttt cactggagac aagttt	26
35		
40		
45		
50		
55		
60		
65		