

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0707491-3 A2**

(22) Data de Depósito: 01/02/2007
(43) Data da Publicação: 03/05/2011
(RPI 2104)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 265/36
C07D 279/16
C07D 413/04
A61K 31/538
A61K 31/5415
A61P 9/12

(54) Título: **BENZOXAZINAS E COMPOSTOS HETEROBICÍCLICOS CONTENDO NITROGÊNIO RELACIONADOS ÚTEIS COMO AGENTES MODULADORES DE RECEPTORES DE MINERALOCORTICÓIDES**

(30) Prioridade Unionista: 02/02/2006 JP 2006-025403,
10/10/2006 JP 2006-275917

(73) Titular(es): MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION

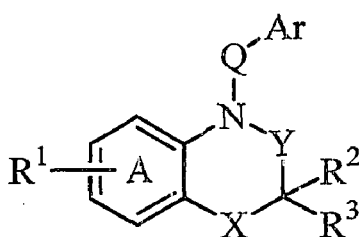
(72) Inventor(es): HIDENORI AKATSUKA, TAKAYUKI
KAWAGUCHI, TORU IJIMA, YASUO YAMAMOTO

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT JP2007052165 de 01/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/089034 de 09/08/2007

(57) Resumo: BENZOXAZINAS E COMPOSTOS HETEROBICÍCLICOS CONTENDO NITROGÊNIO RELACIONADOS ÚTEIS COMO AGENTES MODULADORES DE RECEPTORES DE MINERALOCORTICÓIDES. A presente invenção refere-se a um composto, útil como um agente de modulação de receptor de mineralocorticóide, da seguinte fórmula [1]: A., no qual o Anel A é um anel benzeno opcionalmente tendo substituinte(s) diferente(s) de R¹ etc., R¹ é um grupo da fórmula: R^aSO₂NH~ etc., R^a é um grupo alquila etc., R² e R³ são cada um átomo de hidrogênio, um grupo fenila, um grupo alquila opcionalmente substituído, etc., X é um átomo de oxigênio, etc., Y é um grupo da fórmula: -C(=O)- etc., Ar é um grupo arila opcionalmente substituído, ou um grupo heteroarila opcionalmente substituído, Q é uma ligação simples, um grupo alquilenos, etc., ou um sal farmacologicamente aceitável destes.



[I]



PI0707491-3

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**BENZOXAZINAS E COMPOSTOS HETEROBICÍCLICOS CONTENDO NITROGÊNIO RELACIONADOS ÚTEIS COMO AGENTES MODULADORES DE RECEPTORES DE MINERALOCORTICÓIDES**".

5 CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a compostos heterobicíclicos contendo nitrogênio, tendo uma afinidade um receptor mineralocorticóide (MR), e útil para prevenção ou tratamento de várias doenças, ou estados de doença associados com tal receptor, e a um agente de modulação de MR compreendendo tal composto.

TÉCNICA ANTECEDENTE

Uma substância hidrofóbica de peso molecular baixo fisiologicamente ativa, tal como um hormônio de esteróide mostra suas atividades como um ligante através de seu receptor nuclear específico. Os receptores de ligante de esteróide constituem uma superfamília de gene, e os receptores operam como fator de transcrição dependente do ligante e, conseqüentemente, regulam (ativa ou inibe) a expressão dos genes alvos no nível de transcrição. Tais receptores incluem receptor de mineralocorticóide (MR), receptor de glicocorticóide (GR), receptor de andrógeno (AR), receptor de estrogênio (ER), e receptor de progesterona (PR). O ligante de referidos receptores de hormônio de esteróide, por exemplo, um mineralocorticóide (aldosterona), ou um glicocorticóide (cortisol e similares), exibem várias atividades fisiológicas via respectivo receptor (Journal of Endocrinology, 2001; 169: p.437-445).

25 Ligante específico de MR, aldosterona, é um dos mediadores em sistema renin-angiotensin-aldosterona (RAAS). Primeiramente, aldosterona foi considerada ser nada além de um hormônio que é produzido somente em glândulas adrenais e age em túbulos urinários distais para regular metabolismo de água e sódio. Contudo, estudos recentes comprovaram que a aldosterona é produzida em vários tecidos, tais como coração, vasos sangüíneos, cérebro, e similares, e seus receptores são amplamente distribuídos em tecidos cardiovasculares e similares. Por outro lado, a aldosterona não é

somente um hormônio de risco mostrando vários efeitos impeditivos (por exemplo, fibrose/necrose cardíaca, potenciação de atividade de catecolamina, deterioração de resposta de barorreceptor). Nos ensaios clínicos de grande escala recentes (RALES e EPHESUS), foi confirmado que o uso concomitante de um antagonista de receptor de aldosterona (eplerenona ou espironolactona) com um medicamento convencional, tal como um inibidor de ACE e similares, reduz significativamente a hospitalização e taxa de mortalidade em pacientes com falha severa do coração, e melhora significativamente o prognóstico de pacientes com infarto cardíaco agudo (New England Journal of Medicine, 2003; 341: p.709-717, New England Journal of Medicine, 2003; 348: p.1309-1321). Neste particular, é considerado que o bloqueio efetivo de tal hormônio é importante para estabelecer a terapia das doenças cardiovasculares associadas com aldosterona e seus receptores.

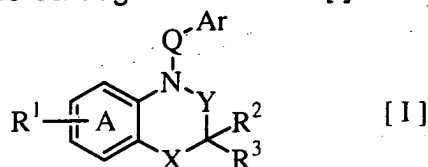
Conforme mencionado acima, quaisquer ligantes tendo uma finalidade para MR e atividade de modulação, a função do receptor, a saber, repressores, antagonistas, agonistas, antagonistas parciais ou agonistas parciais, podem ser úteis como medicamentos para prevenção ou tratamento das doenças ou estados de doença associados com aldosterona. Por outro lado, um ligante de MR esteroideal, tal como espironolactona ou eplerenona, tem sido freqüentemente associado com efeitos colaterais específicos e sérios (por exemplo, ginecomastia, fluxo menstrual irregular, disfunção erétil), e, portanto, tem sido desejado se desenvolver um composto tendo segurança como um medicamento sem tais efeitos colaterais.

Até agora, derivados de 6H-dibenzo[b,e]oxepina (WO2005/066161), derivados de dihidro- piridina (WO2005/097118), derivados de dibenzo[b, d]pirano (Bioorganic e Medicinal Chemistry Letters, 2004; 14: p.2079-2082), e similares, têm sido conhecidos como um ligante não-steroidal tendo uma afinidade a MR. Contudo, nenhum derivado de benzoxazina-sulfonamida tendo atividade de modulação de MR (por exemplo, atividade de antagonização de MR) tem sido reportado. Por outro lado, alguns derivados de benzoxazina-sulfonamida têm sido revelados nas seguintes referências (WO97/017333, EP432893A, WO2001/057003, WO99/ 000371).

REVELAÇÃO DA INVENÇÃO

O objetivo da presente invenção é proporcionar novos compostos heterobíclicos contendo nitrogênio tendo uma atividade de modulação de receptor de mineralocorticóide e útil como um remédio.

- 5 A presente invenção se refere a um novo composto heterobíclico contendo nitrogênio da seguinte fórmula [I]:



no qual o Anel A é um anel benzeno opcionalmente tendo um substituinte(s) diferente(s) de R¹ ou um anel heterocíclico aromático de 6 membros contendo nitrogênio opcionalmente tendo um substituinte(s) diferente(s) de R¹,

- 10 R¹ é um grupo da fórmula: R^aSO₂NH-, R^aSO₂NH-CH₂- ou (R^b)(R^c)NSO₂-,

R^a é um grupo alquila, um grupo cicloalquila, um grupo amino opcionalmente substituído por um grupo alquila, um grupo arila opcionalmente substituído, ou um grupo heteroarila opcionalmente substituído,

- 15 R^b e R^c são os mesmos ou diferentes, e são cada um átomo de hidrogênio, um grupo alquila ou um grupo cicloalquila,

- R² e R³ são os mesmos ou diferentes, e são cada um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila opcionalmente substituído, um grupo alquenila, um grupo carboxila, um grupo alcóxicarbonila, um grupo carbamoila opcionalmente substituído, ou um grupo arila opcionalmente substituído, ou ambos R² e R³ se combinam um com o outro juntos com o átomo de carbono adjacente para formar um grupo cíclico saturado ou insaturado (referido grupo cíclico opcionalmente contendo os mesmos ou diferentes um ou dois heteroátomo(s) selecionados de um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre, e um átomo de nitrogênio),
- 20
- 25

X é um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre, um grupo metileno, ou um grupo da fórmula: -NR⁴-,

R⁴ é um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, um grupo aralquila opcionalmente substituído, ou um grupo acila,

Y é um grupo da fórmula: $-C(=O)-$, $-C(=S)-$ ou $-CH(R^5)-$,

R^5 é um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, ou um grupo arila opcionalmente substituído,

Ar é um grupo arila opcionalmente substituído, ou um grupo heteroarila opcionalmente substituído, e

Q é uma ligação simples, um grupo alquilenos, ou um grupo alquenileno, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, excluindo

N-(4-benzil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila)(p-toluenossulfonamida);

N-[4-(2-fluorobenzil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila][4-(N-acetil- amino)benzenossulfonamida];

N-[4-(4-fluorobenzil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila][4-(N-acetil- amino)benzenossulfonamida];

N-[4-(7-amidinonaftalen-2-ila)metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin- 7-ila]benzenossulfonamida;

N-[4-(7-amidinonaftalen-2-ila)metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila](p-metoxifenilsulfonamida);

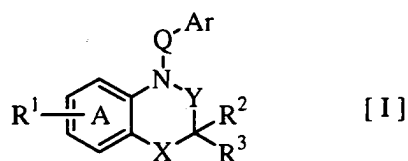
N-[4-(7-amidinonaftalen-2-ila)metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin- 7-ila](6-bromonaftaleno-2-ila)sulfonamida;

N-[4-(7-amidinonaftalen-2-ila)metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin- 7-ila](5-quinolilsulfonamida); e

N-[2,2-dimetil-4-(1-oxidopiridin-2-ila)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-ila]- metanossulfonamida,

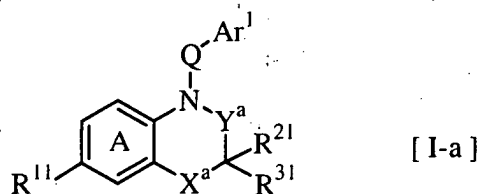
ou se refere a uma composição farmacêutica compreendendo como um ingrediente ativo o composto [I] acima mencionado, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Ainda, a presente invenção se refere a um agente de modulação de receptor de mineralcorticóide compreendendo um composto da seguinte fórmula [I]:



no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Além disso, a presente invenção se refere a uma composição farmacêutica compreendendo como um ingrediente ativo um composto da seguinte fórmula [I-a]:



no qual o Anel A é um anel benzeno opcionalmente tendo um substituinte(s) diferente(s) de R¹¹, ou um anel heterocíclico aromático de 6 membros contendo nitrogênio opcionalmente tendo um substituinte(s) diferente(s) de R¹¹,

R¹¹ é um grupo da fórmula: R^{aa}SO₂NH-, R^{aa}SO₂NH-CH₂- ou (R^b)(R^c)NSO₂-,

R^{aa} é um grupo alquila, um grupo cicloalquila, um grupo amino opcionalmente substituído por um ou dois grupos alquila(s), um grupo fenila, ou um grupo heteroarila monocíclico de 5 a 6 membros,

R^b e R^c são os mesmos ou diferentes, e são cada um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, ou um grupo cicloalquila,

um de R²¹ e R³¹ é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, ou um grupo alquila, e outro é um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alcóxicarbonila, um grupo fenila, ou um grupo halogenofenila, ou R²¹ e R³¹ se combinam um com o outro juntos com o átomo de carbono adjacente para formar um grupo cíclico saturado ou insaturado (referido grupo cíclico opcionalmente contendo os mesmos ou diferentes um ou dois heteroátomo(s) selecionados de um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre, e um átomo de nitrogênio),

X^a é um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre, um grupo metileno, ou um grupo da fórmula: -NH-,

Y^a é um grupo da fórmula: -C(=O)-, -C(=S)- ou -CH(R⁵¹)-,

R^{51} é um átomo de hidrogênio, ou um grupo fenila,

Ar^1 é

(a) um grupo fenila (ou naftil) opcionalmente substituído por um a três grupo(s) selecionados de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo alquila opcionalmente substituído por um a três átomos de halogênio(s), um grupo hidróxi alquila, um grupo acilóxi alquila, um grupo alcóxi opcionalmente substituído por um a três átomos de halogênio(s), um grupo alcóxicarbonila alcóxi, um grupo alquiltio, um grupo alquilenodióxi opcionalmente substituído por um a dois átomos de halogênio(s), um grupo amino opcionalmente substituído por um ou dois grupos alquila(s), um grupo acila amino, um grupo cicloalquila, e um grupo alquilsulfonila;

(b) um grupo tienila opcionalmente substituído por um a dois grupo(s) selecionados de um átomo de halogênio e um grupo trialogeno alquila, referido grupo tienila sendo opcionalmente fundido a um anel benzeno;

(c) um grupo piridila opcionalmente substituído por um a dois grupo(s) selecionados de um átomo de halogênio, um grupo nitro, um grupo alquila, e um grupo trialogeno alquila;

(d) um grupo pirimidinila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio;

(e) um grupo quinolila;

(f) um grupo piridazinila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio;

(g) um grupo pirrolila;

(h) um grupo furila opcionalmente fundido a um anel benzeno;

(i) um grupo tiazolila opcionalmente fundido a um anel benzeno;

ou

(j) um grupo imidazolila opcionalmente fundido a um anel benzeno, e opcionalmente substituído por um grupo alquila, e

Q é uma ligação simples, um grupo alquilenos, ou um grupo alquenileno,

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

MELHOR MODO DE REALIZAR A INVENÇÃO

No composto da presente invenção [I]/[I-a], quando o Anel A é um anel heterocíclico aromático de 6 membros contendo nitrogênio, tal anel heterocíclico inclui um anel heterocíclico aromático de 6 membros contendo um ou dois átomo(s) de nitrogênio, tais como um anel piridina, um anel pirazina, um anel pirimidina, um anel piridazina, e similares. Entre eles, um anel piridina é preferível.

O Anel A pode ser substituído pelos mesmos ou diferentes e um a três grupo(s), diferentes de R^1 , e exemplos de tal substituinte(s) inclui um grupo(s) selecionado de (a) um átomo de halogênio, (b) um grupo alquila (referido grupo alquila sendo opcionalmente substituído por um a três grupo(s) selecionados de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo alcóxi, um grupo amino, um grupo monoalquilamino e um grupo dialquilamino), (c) um grupo hidroxila, (d) um grupo alcóxi, (e) um grupo amino (referido grupo amino sendo opcionalmente substituído por um dois grupo(s) selecionado(s) de um grupo alquila e um grupo acil), (f) um grupo ciano, (g) um grupo carboxila, (h) um grupo alcóxicarbonila, (i) um grupo alquenila opcionalmente substituído por um grupo alcóxi, (j) um grupo alcanoíla, (k) um grupo cicloalquila e (l) um grupo carbamoíla (referido grupo carbamoíla sendo opcionalmente substituído por um ou dois grupo(s) alquil).

No caso que o substituinte acima no Anel A contém um grupo acila (por exemplo, um grupo acila amino), exemplos de referido grupo acila incluem um grupo da fórmula: $R^x\text{-CO-}$ formada pela remoção de um grupo hidroxila de um grupo carboxila em um composto de ácido carboxílico da seguinte fórmula:



em que R^x é um grupo alquila, um grupo alquilóxi, um grupo arila, ou um grupo aralquilóxi. Referido grupo acila pode ser um grupo alcanoíla, tal como um grupo formila, um grupo acetila, um grupo propionila, um grupo pivaloíla, e similares, um grupo alcóxicarbonila, tais como um grupo metoxicarbonila, um grupo etoxicarbonila, um grupo terc-butoxicarbonila, e similares, um grupo arilcarbonila, tal como um grupo benzoíla, e um grupo aralquiloxicarboni-

la, tal como um grupo benzilaoxicarbonila, e similares.

No caso que R^a ou Ar no composto [I] é um grupo arila (ou heteroaril), exemplos de tal grupo arila (ou heteroaril) inclui um grupo de 5 a 10 membros mono- ou bicíclico (ou heteroaril), tais como um grupo fenila, um grupo naftila, um grupo tienila, um grupo pirrolila, um grupo furila, um grupo tiazolila, um grupo oxazolila, um grupo imidazolila, um grupo pirazolila, um grupo piridila, um grupo piridazinila, um grupo pirimidinila, um grupo pirazinila, um grupo benzofuranila, um grupo benzoxazolila, um grupo benzotienila, um grupo benzotiazolila, um grupo benzimidazolila, um grupo quinolila, um grupo isoquinolila, e similares. Entre eles, exemplos preferíveis pode ser um grupo arila bicíclico ou monocíclico de 6 a 10 membros, tal como um grupo fenila ou um grupo naftila, ou um grupo heteroarila monocíclico ou bicíclico 5 a 10 membro contendo um a dois heteroátomo(s) selecionados de um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre, e um átomo de nitrogênio, e exemplos particularmente preferidos incluem um grupo fenila, um grupo tienila, um grupo pirrolila, um grupo piridila, um grupo pirimidinila, um grupo piridazinil, um grupo benzotienila, e um grupo benzofuranila.

Referido grupo arila (ou heteroaril) em R^a ou Ar pode ser substituído por um a três grupo(s) selecionados de (a) um átomo de halogênio (por exemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de iodo), (b) um grupo hidroxila, (c) um grupo alquila opcionalmente substituído por um a três átomos de halogênio (por exemplo, grupo metila, grupo etila, grupo propila, grupo terc-butila, grupo trifluorometila grupo difluorometila, e similares), (d) um grupo hidróxi alquila (por exemplo, um grupo hidroximetila, um grupo hidroxietil), (e) um grupo acilóxi alquila (por exemplo, um grupo benziloximetil), (f) um grupo alcóxi opcionalmente substituído por um a três átomos de halogênio (por exemplo, um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo propóxi, um grupo terc-butóxi, um grupo trifluorometóxi), (g) um grupo alcoxicarbonila alcóxi (por exemplo, um grupo terc-butoxicarbonilmetóxi), (h) um grupo alquiltio (por exemplo, grupo metiltio, grupo etiltio), (i) um grupo alquilenodióxi opcionalmente substituído por um a dois átomo(s) de halogênio (por exemplo, um grupo metilenodióxi, um grupo etilenodióxi, um grupo

difluorometilenodióxi), (j) um grupo amino opcionalmente substituído por um a dois grupo(s) alquila (por exemplo, um grupo amino, um grupo dimetilamino), (k) um grupo acila amino (por exemplo, um grupo alcanoilamino, tal como um grupo acetilamino), (l) um grupo cicloalquila (por exemplo, um grupo ciclopropila, um grupo ciclopentil) e (m) um grupo alquilsulfonila (por exemplo, um grupo metilsulfonila, um grupo etilsulfonil). Exemplos do grupo de proteção de referido grupo amino incluem um grupo alcóxicarbonila, tais como grupo metóxicarbonila, grupo etóxicarbonila, grupo terc-butoxicarbonila, e similares, e um grupo aralquiloxicarbonila, tal como grupo benziloxicarbonila, e similares. Exemplos do grupo acila acima mencionado incluem um grupo da fórmula: R^x-CO- e entre eles, exemplos preferíveis pode ser um grupo alcanóila, tais como um grupo acetila, um grupo arilacarbonila, tal como um grupo benzoíla, e similares.

No caso que R^2 e R^3 no composto [I] são um grupo arila, exemplos de tal grupo arila incluem um grupo arila mono ou bicíclico de 6 a 10 membros tais como um grupo fenila, um grupo naftila, e similares. Entre eles, um grupo fenila é preferível. Referido grupo arila pode ser substituído por um ou dois átomo(s) de halogênio (por exemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo ou átomo de iodo).

No caso que R^2 e R^3 no composto [I] se combinam um com o outro juntos com o átomo de carbono adjacente para formar um grupo cíclico saturado ou insaturado, exemplos de tal grupo cíclico inclui um grupo monocíclico C_{3-8} saturado ou insaturado tais como (a) um grupo cicloalquila (por exemplo, grupo ciclopropila, grupo ciclobutila, grupo ciclopentila, grupo ciclohexila, e similares), (b) um grupo cicloalquenila (por exemplo, grupo ciclopropenila, grupo ciclobutenila, grupo ciclopentenila, e similares) ou (c) um grupo heteromono ou heterobicíclico contendo nitrogênio, oxigênio ou enxofre, saturado ou insaturado 5 a 8 membro. Entre eles, um grupo C_{3-8} cicloalquila é preferível.

No caso que R^4 no composto [I] é um grupo aralquila, tal grupo aralquila pode ser grupo mono- ou bicíclico C_{6-10} aril- C_{1-6} alquila, tais como um grupo benzila, um grupo fenetila, um grupo 3-fenilapropila, um grupo (1-

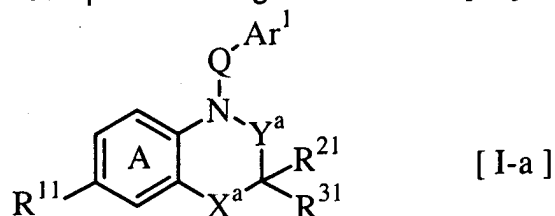
naftil)metila, um grupo 2-(1-naftil)etila, e similares. Entre eles, um grupo benzila é preferível. A porção de arila no referido grupo aralquila pode ser substituída por um átomo de halogênio, e similares.

O grupo acila em R^4 pode ser um grupo da fórmula: R^x-CO- , incluindo um grupo alcanoíla, tais como um grupo acetila, grupo propionila, grupo pivaloíla, e similares, um grupo alcoxicarbonila, tais como um grupo metoxicarbonila, grupo etoxicarbonila, grupo terc-butoxicarbonila, e similares, e um grupo aralquilocarbonila, tais como grupo beziloxicarbonila, e similares.

Exemplos do grupo arila em R^5 incluem um grupo arila monocíclico ou bicíclico de 6 a 10 membro, tais como um grupo fenila, um grupo naftila, e similares. Entre eles, um grupo fenila é preferível. Referido grupo arila pode ser substituído por um ou dois átomo(s) de halogênio.

Entre os compostos [I] da presente invenção, exemplos preferidos incluem um composto no qual X é átomo de oxigênio, um átomo de enxofre, um grupo metileno, ou um grupo da fórmula: $-NH-$.

Entre os compostos acima mencionados, compostos mais preferidos podem ser um composto da seguinte fórmula [I-a]:



no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Exemplos adicionalmente preferidos incluem um composto [I-a] em que o Anel A é um anel benzeno opcionalmente substituído por um grupo, diferente de R^{11} , selecionado de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo C_{1-4} alquila, um grupo trihalogeno- C_{1-4} alquila, um grupo hidróxi- C_{1-4} alquila, um grupo C_{1-4} alcóxi- C_{1-4} alquila, um grupo C_{1-4} alcóxi, um grupo amino, um grupo C_{2-4} alquenila, um grupo C_{2-5} alcanoíla, e um grupo C_{3-8} cicloalquila,

R^{11} é um grupo C_{1-4} alquilsulfonilamino, um grupo C_{3-6} cicloal-

quilsulfonilamino, um grupo C_{1-4} alquilaminossulfonila, um grupo C_{1-4} alquil-sulfonilamino-metila, um grupo aminossulfonilamino, um grupo di(C_{1-4} alquil)amino-sulfonil amino, ou um grupo mono(C_{1-4} alquil)amino-sulfonila,

R^{21} e R^{31} é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-4} alquila e o
 5 outro é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo C_{1-4} alquila, ou um grupo fenila, ou ambos deles se combinam um com o outro para formar um grupo C_{3-8} cicloalquila,

X^a é um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre, um grupo metileno, ou um grupo da fórmula: $-NH-$,

10 Ar^1 é (a) um grupo fenila opcionalmente substituído por um a três grupo(s) selecionados de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila; um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo C_{1-4} alquila, um grupo C_{1-4} alquila substituído por um a três átomo(s) de halogênio, um grupo hidróxi- C_{1-4} alquila, um grupo acilóxi- C_{1-4} alquila, um grupo C_{1-4} alcóxi, um grupo C_{1-4} alcóxi
 15 substituído por um a três átomo(s) de halogênio, um grupo C_{3-8} cicloalquila, um grupo C_{1-4} alquiltio, um grupo amino opcionalmente substituído por um ou dois grupo(s) C_{1-4} alquila, um grupo C_{2-5} alcanoilamino, um grupo C_{1-4} alquilenodióxi, e um grupo C_{1-4} alquilenodióxi substituído por um ou dois átomo(s) de halogênio; (b) um grupo naftila; (c) um grupo tienila (ou benzotie-
 20 nil) opcionalmente substituído por um a dois grupo(s) selecionados de um átomo de halogênio e um grupo trihalogeno- C_{1-4} alquila; (d) um grupo piridila opcionalmente substituído por um a dois grupo(s) selecionados de um átomo de halogênio, um grupo nitro, um grupo C_{1-4} alquila e um grupo trihalogeno- C_{1-4} alquila; ou (e) um grupo benzofuranila, e

25 Q é uma ligação simples, ou um grupo C_{1-4} alquilenos, e Y^a é um grupo da fórmula: $-C(=O)-$, $-C(=S)-$ ou $-CH_2-$.

Entre os compostos acima mencionados, exemplos de composto particularmente preferido [I-a] incluem aqueles em que:

- (1) ambos de R^{21} e R^{31} são um átomo de hidrogênio;
- 30 (2) R^{21} é um átomo de hidrogênio, e R^{31} é um grupo C_{1-4} alquila;
- (3) R^{21} é um átomo de hidrogênio, ou um grupo C_{1-4} alquila, e R^{31} é um grupo fenila;

(4) ambos R^{21} e R^{31} são um grupo C_{1-4} alquila;

(5) R^{21} é um átomo de hidrogênio, e R^{31} é um átomo de halogênio; ou

(6) R^{21} e R^{31} se combinam juntos com o átomo de carbono adjacente para formar um grupo C_{3-8} cicloalquila.

O composto particularmente preferido acima mencionado inclui um composto selecionado a partir do grupo consistindo em: N-(3-oxo-2,4-difenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila)metanossulfonamida;

N-[4-(4-fluorofenil)-3-oxo-2-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(4-clorofenil)-3-oxo-2-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-(2,2-dimetil-3-oxo-4-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila)metanossulfonamida;

N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(3,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(4-fluor-3-metilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(5-fluoropiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-(4-benzil-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila)metanossulfonamida;

- N-(4-benzil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila)metanossulfonamida;
- N-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 5 4-(4-fluorofenil)-N,2,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-sulfonamida;
- N-[4-(5-cloro-2-tienil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 10 N'-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]-N,N-dimetilasulfamida;
- N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[2,2-dimetil-3-oxo-4-(3-tienil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 15 N-[4-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidrospiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclobutan]-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[1-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(4-fluor-3-trifluorometil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 20 N-[2,2-dimetil-4-(4-metilafenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidrospiro[1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropan]-7-ila]metanossulfonamida;
- 25 N-[2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[2-etil-4-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[2,2-dimetil-3-oxo-4-[(4-trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 30 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]sulfamida;

N-[4-(2,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-tioxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

5 N-[4-(4-flúor-2-metilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(4-cloro-3-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

10 N-[4-(4-flúor-3-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

4-(4-flúor-3-metilafenil)-N,2,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-sulfonamida;

N-[4-[3-(dimetilamino)-4-fluorofenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

15 N-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]-metanossulfonamida;

N-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

20 N-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(4-cloro-2-metilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(4-bromofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

25 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2,6-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[6-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

30 N-[4-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

4-(4-clorofenil)-N,2,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-sulfonamida;

- N-[4-(4-cloro-2-cianofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 4-(4-bromofenil)-N,2,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-sulfonamida;
- 5 N-[4-(5-cloropiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[5-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(4-bromo-2-metilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 10 N-[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-[3-flúor-4-(trifluorometil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 15 N-[4-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(4-cloro-3-metilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(3-flúor-4-metilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 20 4-(4-cloro-2-metilafenil)-N,2,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-sulfonamida;
- N-[4-(2,4-dimetilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 25 N-[4-(3-cloro-4-metilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(3,4-diflúor-5-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(3,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 30 N-[2,2-dimetil-4-(2-naftil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]-metanossulfonamida;

- N-[4-(4-flúor-2,6-dimetilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[5-bromo-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 5 N-[4-(5-cloro-2-metilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[5-cloro-4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 10 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2,5-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(4-bromo-3-metilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(2,2-diflúor-1,3-benzodioxol-5-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 15 N-(4-mesitil-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila)-metanossulfonamida;
- N-[4-(2,6-dimetilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(4-cloro-2,6-dimetilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 20 N-[4-(5-bromo-3-metilapiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[5-flúor-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 25 N-[4-(3,5-dicloropiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(4-flúor-2,3-dimetilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(3-cloro-2-metilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 30 N-[4-(5-flúor-2-metilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

- N-[2,2-dimetil-3-oxo-4-(1-fenilaetil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[2,2-dimetil-4-(3-metilabenzil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 5 N-[2,2-dimetil-4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[2,2-dimetil-3-oxo-4-(2,4,6-trifluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- benzoato de 2-cloro-5-[2,2-dimetil-7-[(metilasulfonil)amino]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-ila]benzila;
- 10 N-[4-(4-cloro-2-metóxi-5-metilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(6-cloro-2,2-difluór-1,3-benzodioxol-5-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 15 N-[2,2-dimetil-4-(3-metil-5-nitropiridin-2-ila)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(5-cloro-3-metilapiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-[4-flúor-2-(trifluorometil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 20 N-[2,2-dimetil-4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-5-vinil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 25 N-[4-(4-clorofenil)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(5-cloropiridin-2-ila)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-ila]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 30 N-[4-(3-clorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-[5-bromo-6-metilapiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[5-flúor-4-(5-fluoropiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

5 N-[2,2-dimetil-3-oxo-4-[5-(trifluorometil)-2-tienil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(6-cloro-4-metilapiridin-3-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

10 N-[4-(5-bromopiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-[4-cloro-3-(hidroximetil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(6-bromo-5-metilapiridin-3-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

15 N-[4-(6-cloro-2-metilapiridin-3-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[2,2-dimetil-3-oxo-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-ila]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanossulfonamida;

20 N-[2,2-dimetil-4-[3-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-ila]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanossulfonamida;

N-[4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(3-clorofenil)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

25 N-[4-(5-bromopiridin-2-ila)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(5-cloro-3-metilapiridin-2-ila)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

30 N-[5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-ila]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanossulfonamida;

N-[4-(5-flúor-3-metilapiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-ila)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-[4-cloro-3-(hidroximetil)fenil]-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

5 benzoato de 2-cloro-5-[5-flúor-2,2-dimetil-7-
[(metilasulfonil)amino]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-ila]benzila;

N-[4-(2,6-dimetilapiridin-3-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

10 N-[5-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[5-flúor-4-[3-flúor-4-(trifluorometil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-4-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

15 N-[5-flúor-4-[4-flúor-3-(trifluorometil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

20 N-[4-(3,4-difluorofenil)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[5-flúor-4-(5-flúor-6-metilapiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(6-cloro-2-metilapiridin-3-ila)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

25 N-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(5-flúor-6-metilapiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

30 N-[4-(benzothien-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(benzofurano-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-ila]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(4-fluorofenil)-5-(metoximetil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

5 N-[2,2-dimetil-4-[3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-ila]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[2,2-dimetil-4-[2-metil-6-trifluorometil]piridin-3-ila]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

10 N-[2,2-dimetil-4-[2-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-ila]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[5-etil-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-4-[5-(trifluorometil)-2-tienil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

15 N-[5-flúor-4-(5-flúor-3-metilapiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(6-cloro-2,2-diflúor-1,3-benzodioxol-5-ila)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

20 N-[4-(2,2-diflúor-1,3-benzodioxol-5-ila)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(5-bromo-3-metilapiridin-2-ila)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[5-flúor-2,2-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-ila)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

25 N-[4-(4-cloro-2-metilafenil)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(3-amino-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

30 N-[4-(4-flúor-2-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

4-(3-cloro-4-fluorofenil)-N,2,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-sulfonamida;

N-{2,2-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il}metanossulfonamida; e

N-{2,2-dimetil-4-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il}metanossulfonamida;

5 ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Quando o composto [I] da presente invenção tem átomos de carbono assimétrico em sua molécula, ele pode existir na forma de um estereoisômero deste (diastereoisômeros, isômeros óticos) devido aos referidos átomos de carbono assimétricos deste, e a presente invenção também inclui
10 qualquer um dos estereoisômeros e uma mistura destes.

Os compostos heterobíclicos contendo nitrogênio [I] da presente invenção podem ser úteis para prevenção ou tratamento de várias doenças/estados de doença causados por ou associados com MR e/ou aldosterona. Tais doenças incluem as seguinte doenças (1) a (6):

15 (1) Desordens de circulação ou relacionadas ao sangue: hipertensão essencial; hipertensão secundária (por exemplo, hipertensão renovascular, hipertensão devido a fluido corpóreo excessivo); hipertensão pulmonar; hipotensão; aritmia cardíaca anormal na pressão sangüínea; falha do coração (por exemplo, falha do coração aguda, falha crônica do coração,
20 falha congestiva do coração); angina pectoris; infarto cardíaco; cardiomiopatia; hipertrofia cardíaca; cardiomiosite; fibrose miocárdial/vascular; isquemia miocárdial; disfunção baroreceptora; arritmias; taquicardia; acidentes cerebrovasculares (AVC) e seqüelas destas; ataque isquêmico transiente (TIA); derrame; demência cerebrovascular; encefalopatia hipertensiva; infarto cerebral;
25 edema cerebral; enfermidades de circulação cerebral; enfermidades de circulação periférica incluindo doença de Raynaud e doença de Buerger; claudicação intermitente; enfermidades da função venosa; arteriosclerose (por exemplo, esclerose da artéria coronária, esclerose cerebrovascular, esclerose vascular periférica); hiperplasia vascular; hiperplasia/oclusão vascular
30 após intervenções incluindo angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA); reoclusão/restenose vascular após enxerto de derivação (por exemplo, CABG); rejeição após transplante de órgão; trombose; trombose

de veia profunda; enfermidades de circulação periférica obstrutiva; arteriosclerose obstrutiva; tromboangiíte oclusiva; trombocitopenia; eritrocitose; insuficiência de multiórgão; disfunção endotelial vascular; ou enfermidades do rim (por exemplo, insuficiência renal, nefrite, glomerulonefrite, nefropatia IgA, nefropatia progressiva, glomerulosclerose, nefropatia diabética, microangiopatía trombótica, doenças complicadas para diálise, radioneuropatia); púrpura vascular; anemia hemolítica auto-imune; coagulação intravascular disseminada (DIC); mielomatose múltipla, e similares;

(2) Doenças metabólicas: hiperglicemia/diabetes mellitus e doenças complicadas por estas (por exemplo, nefrose diabética, retinopatia diabética, neuropatia diabética); síndrome metabólica ou desordens metabólicas (por exemplo, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, obesidade, hiperuricemia, hipocalcemia, hipernatremia, intolerância à glicose); e similares;

(3) Enfermidades do sistema nervoso central ou desordens neurodegenerativas: desordens neurais causadas por derrame cerebral, infarto cerebral, trauma cranial, dano na coluna cervical ou edema cerebral; enfermidades/danos de percepção; disfunção/dano nervoso autonômico; esclerose múltipla; desordens de memória; desordens da consciência; enfermidades do humor incluindo depressão e desordens bipolar; enfermidade de ansiedade; enfermidade de personalidade; amnésia; demência; epilepsia; dependência do álcool; mal de Alzheimer; doença de Parkinson; esclerose lateral amiotrófica; e similares;

(4) Doenças inflamatórias ou alérgicas: artrite reumatóide; gota; gonite hilotrófica; osteoartrite; inflamação periosteal; bursite; mielite de anquilosação; dermatite atópica; dermatite de contato; psoríase; rinite alérgica; febre; asma; urticária; bronquite; doenças pulmonares inflamatórias (por exemplo, pneumonia, doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumonia intersticial; pneumonia *Pneumocystis carinii*; tuberculose pulmonar; sarcoidose pulmonar); doença inflamatória do intestino (por exemplo, doença de Crohn, colite ulcerativa); colagenose (por exemplo, lúpus sistêmico eritematosus, paquiderma, poliarteritis); meningite; granulomatose de Wegener; febre reumática; inflamação pós operatória/traumática; faringite; cistite; anafilaxia;

tendinite; conjuntivite; doenças inflamatórias oftálmicas; e similares;

(5) Doenças endócrinas: aldosteronismo primário ou secundário; pseudo-aldosteronismo; Síndrome de Bartter e similares;

(6) Outras doenças incluindo doenças tóxicas: doenças hepáticas (por exemplo, hepatite, cirrose); hipertensão portal; doenças de órgão digestivo (por exemplo, gastrite, úlcera gástrica, câncer gástrico, enfermidade gástrica pós-operatória, úlcera esofageal, ruptura de variz gastro-esofageal, pólipos de cólon, pancreatite, cálculo biliar, piles, e similares); enfermidades prostáticas (por exemplo, hiperplasia prostática, câncer de próstata);
 5 enfermidades de osso (por exemplo, dano no tecido causado por fratura óssea, osteoporose, osteomalácia, doença de Behcet de osso); câncer/tumor (melanoma maligno, leucemia, linfoma maligno, câncer gástrico, câncer intestinal); caquexia; metástase de câncer; doenças femininas (por exemplo, sofrimento climatérico, gestose, endometriose, histeromioma, doenças ovarianas, doenças de glândula mamária); infecção; choque séptico; choque de endotoxina; glaucoma; tensão ocular aumentada; doença de Meniere; disfagia; apnéia do sono; miastenia gravis; hipotensão de diálise; síndrome de fadiga crônica, e similares.

Os compostos [I] da presente invenção incluem aqueles tendo
 20 atividade potente de antagonização de MR (atividade de antagonização de aldosterona) e tal composto ou um sal farmaceuticamente aceitável destes é particularmente útil para prevenção ou tratamento (incluindo seu uso como diuréticos) de várias doenças/estados de doença causadas por ou associadas com hiperatividade de MR e/ou aumento no nível de aldosterona, tais
 25 como doenças cardiovasculares incluindo hipertensão, falha do coração, infarto cardíaco, angina pectoris, hipertrofia cardíaca, cardiomiopatia, fibrose cardíaca/vascular, disfunção baroreceptora, fluido corpóreo aumentado e arritmia, ou doenças endócrinas incluindo aldosteronismo primário/secundário, doença de Addison, Síndrome de Cushing e Síndrome de
 30 Bartter.

O composto [I] da presente invenção pode ser clinicamente usado, ou na forma livre, ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável

deste. O sal farmaceuticamente aceitável do composto inclui um sal com um ácido inorgânico, tais como hidrocloreto, sulfato, fosfato ou bromidrato, ou um sal com um ácido orgânico, tais como acetato, fumarato, oxalato, citrato, metanossulfonato, benzenossulfonato, tosilato ou maleato.

5 O composto [I] ou um sal farmaceuticamente aceitável deste inclui ou sal intramolecular, ou um aditivo deste, e solvatos ou hidratos destes.

O presente composto [I] ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, na forma de tal próprio composto, ou na forma de uma composição farmacêutica compreendendo o composto e um transportador farmaceutica-
10 mente aceitável, pode ser administrado ou oralmente ou parenteralmente. A formulação de tal composição farmacêutica não deve estar limitada, e inclui quaisquer preparações convencionais tais como comprimidos, grânulos, cápsulas, pós, injeções, inalantes ou supositórios.

A dose do composto [I] da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, pode variar de acordo com as rotas de administração, e com as idades, pesos, e condições dos pacientes. Por exemplo, quando administrada parenteralmente, é usualmente na faixa de cerca de 0,001 a 10 mg/kg/dia, preferivelmente na faixa de cerca de 0,01 a 1 mg/kg/dia. Quando administrado oralmente, é usualmente na faixa de cerca
20 de 0,01 a 100 mg/kg/dia, preferivelmente na faixa de 0,1 a 10 mg/kg/dia.

Um composto [I] da presente invenção pode ser usado unicamente ou em combinação com um ou mais outros medicamentos dependendo das doenças a serem tratadas e similares. Exemplos de tais medicamentos incluem aqueles conforme segue:

25 (a) agentes anti-hipertensivos: inibidores de enzima de conversão de angiotensin (por exemplo, maleato de enalapril, cloridrato de imidapril, captopril, cilazapril, lisinopril, cloridrato de delapril, cloridrato de temocapril, cloridrato de benazepril, perindopril erbumina, fosinopril de sódio, cloridrato de quinapril, cloridrato de moexipril, ramipril, trandorapril, alacepril); bloqueadores de receptor de vangiotsin II (por exemplo, losartan potássio, candesartan cilexetil, varsartan, irbesartan, telmisartan, olmesartan medoxomil, mesilato de eprosartan, forasartan); β -bloqueadores (por
30

exemplo, atenolol, cloridrato de betaxolol, fumarato de bisoprolol fumarato, tartrato de metoprolol, succinato de metoprolol, metoprolol propranolol, nadolol, maleato de timolol, cloridrato de acebutolol, sulfato de penbutolol, pindolol, cloridrato de carteolol, nipradilol); α/β -bloqueadores (por exemplo, carvedilol, cloridrato de labetalol); antagonistas de cálcio (por exemplo, besilato de amlodipina, ferodipina, isradipina, nifedipina, cloridrato de nicardipina, nisoldipina, nitrendipina, benidipina, cloridrato de manidipina, cloridrato de efonidipina, cloridrato de diltiazem); α_1 -bloqueadores (mesilato de doxazosin, cloridrato de prazosin, cloridrato de terazosin); agonísticos- α_2 centrais ou outro agente centralmente ativo (cloridrato de clonidina, reserpina, metiladopa); vasodilatadores (cloridrato de hidralazina, minoxidil), e similares,

(b) diuréticos: diuréticos tiazida (por exemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, benzilidroclorotiazida, hidroflumetiazida, triclormetiazida, politiazida, clortalidona, indapamida, metolazona); diuréticos de loop (por exemplo, bumetanida, furosemida, tolusemida, mefrusida, ácido etacrínico); diuréticos de potássio frugal (por exemplo, amilorida hidrocloreto, triamtereno), e similares,

(c) agentes para falha do coração: nitratos (por exemplo, nitroglicerina); digitalis (por exemplo, digoxin, digitoxin); catecolaminas (por exemplo, dobutamina hidrocloreto, denopamina); antagonistas endotelinas (por exemplo, bosentan); inibidores de fosfodiesterase (por exemplo, lactato de milrinona, amrinona, olprinona); inibidores de endopeptidase neutra (por exemplo, fasidotril); peptídeos natriurético atrial, e similares,

(d) agentes antiarrítmico: bloqueadores de canal de sódio (por exemplo, lactato procainamida, acetato de flecainida, sulfato de quinidina); bloqueadores de canal de potássio (por exemplo, cloridrato de amiodarona); bloqueadores de canal de cálcio (por exemplo, cloridrato de verapamil), e similares,

(e) agentes para hiperlipidemia: inibidores de HMG-CoA redutase (por exemplo, pravastatin sódio, atorvastatin cálcio, simvastatin, cerivastatin, lovastatin, fluvastatin sódio, rosuvastatin cálcio, pitavastatin cálcio); derivados de fibrato (por exemplo, bezafibrato, fenofibrato, clonofibrato, clo-

fibrato, gemfibrozil); inibidores de síntese de esqualeno, e similares,

(f) agentes antitrombóticos: agentes de anticoagulação (por exemplo, warfarin sódio, heparin sódio, antitrombin III); agentes trombolíticos (por exemplo, urokinase, t-PA); agentes antiplaqueta (por exemplo, aspirina,
5 cloridrato de ticopridin, sulfinpirazona, dipiridamol, cilostazole), e similares,

(g) agentes para diabetes mellitus/doenças complicadas por diabetes: insulina, inibidores de alfa-glucosidase (por exemplo, voglibose, acarbose, miglitol, emiglitato); biguanidas (por exemplo, cloridrato de metformina, cloridrato de buformin, cloridrato de fenformin); agentes de aperfeiçoamento
10 de resistência à insulina (por exemplo, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona); agentes de promoção de secreção (por exemplo, derivados de sulfoniluréia, tais como tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, gliclopiramida, clorpropamida, glimepirida, glibuzida, glibuzole, tolazamida e acetohexamida); antagonistas de amilina (por exemplo, pramlintide); inibidores de aldose redutase (por exemplo, epalrestat, tolrestat, zenarestat, fidarestat, minalrestat,
15 zopolrestat); fatores neuroróficos (por exemplo, fatores de crescimento de nervo/NGF); inibidores de AGE (por exemplo, pimagedin, piratoxatina); agentes de promoção de produção de fator neurorófico, e similares,

(h) agentes de antiobesidade: agentes de antiobesidade que
20 agem centralmente (por exemplo, magindol, fenfluramin, dexfenfluramin, sibutramin); inibidores de lipase pancreática (por exemplo, orlistat); agonísticos de beta-3 (por exemplo, SB-226552, BMS-196085, SR-5611-A); peptídeos anorexigênicos (por exemplo, reptin); agonísticos de receptor de colecistokinin (por exemplo, lintitript), e similares,

25 (i) agentes antiinflamatórios não-esteroidais: acetaminofen, ibuprofen, ketoprofen, etenzamida, naproxen, diclofenac, loxoprofen e similares,

(j) quimioterapêuticos: antagonistas de metabolismo (5-fluorouracil, metotrexato); agentes anticâncer (por exemplo, vincristina, taxol,
30 cisplatin), e similares, ou

(k) agentes de imunomodulação: imunossupressores (por exemplo, ciclosporin, tacrolimus, azatiopurin); imunoestimulantes: (por exemplo,

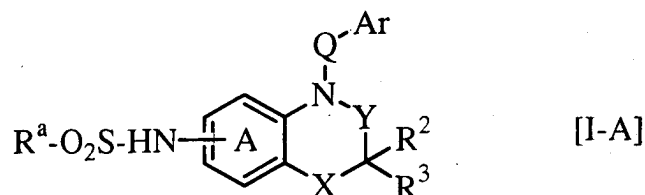
crestin, rentinan, squizofillan); citoquinas (por exemplo, interleukin-1, interferon); inibidores de ciclooxigenase (por exemplo, indometacin, selecoxib, valdecoxib, meloxicam); anticorpo anti-TNF α (por exemplo, infliximab), e similares.

- 5 Quando o composto [I] é usado em uma combinação com outros medicamentos, a forma de administração inclui (1) administração de uma forma de dosagem simples (uma combinação de dose fixa) contendo o composto [I] e tais outros medicamento, e (2) administração concomitante de uma forma de dosagem contendo o composto [I], e uma forma de dosagem contendo tais outros medicamentos. No caso de (2) acima mencionado, a
- 10 rota e tempo da administração podem variar entre as formas de dosagem.

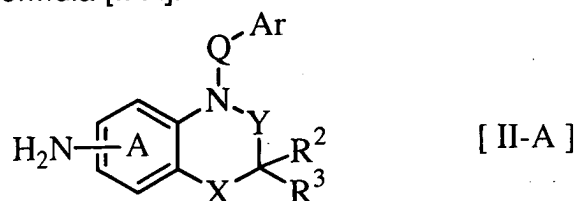
O composto da presente invenção [I] pode ser preparado pelos seguintes métodos, mas não devem ser construídos para estarem limitados a estes.

15 Método A:

Entre os compostos [I] da presente invenção, um composto em que R¹ é um grupo da fórmula: R^aSO₂NH-, a saber, um composto da seguinte fórmula [I-A]:



- no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula [II-A]:
- 20



no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima, com um composto da fórmula [a]:



- 25 no qual Hal é um átomo de halogênio e o outro símbolo é o mesmo confor-

me definido acima.

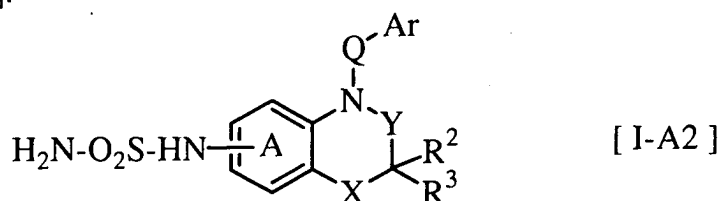
Exemplos do átomo de halogênio no composto [a] inclui um átomo de cloro, átomo de bromo, e similares.

A reação do composto [II-A] com o composto [a] pode ser efetuada em um solvente apropriado, ou sem solvente, na presença ou ausência de uma base. Exemplos do solvente incluem qualquer solvente inerte que não interrompe a reação, tal como um hidrocarboneto alifático halogenado, incluindo clorofórmio, diclorometano e dicloro-etano, um hidrocarboneto aromático, incluindo benzeno, tolueno e xileno, um éter incluindo dietiléter, diisopropiléter, tetraidrofurano, dioxano e 1,2-dimetóxi-etano, um éster, incluindo acetato de etila, uma amida, incluindo N,N-dimetilaformamida, N,N-dimetilacetamida e 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, uma nitrila, incluindo acetonitrila, dimetilasulfóxido, piridina, 2,6-lutidina, uma mistura destes, ou uma combinação de água e tal solvente. Entes estes, exemplos do solvente preferíveis incluem diclorometano, clorofórmio, tolueno, xileno, tetraidrofurano, dioxano, N,N-dimetil-formamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona e piridina, e o solvente mais preferível pode ser diclorometano, clorofórmio, tetraidrofurano ou piridina. A base pode ser uma base orgânica ou uma base inorgânica. A base orgânica pode ser uma tri(alquil)amina, tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina e similares, uma amina cíclica terciária, tal como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-em, e similares, uma amina incluindo N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 4-dimetilaminopiridina, e similares, piridina, 2,6-lutidin, 2,3,5-colidina, e similares. A base inorgânica pode ser um carbonato de metal alcalino, tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cério, e similares, um carbonato de metal alcalino terroso, tal como carbonato de cálcio, e similares, um bicarbonato de metal alcalino, bicarbonato de potássio, e similares, e um hidróxido de metal alcalino, tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, e similares. Entre eles, piridina, trietilamina, ou um carbonato de metal alcalino é preferível.

No processo de reação acima mencionado, o composto [a] pode

ser usado em uma quantidade de 1 a 10 mols, preferivelmente 1 a 2 mols por um mol do composto [II-A]. A base pode ser usada em uma quantidade de 1 a 10 mols, preferivelmente 1 a 2 mols por um mol do composto [II-A]. A reação pode ser efetuada sob resfriamento a aquecimento, preferivelmente sob resfriamento com gelo à temperatura ambiente.

Por outro lado, entre os compostos [I], um composto da seguinte fórmula [I-A2]:

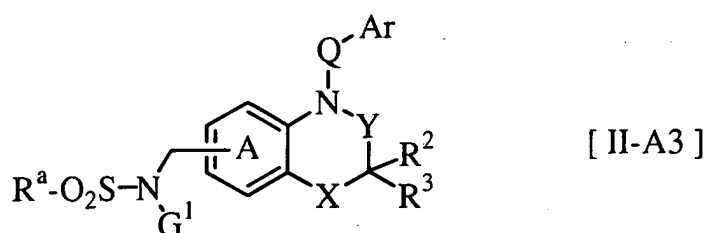


no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima, pode também ser preparado pela reação de um composto [II-A] com um composto isocianato da fórmula [a-2]:



no qual o símbolo é o mesmo conforme definido acima. A presente reação pode ser efetuada em um solvente apropriado na presença de uma base. Exemplos do solvente incluem qualquer solvente inerte que não interrompe a reação, tal como uma mistura de um éter incluindo tetraidrofurano e água, e similares. A pode ser aquela mencionada acima tal como uma amina incluindo trietilamina, e similares. Na reação acima mencionada, o composto [a-2] pode ser usado em uma quantidade de 1 a 5 mols, preferivelmente 2 a 3 mols por um mol do composto [II-A]. A base e água podem ser usadas em uma quantidade de 1 a 5 mols, preferivelmente 2 a 3 mols por um mol do composto [II-A]. A reação pode ser efetuada a -78 a 30°C, preferivelmente -78°C temperatura ambiente.

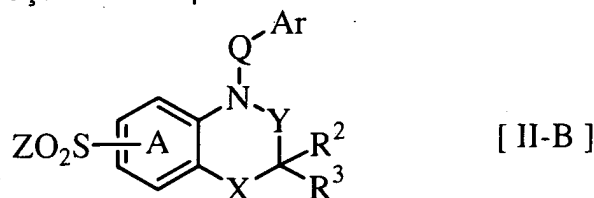
Adicionalmente, entre os compostos [I], um composto no qual R¹ é um grupo da fórmula: R^aSO₂NH-CH₂- (composto [I-A3]) pode ser preparado pela remoção de um grupo de proteção amino (G¹) em uma maneira convencional de um composto da seguinte fórmula [II-A3]:



no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima.

Método B:

- Entre os compostos [I] da presente invenção, um composto no qual R^1 é um grupo da fórmula: $(R^b)(R^c)NSO_2-$ (composto [I-B]) pode ser
- 5 preparado pela reação de composto sulfonilaeto da fórmula [II-B]:



no qual Z é um átomo de halogênio e os outros símbolos são os mesmos conforme definidos acima, com um composto amina da fórmula [b]:

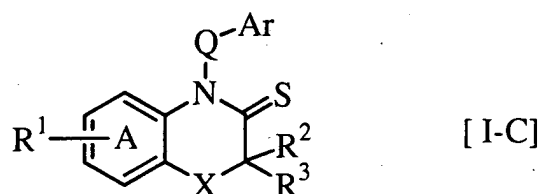


no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima.

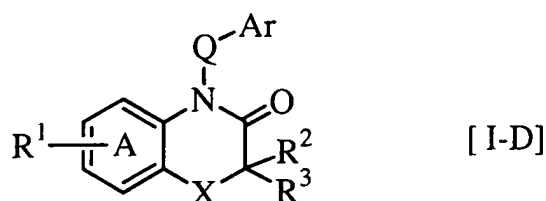
- 10 Exemplos do átomo de halogênio no composto [II-B] inclui átomo de cloro, átomo de bromo, e similares. A reação do composto [II-B] com o composto [b] pode ser efetuada na mesma maneira conforme exemplificado na reação do composto [II-A] com o composto [a] acima mencionado.

Método C:

- 15 Entre os compostos [I] da presente invenção, um composto no qual Y é um grupo da fórmula: $-C(=S)-$, a saber, um composto da fórmula [I-C]:



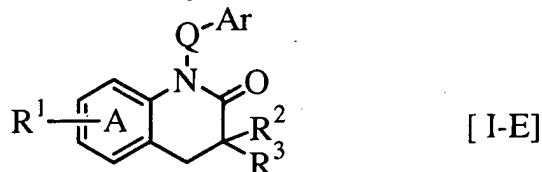
- no qual no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima, pode ser também preparado pela reação de um composto correspondente [I] em
- 20 que Y é um grupo da fórmula: $-C(=O)-$, a saber, um composto da fórmula [I-D]:



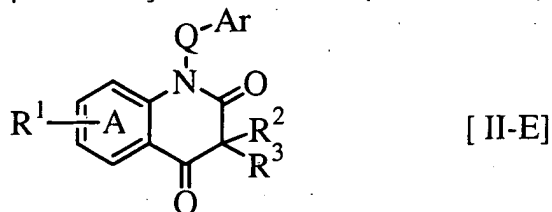
no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima, com um reagente de tionação (por exemplo, difósforo pentasulfito, bis(trimetilsilil)sulfeto, reagente de Lawesson, e similares) em um solvente. Exemplos do solvente incluem qualquer solvente inerte que não interrompe a reação, tal como um éter acima mencionado, e similares, e entre eles, dioxano ou tetraidrofurano é preferível. Na presente reação, o reagente de tionação pode ser usado em uma quantidade de 0,5 a 5 mols, preferivelmente 0,5 a 2 mols por um mol do composto [I-D]. A reação pode ser efetuada à temperatura ambiente a 120°C, preferivelmente à temperatura ambiente a 60.

10 Método D:

Entre os compostos [I] da presente invenção, um composto no qual X é um grupo da fórmula: $-\text{CH}_2-$ e Y é um grupo da fórmula: $-\text{C}(=\text{O})-$, a saber, um composto da fórmula [I-E]:



no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima, pode ser também preparado pela redução de um composto da seguinte fórmula [II-E]:



no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima.

A presente reação pode ser conduzida em um solvente na presença de um agente de redução. Exemplos do solvente incluem qualquer solvente inerte que não interrompe a reação, tal como hidrocarboneto halogenado, incluindo clorofórmio, e similares, um ácido orgânico incluindo ácido trifluoroacético, e similares, complexo de trifluoreto-éter, e uma mistura destes. O agente de redução pode ser trietilsilano, e similares. Na presente

reação, o agente de redução pode ser usado em uma quantidade de 3 a 30 mols, preferivelmente 5 a 20 mols por um mol do composto [I-E]. A reação pode ser efetuada sob resfriamento com gelo a 100°C, preferivelmente a 50 a 60°C.

- 5 O composto objetivo [I] da presente invenção pode ser também preparado por conversão adicional do substituinte(s) em R¹ ou Ar do composto [I] conforme obtido nos Métodos (A) a (D) acima mencionados ao outro substituinte(s) desejado. O processo de conversão adicional pode ser selecionado de acordo com os tipos do substituinte(s) objetos, e pode ser efetuado, por exemplo, nos seguintes métodos.

Método (a): Um composto [I] tendo um grupo mono- ou dialquilamino (ou um grupo contendo mono- ou dialquilamino) pode ser preparado por:

- 15 (i) reação de um composto [I] correspondente tendo como um substituinte(s) um grupo amino primário ou secundário (ou um grupo contendo amino primário ou secundário) com um alquilaeto desejado em um solvente apropriado na presença de uma base, ou

- (ii) reação de um composto [I] correspondente tendo como um substituinte(s) um átomo de halogênio (ou um grupo contendo halogênio) com uma mono- ou di-alkilamina em um solvente na presença ou ausência de um catalisador (por exemplo, um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio), um aditivo (por exemplo, um composto de fosfina tal como trifenilfosfina) e uma base (por exemplo, um carbonato de metal alcalino, tal como carbonato de potássio), ou

- 25 (iii) reação de um composto [I] correspondente tendo como um substituinte(s) um grupo amino primário ou secundário (ou um grupo contendo amino primário ou secundário) com um composto de aldeído (por exemplo, formaldeído) na presença de um agente de redução (por exemplo, borohidreto de sódio).

- 30 Método (b): Um composto [I] tendo um grupo acila amino (ou um grupo contendo acilamino) pode ser preparado por:

- (i) reação de um composto [I] correspondente tendo como um

substituinte(s) um átomo de halogênio (ou um grupo contendo halogênio) com um composto de amida da fórmula [c]:



no qual o símbolo é o mesmo conforme definido acima na mesma maneira

5 conforme descrito no Método (a)-(ii) acima mencionado, ou

(ii) um composto [I] correspondente tendo como um substituinte(s) um grupo amino (ou um grupo contendo amino) como um agente de acilação da fórmula [c-1]:



10 no qual o símbolo é o mesmo conforme definido acima na presença de uma base (por exemplo, piridina).

Método (c): um composto [I] tendo como um substituinte(s) um grupo hidroxila (ou um grupo contendo hidroxil) pode ser preparado por (i) tratamento (dealquilação) de um composto [I] correspondente tendo como
15 um substituinte(s) um grupo alcóxi (ou um grupo contendo alcóxi) em um solvente com tribrometo de boro, e similares, ou (ii) hidrolização de um composto [I] correspondente tendo como um substituinte(s) um grupo acilóxi tal como um grupo benzoilóxi na presença de uma base (por exemplo, hidróxido de sódio).

20 Método (d): um composto [I] tendo como substituinte(s) um grupo alcóxi (ou um grupo contendo alcóxi) pode ser preparado por:

(i) reação do composto [I] correspondente tendo como um substituinte(s) um grupo hidroxila (ou um grupo contendo hidroxil) com um alquilaletto em um solvente apropriado, ou

25 (ii) reação do composto [I] correspondente tendo como um substituinte(s) um grupo hidroxila (ou um grupo contendo hidroxil) com um álcool em um solvente apropriado na presença ou ausência de uma base (por exemplo, um carbonato de metal alcalino, tal como carbonato de potássio) e na presença de um agente de ativação (por exemplo, dietila azodicarboxilato) e um composto de fosfina trissubstituído, ou
30

(iii) reação do composto [I] correspondente como um substituinte(s) de um átomo de halogênio (ou um grupo contendo halogênio) com um

alcanol em um solvente apropriado na presença de um catalisador (por exemplo, um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio), e na presença ou ausência de um aditivo (por exemplo, um composto de fosfina, tais como trifenila fosfina, racêmico 2-(di-terc-butilfosfino)-1,1'-binaftil), e uma
 5 base (por exemplo, um carbonato de metal alcalino, tais como carbonato de potássio, carbonato de cézio).

Método (e): um composto [I] tendo como um substituinte(s) um grupo metila pode ser preparado pela reação de um composto [I] correspondente tendo como um substituinte(s) um átomo de halogênio com um trimetil-
 10 laboroxin em um solvente na presença de um catalisador de paládio (por exemplo, [1,1-bis(trifenilafosfino)ferroceno]dicloropaládio (II), tetracis(trifenilafosfin)- paládio(0)) e na presença ou ausência de uma base (por exemplo, carbonato de potássio).

Método (f): um composto [I] tendo como um substituinte(s) um
 15 grupo hidróxi alquila (ou um grupo contendo metil) pode ser preparado por hidrolização de um composto [I] correspondente tendo como um substituinte(s) um grupo acilóxi alquila em um solvente (por exemplo, metanol, tetraidrofurano) com uma base (por exemplo, hidróxido de sódio). Por outro lado, o composto [I] tendo como um substituinte(s) um grupo hidroximetila pode
 20 ser também preparado pela reação de um composto [I] correspondente tendo como um substituinte(s) um grupo vinila com ozônio, e, em seguida, tratando o produto de reação com um agente de redução (por exemplo, boroitreto de sódio. O composto [I] tendo como um substituinte(s) um grupo hidroxietila pode ser também preparado por tratamento de um composto [I]
 25 correspondente tendo como um substituinte(s) um grupo vinila com um reagente de borano (por exemplo, complexo de borano-dimetilsulfeto), e tratamento do produto de reação com uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio.

Método (g): um composto [I] tendo como um substituinte(s) um
 30 grupo amino pode ser preparado pela sujeição de um composto [I] correspondente tendo como um substituinte(s) um grupo nitro para uma redução catalítica com um catalisador de paládio, e similares.

Método (h): um composto [I] tendo como um substituinte(s) um grupo etila pode ser preparado pela sujeição de um composto [I] correspondente tendo como um substituinte(s) um grupo vinila a uma hidrogenação catalítica na presença de um catalisador de paládio (por exemplo, paládio-carbono), e similares.

Método (i): um composto [I] tendo como um substituinte(s) um grupo ciano pode ser preparado pela reação de um composto [I] correspondente tendo como um substituinte(s) um átomo de halogênio com cianeto de zinco na presença de um catalisador de paládio (por exemplo, tetracis(trifenilafosfina)paládio(0)), e similares.

Método (j): um composto [I] tendo como um substituinte(s) um grupo cicloalquila pode ser preparado pela reação de um composto [I] correspondente tendo como um substituinte(s) um átomo de halogênio com um ácido cicloalquilborônico na presença de um catalisador de paládio (por exemplo, tetracis(trifenilafosfina)paládio(0)) e uma base (por exemplo, fosfato de potássio).

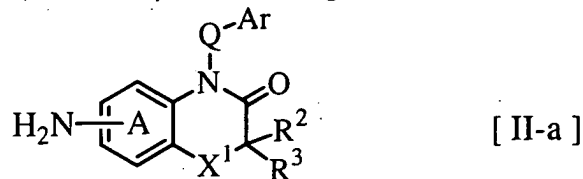
Método (k): um composto [I] tendo como um substituinte(s) um grupo trifluorometila pode ser preparado pela reação de um composto [I] correspondente tendo como um substituinte(s) um átomo de iodo com 2,2-diflúor-2-(fluorosulfonil)acetato de etila na presença de um sal de cobre (por exemplo, brometo de cobre(I)). As vezes, o composto [I] tendo como um substituinte(s) um átomo de iodo pode ser preparado pelo tratamento de um composto [I] correspondente com um agente de iodinação (por exemplo, tetrafluoroborato de bis(piridina)iodonium).

Se necessário, o composto objetivo [I] da presente invenção pode ser convertido a um sal farmaceuticamente aceitável, e a conversão ao referido sal pode ser conduzida por uma maneira convencional.

O intermediário sintético da presente invenção, o composto [II-A], e o composto [II-B], podem ser preparados por, por exemplo, das seguintes maneiras.

Entre os compostos intermediários [II-A], um composto em que X é um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre, e Y é um grupo da fórmula

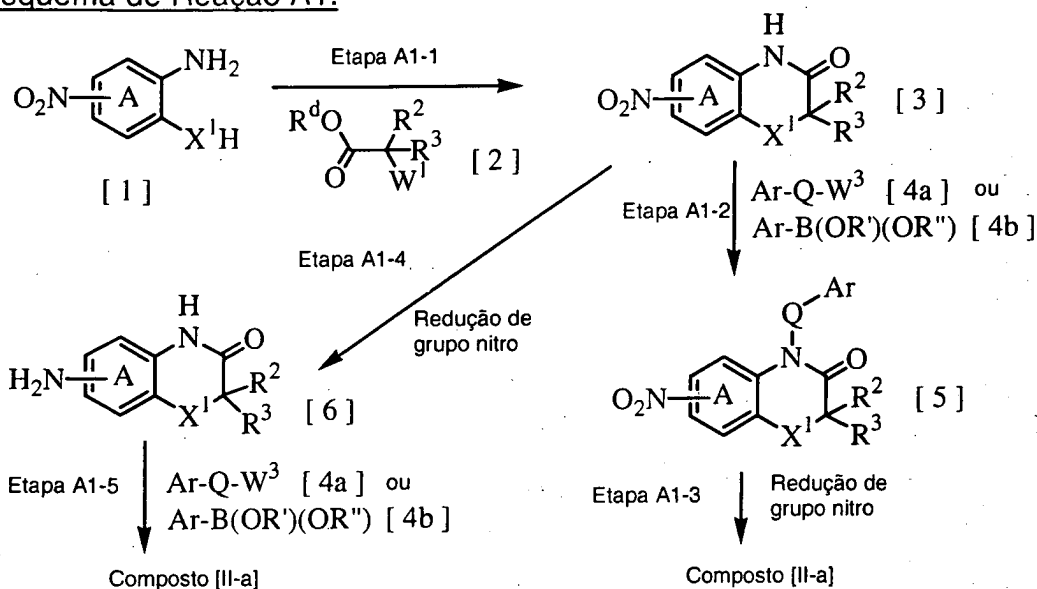
la: $-C(=O)-$, a saber, um composto da seguinte fórmula [II-a]:



no qual X^1 é um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre, e os outros símbolos são os mesmos conforme definidos acima, pode ser preparado de acordo com uma maneira conforme ilustrada no seguinte esquema de reação A.

5 reação A.

Esquema de Reação A1:



No esquema de reação acima mencionado, R^d é um átomo de hidrogênio, ou um grupo alquila, R' e R'' são um átomo de hidrogênio, ou um grupo alquila, ou ambos deles se combinam um com o outro em seu terminal para formar um grupo alquilenos, W^1 e W^3 são um átomo de halogênio, e os outros símbolos são os mesmos conforme definidos acima.

Etapa A1-1:

A reação do composto [1] com o composto [2] pode ser efetuada em um solvente na presença de uma base. Exemplos de W^1 no composto [2] incluem átomo de bromo, átomo de cloro, e similares, e exemplos de R^d incluem um átomo de hidrogênio, ou um grupo alquila, tais como grupo metila, grupo etila, e similares. Exemplos do solvente incluem qualquer solvente inerte que não interrompe a reação, tal como um hidrocarboneto alifático

halogenado incluindo clorofórmio, diclorometano e dicloroetano, um hidrocarboneto aromático incluindo benzeno, tolueno e xileno, um éter incluindo dietilaéter, diisopropiléter, tetraidrofurano, dioxano e 1,2-dimetoxietano, uma amida incluindo N,N-dimetilaformamida, N,N-dimetilacetamida e 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, uma nitrila incluindo acetonitrila, um álcool incluindo metanol, etanol, isopropanol, n-butanol e terc-butanol, uma cetona incluindo acetona e 2-butanona, dimetilsulfóxido, piridina, 2,6-lutidina e similares, uma mistura destes, ou uma combinação de água e tal solvente. Entre estes, exemplos do solvente preferível incluem N,N-dimetilaformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, etanol, acetona, e similares. Exemplos da base incluem um fluoreto de metal alcalino, tais como fluoreto de potássio, fluoreto de sódio, e similares, um hidreto de metal alcalino, tal como hidreto de sódio, e similares, um alcóxido de metal alcalino, tal como terc-butoxido de potássio, e similares, um carbonato de metal alcalino, tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cério, e similares, um hidróxido de metal alcalino, tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, e similares, uma trialkilamina, tais como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, e similares, e uma amina cíclica terciária, tais como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno, e similares.

No processo de reação acima mencionado, o composto [2] pode ser usado em uma quantidade de 1 a 5 mols, preferivelmente 1 a 2 mols por um mol do composto [1]. A base pode ser usada em uma quantidade de 1 a 5 mols, preferivelmente 1 a 2 mols por um mol do composto [1]. A reação pode ser efetuada sob resfriamento a aquecimento, preferivelmente à temperatura ambiente a um ponto de ebulição da mistura de reação.

Etapas A1-2:

(a) A reação do composto [3] com o composto [4a] em que Q é uma ligação simples ou um grupo alquênico pode ser efetuada em um solvente na presença de sal de cobre, uma base e um aditivo. Exemplos do solvente incluem qualquer solvente inerte que não interrompe a reação, tal como um hidrocarboneto aromático incluindo benzeno, tolueno e xileno, um

éter incluindo diisopropiléter, tetraidrofurano, dioxano e 1,2-dimetoxietano, um álcool incluindo metanol, etanol, 1-propanol e 2-propanol, uma amida incluindo N,N-dimetilaformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona e 1-metil-2-pirrolidinona, uma nitrila incluindo acetonitrila, dimetilasulfóxido, piridina, 2,6-lutidina, e similares, ou uma mistura destes. Entre estes, exemplos do solvente preferível incluem tolueno, xileno, tetraidrofurano, dioxano, N,N-dimetilaformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1-metil-2-pirrolidinona, dimetilasulfóxido, e similares. Exemplos do sal de cobre incluem iodeto de cobre, óxido de cobre(I), sulfato de cobre, cloreto de cobre, acetato de cobre, tiofeno de cobre-2-carboxilato, e similares. Exemplos da base incluem um fosfato de metal alcalino, tal como fosfato de potássio, similares, um carbonato de metal alcalino, tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio, e similares, um acetato de metal alcalino, tal como acetato de cézio, e similares, um fluoreto de metal alcalino, tal como fluoreto de potássio, e similares, um alcóxido de metal alcalino, tal como terc-butóxido de sódio, e similares, e um hidróxido de metal alcalino, tal como um hidróxido de sódio, e similares. Exemplos do aditivo incluem uma diamina, tais como N,N'-dimetilaetilenodiamina, etilenodiamina, N,N'-dimetilciclohexano-1,2-transdiamina, N,N'-ciclohexano-1,2-transdiamina, o-fenilenodiamina, e similares, um amino ácido, tal como glicina, N-metilglicina, N,N-dimetilglicina, prolina, e similares, um aminoálcool, tais como prolinol, e similares, e 1,10-fenantrolina. No processo de reação acima mencionado, o sal de cobre pode ser usado em uma quantidade de 0,01 a 3,0 mols, preferivelmente 0,01 a 0,3 mols por um mol do composto [3]. A base pode ser usada em uma quantidade de 1 a 10 mols, preferivelmente 1 a 2 mols por um mol do composto [3]. O aditivo pode ser usado em uma quantidade de 0,01 a 5,0 mols, preferivelmente 0,02 a 0,6 mols por um mol do composto [3]. A reação pode ser efetuada a 50 a 250°C, preferivelmente a 80 a 150°C.

(b) A reação do composto [3] com o composto [4a] em que Q é um grupo alquilenos pode ser efetuada em um solvente na presença de uma base. Exemplos do solvente incluem qualquer solvente inerte que não inter-

rompe a reação, tal como um éter incluindo tetraidrofurano, dioxano e 1,2-dimetoxietano, uma amida incluindo N,N-dimetilaformamida, N,N-dimetilacetamida e 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, dimetilasulfóxido, piridina, 2,6-lutidina, e similares, uma mistura destes, ou uma combinação de água e tal solvente. Entre estes, exemplos do solvente preferível incluem N,N-dimetilaformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, dimetilasulfóxido, e similares. A base pode ser um hidreto de metal alcalino, tal como hidreto de sódio, e similares, um alcóxido de metal alcalino, tais como terc-butóxido de potássio, metóxido de sódio, e similares, uma amida de lítio, uma alquila lítio, um haleto de alquilmagnésio, um carbonato de metal alcalino, tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cé-
 5 sio, e similares, um hidróxido de metal alcalino, tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, e similares, uma trialkilamina, tais como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, e similares, e uma amina
 10 cíclica terciária, tais como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno, e similares. No processo de reação acima mencionado, o composto [4a] pode ser usado em uma quantidade de 1 a 5 mols, preferivelmente 1 a 2 mols por um mol do composto [3]. A base pode ser usada em uma quantidade de 1 a 5
 15 mols, preferivelmente 1 a 2 mols por um mol do composto [3]. A reação pode ser efetuada sob resfriamento a aquecimento, preferivelmente sob resfriamento com gelo a um ponto de ebulição da mistura de reação.

(c) A reação do composto [3] com composto de ácido arilborônico [4b] pode ser efetuada em um solvente na presença de um catalisador e
 25 uma base e na presença ou ausência de um aditivo. Exemplos de composto de ácido borônico [4b] incluem aqueles em que R' e R" são um átomo de hidrogênio, ou um grupo alquila, tais como um grupo metila, um grupo etila, um grupo propila, um grupo butila, e similares, ou ambos deles se combinam em seus terminais para formar um grupo alquilenos, tais como um grupo etileno, um grupo propileno, um grupo 1,1,2,2-tetrametilaetileno, e similares, e
 30 entre eles, um composto [4b] em que R' e R" são um átomo de hidrogênio (ou um composto boroxina correspondente da fórmula: $[\text{ArBO}]_3$) é preferível.

Exemplos do solvente incluem qualquer solvente inerte que não interrompe a reação, tal como um hidrocarboneto alifático halogenado (por exemplo, clorofórmio, diclorometano, dicloroetano, e similares), um éter (por exemplo, dietiléter, diisopropiléter, tetraidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, e similares), um éster (por exemplo, acetato de etila, e similares), uma amida (por exemplo, N,N-dimetilaformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, e similares), um álcool (por exemplo, metanol, e similares), dimetilsulfóxido, e similares, ou uma mistura compreendendo dois ou mais solventes acima mencionados, entre eles, diclorometano é preferível. O catalisador pode ser acetato de cobre(II), cloreto de cobre(I), e similares, e entre eles, acetato de cobre(II) é preferível. Exemplos da base incluem trietilamina, piridina, e similares. Os aditivos podem ser Peneiras Moleculares 4A, um agente de oxidação (por exemplo, N-óxido de piridina, 2,2,6,6-tetrametilapiperidina 1-oxila (TEMPO), N-óxido de 4-metilamorfolina), e similares. No processo de reação acima mencionado, o composto [4b] pode ser usado em uma quantidade de 1 a 5 mols, preferivelmente 1 a 2 mols por um mol o composto [3]. O catalisador pode ser usado em uma quantidade de 0,1 a 2 mols, preferivelmente 1 a 1,5 mols por um mol do composto [3]. A base pode ser usada em uma quantidade de 0,1 a 5 mols, preferivelmente 1 a 2 mols por um mol do composto [3]. O aditivo pode ser usado em uma quantidade de 0 a 1,5 mols por um mol do composto [3]. A reação pode ser efetuada à temperatura ambiente a uma temperatura sob aquecimento, preferivelmente à temperatura ambiente.

Etapa A1-3:

A redução de grupo nitro no composto [5] pode ser efetuada em um solvente na presença de um agente de redução. Exemplos do solvente incluem qualquer solvente inerte que não interrompe a reação, tal como água, um álcool incluindo metanol, etanol, e propanol, um éter incluindo acetato de etila, uma amida incluindo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida e 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, uma nitrila incluindo acetonitrila, um éter incluindo tetraidrofurano, dioxano e 1,2-dimetóxi-etano, uma mistura destes, ou uma combinação de água e tal solvente. Entre eles, ace-

tato de etila, etanol, ou uma mistura de água e tal solvente, é preferível. O agente de redução pode ser um metal tais como estanho, ferro ou zinco, ou um sal de metal, tal como cloreto de estanho, e similares. As vezes, dependendo do tipo do agente de redução, um ácido mineral, tais como ácido clorídrico ou cloreto de amônia, pode ser adicionado ao sistema de reação. No processo de reação acima mencionado, o agente de redução pode ser usado em uma quantidade de 1 a 5 mols, preferivelmente 1 a 2 mols por um mol do composto [5]. A reação pode ser efetuada sob resfriamento a aquecimento, preferivelmente à temperatura ambiente a um ponto de ebulição da mistura de reação.

Por outro lado, a redução do composto [5] pode ser efetuada por hidrogenação do mesmo em um solvente na presença de um catalisador de metal. Exemplos do solvente incluem qualquer solvente inerte que não interrompe a reação, tal como um álcool, um éter, um hidrocarboneto alifático halogenado, uma amida, ou um éster, acima mencionados, ou um ácido orgânico, tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico ou ácido trifluoracético, ou uma mistura destes. O catalisador de metal pode ser paládio carbono, Níquel de Raney, Cobalto de Raney, óxido de paládio, e similares. As vezes, dependendo do tipo do agente de redução, um ácido mineral, tal como ácido clorídrico, pode ser adicionado ao sistema de reação. A reação pode ser efetuada sob resfriamento a aquecimento, preferivelmente a 10 a um ponto de ebulição da mistura de reação.

Etapa A1-4:

Um esquema de reação acima de grupo nitro no composto [3] pode ser efetuado na mesma maneira conforme descrita na Etapa A1-3.

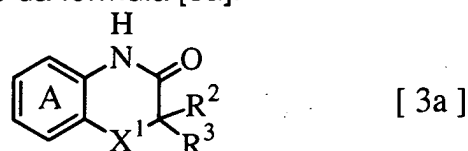
Etapa A1-5:

A reação do composto [6] com o composto [4a], ou o composto [4b], pode ser efetuada na mesma maneira conforme a Etapa A1-2 descrita, respectivamente.

As vezes, o composto [3] pode ser também preparado por tratamento de um composto da fórmula [1a]:

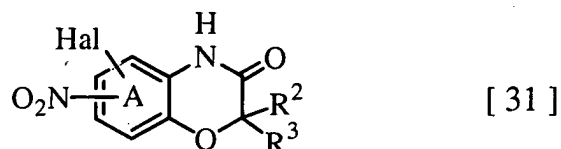


no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima, e um composto [2] na mesma maneira conforme descrita na Etapa de reação A1-1 para dar um composto da fórmula [3a]:



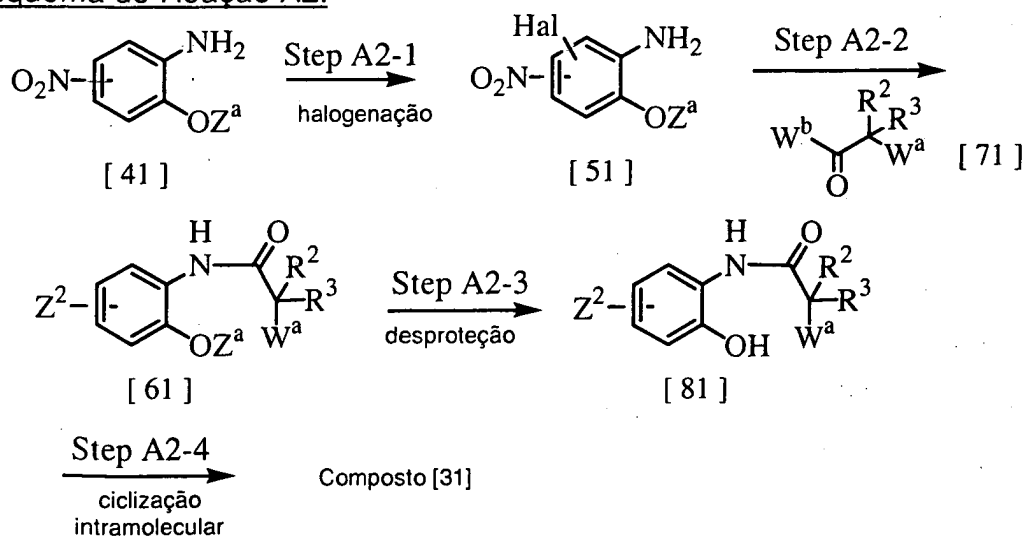
- no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima, e, em seguida, tratando referido produto [3a] em um solvente (por exemplo, ácido acético) com ácido nítrico.

Além disso, entre o composto [3], um composto da seguinte fórmula [31]:



- no qual Hal é um átomo de halogênio, e o outros símbolos são os mesmos conforme definidos acima, pode ser também preparado em uma maneira conforme ilustrada no seguinte esquema de reação A2.

Esquema de Reação A2:



- No esquema de reação acima, OZ^a é um grupo hidroxila protegido, W^a e W^b são um átomo de halogênio e os símbolos são os mesmos conforme definidos acima.

Etapa A2-1

A halogenação do composto [41] pode ser efetuada em um solvente na presença de um agente de halogenação. Exemplos do solvente incluem qualquer solvente inerte que não interrompe a reação, tal como um hidrocarboneto alifático incluindo clorofórmio, uma amida incluindo N,N-dimetilaformamida, e similares. O agente de halogenação pode ser N-bromossuccinimida, N-clorossuccinimida, bromo, e similares. Na presente reação, o agente de halogenação pode ser usado em uma quantidade de 1 a 1,5 mols, preferivelmente 1 a 1,1 mols por um mol do composto [41]. A reação pode ser efetuada a 0°C a 30°C, preferivelmente a 0 a 5°C.

Etapa A2-2

A reação do composto [51] e o composto [71] pode ser efetuada em um solvente na presença de uma base. Exemplos do solvente incluem qualquer solvente inerte que não interrompe a reação, tal como um hidrocarboneto alifático incluindo clorofórmio, um éter incluindo tetraidrofurano, e similares. A base pode ser uma amina incluindo piridina, uma amina terciária incluindo trietilamina, e similares. Na presente reação, o composto [71] pode ser usado em uma quantidade de 1 a 5 mols, preferivelmente 1 a 2 mols por um mol do composto [51]. A base pode ser usada em uma quantidade de 2 a 3 mols por um mol do composto [51], preferivelmente eqüimolar do composto [71]. A reação pode ser efetuada a 0 a 30°C, preferivelmente a 15 a 25°C.

Etapa A2-3

A remoção do grupo de proteção Z^a a partir do composto [61] pode ser efetuada em uma maneira convencional. Por exemplo, no caso que o grupo de proteção Z^a é um grupo alcóxi alquila, tal como um grupo metoximetila, e similares, referido grupo de proteção pode ser removido pelo tratamento do composto [61] com um ácido (por exemplo, ácido clorídrico, ácido trifluoracético) em um solvente (por exemplo, diclorometano, água, tetraidrofurano, dioxano).

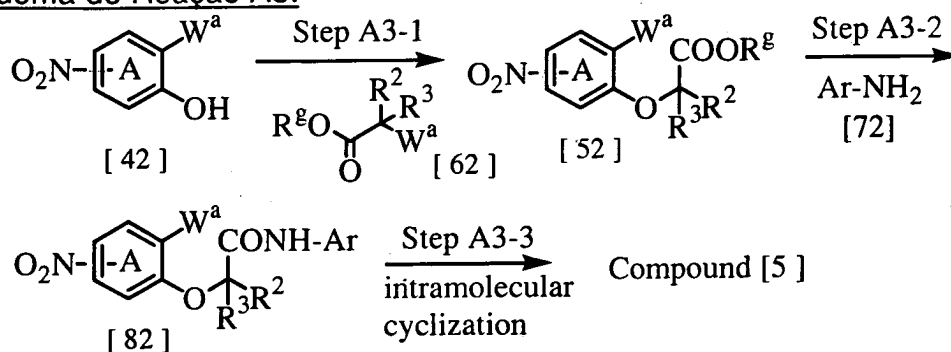
Etapa A2-4

A ciclização intramolecular do composto [81] pode ser efetuada em um solvente na presença de uma base. Exemplos do solvente incluem

qualquer solvente inerte que não interrompe a reação, tal como uma amida incluindo N,N-dimetilaformamida, uma cetona incluindo acetona, e similares. A base pode ser um carbonato de metal alcalino incluindo carbonato de potássio, hidreto de sódio, e similares. Na presente reação, a base pode ser usada em uma quantidade de 1 a 3 mols, preferivelmente 2 a 3 mols por um mol do composto [81]. A reação pode ser efetuada a 30°C a 60°C, preferivelmente a 50°C a 60°C.

Às vezes, o composto intermediário [5] pode ser preparado em uma maneira conforme ilustrada no seguinte esquema de reação A3.

10 Esquema de Reação A3:



No esquema de reação acima, R^g é um grupo alquila, e os outros símbolos são os mesmos conforme definidos acima.

Etapa A3-1:

A reação do composto [42] com o composto [62] pode ser efetuada em um solvente na presença de uma base. Exemplos do solvente incluem qualquer solvente inerte que não interrompe a reação, tal como uma amida incluindo N,N-dimetilaformamida, uma cetona, incluindo acetona, uma nitrila incluindo acetonitrila, e similares. A base pode ser um carbonato de metal alcalino, incluindo carbonato de potássio, carbonato de cézio, hidreto de sódio, e similares. Na presente reação, o composto [62] pode ser usado em uma quantidade de 1 a 4 mols, preferivelmente 1 a 1,2 mols por um mol do composto [42]. A base pode ser usada em uma quantidade de 1 a 2 mols, preferivelmente 1 a 1,3 mols por um mol do composto [42]. A reação pode ser efetuada à temperatura ambiente a 60°C, preferivelmente à temperatura ambiente.

Etapa A3-2:

A reação do composto [52] com o composto [72] pode ser efetuada em um solvente na presença de um agente de ativação para amidação. Exemplos do solvente incluem qualquer solvente inerte que não interrompe a reação, tais como diclorometano, clorofórmio, e similares. O agente de ativação para amidação pode ser um trialkilalumínio, tal como trimetilalumínio, e similares. Na presente reação, o composto [72] pode ser usado em uma quantidade de 1 a 6 mols, preferivelmente 1 a 4 mols por um mol do composto [52]. O agente de ativação para amidação pode ser usado em uma quantidade de 1 a 6 mols, preferivelmente 1 a 4 mols por um mol do composto [52]. A reação pode ser efetuada à temperatura ambiente a 70°C, preferivelmente à temperatura ambiente a 40°C.

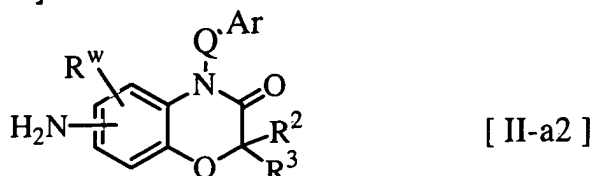
Às vezes, o composto [82] pode ser preparado por sujeição do composto [52] a uma hidrólise convencional para dar um composto de ácido carboxílico correspondente, e, em seguida, reação do referido composto de ácido carboxílico ou um derivado reativo deste (por exemplo, um ácido haleto correspondente) com o composto [72] em um solvente (por exemplo, tetraidrofurano) na presença de uma base (por exemplo, n-butil lítio, lítio bis(trimetilasilil)amida, piridina).

Etapa A3-3:

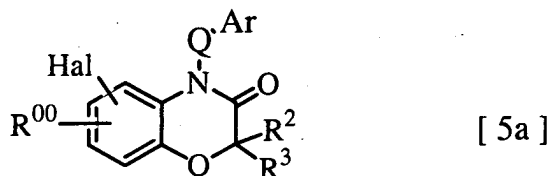
A ciclização intramolecular do composto [82] pode ser efetuada em um solvente na presença ou ausência de sal de cobre e na presença de uma base. Exemplos do solvente incluem qualquer solvente inerte que não interrompe a reação, tal como amina incluindo piridina, uma amida incluindo N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, e similares. O sal de cobre pode ser iodeto de cobre(I), brometo de cobre(I), cloreto de cobre(I), e similares. A base pode ser um fosfato de metal alcalino, tal como fosfato de potássio, um carbonato de metal alcalino, tais como carbonato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de cério, e similares, hidreto de sódio, terc-butoxido de potássio, e similares. Na presente reação, o sal de cobre pode ser usado em uma quantidade de 0 a 10 mols, preferivelmente 0 a 4 mols por um mol do composto [82]. A base pode ser usada em uma quantidade de 1 a 3 mols,

preferivelmente 1 a 1,5 mols por um mol do composto [82]. A reação pode ser efetuada à temperatura ambiente a 150°C, preferivelmente a um ponto de ebulição da mistura de reação.

- 5 Entre os compostos intermediários [II-a], um composto da seguinte fórmula [II-a2]:



no qual R^w é um grupo alquenila opcionalmente substituído por um grupo alcóxi ou um grupo alcanoíla e os outros símbolos são os mesmos conforme definidos acima, pode ser preparado pela reação do composto da seguinte fórmula [5a]:

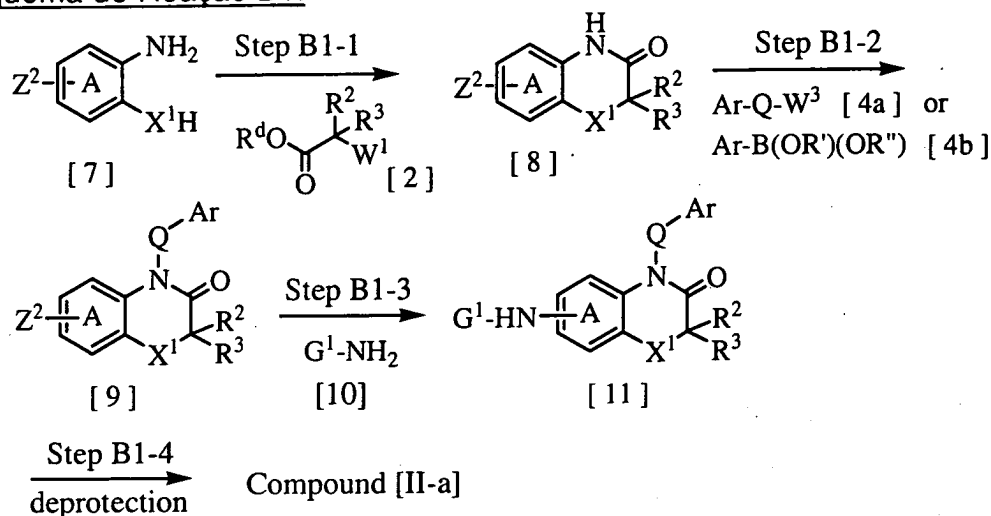


- 10 no qual R⁰⁰ é um grupo amino ou um grupo nitro, e os outros símbolos são os mesmos conforme definidos acima, com um composto trialquiltin da seguinte fórmula [x]:



- no qual R^{WA} é um grupo alquenila opcionalmente substituído por um grupo alcóxi, e R é um grupo alquila em um solvente (por exemplo, dioxano, tolueno) na presença de um catalisador (por exemplo, um catalisador de paládio, tais como diclorobis(trifenilafosfina)paládio(II), tetrakis(trifenilafosfina)paládio(0)), seguido pelo tratamento do referido produto com um agente de redução no caso que R⁰⁰ do produto é um grupo nitro, e se requerido, hidrolização do produto na presença de um ácido (por exemplo, ácido clorídrico).
- 20

Além disso, o composto [II-a] pode ser também preparado de acordo com a maneira conforme descrita no seguinte esquema de reação B1.

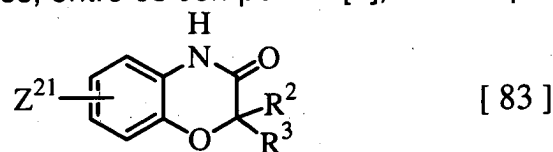
Esquema de Reação B1:

No esquema de reação acima, Z^2 é um grupo de remoção, G^1 é um grupo de proteção amino, e os outros símbolos são os mesmos conforme definidos acima.

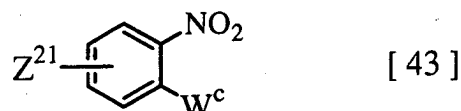
5 Etapa B1-1:

Exemplos do grupo de remoção (Z^2) no composto [7] incluem um átomo de halogênio, tal como átomo de cloro, átomo de iodo, átomo de bromo, e similares, grupo trifluorometanossulfonilóxi, grupo p-toluenossulfonilóxi e grupo p-toluenossulfonilóxi. A presente Etapa de reação pode ser efetuada na mesma maneira conforme descrita na Etapa A1-1 acima mencionada.

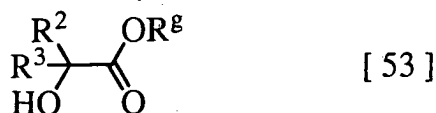
Às vezes, entre os compostos [8], um composto da fórmula [83]:



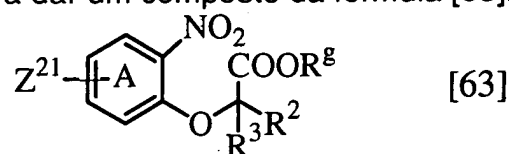
no qual Z^{21} é um átomo de halogênio, e os outros símbolos são os mesmos conforme definidos acima, pode ser preparado pela reação de um composto da fórmula [43]:



15 no qual W^c é um átomo de halogênio, e o outro símbolo é o mesmo conforme definido acima, com um composto da fórmula [53]:



no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima em um solvente (por exemplo, tetraidrofurano) na presença de uma base (por exemplo, hidreto de sódio) para dar um composto da fórmula [63]:



- 5 no qual e os símbolos são os mesmos conforme definidos acima e, em seguida, submetendo referido produto [63] para ciclização intramolecular em um solvente (por exemplo, acetato de etil) na presença de um agente de redução (por exemplo, cloreto de estanho (II)).

Etapa B1-2:

- 10 A presente Etapa de reação pode ser efetuada na mesma maneira conforme descrito na Etapa A1-2 acima mencionada.

Etapa B1-3:

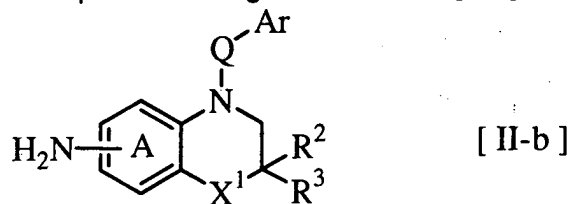
- Exemplos do grupo de proteção amino (G¹) no composto [10] incluem um grupo aralquilocarbonila, tal como um grupo benziloxycarbonila, um grupo alcóxicarbonila, tal como grupo terc-butoxicarbonila, e similares. A
- 15 reação do composto [9] com o composto [10] pode ser efetuada em um solvente na presença de uma base e um catalisador de metal de transição. Exemplos do solvente incluem qualquer solvente inerte que não interrompe a reação, tal como um álcool, um hidrocarboneto aromático ou dioxano, e entre eles, terc-butanol, tolueno, xileno ou dioxano é preferível. Exemplos da
- 20 base incluem aquelas acima mencionadas, tais como um carbonato de metal alcalino, um fosfato de metal alcalino, e um fenóxido de metal alcalino, e, entre eles, carbonato de potássio, carbonato de cézio, fosfato de potássio ou fenóxido de sódio, e similares é preferível. O catalisador de metal de transição pode ser aquele acima mencionado, tal como um catalisador de paládio
- 25 e, entre eles, acetato de paládio, tri(dibenzilaideneacetona)dipaládio, diclorobis(trifenilafosfina)paládio, e similares, é preferível. As vezes, se necessário, um ligante tal como um composto de fosfina (por exemplo, trifenilafosfina, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trispropil-1,1'-bifenila, tri-terc-butilfosfina, e similares) e um agente de ativação tal como um ácido arilaborônico (por e-

xemplo, ácido fenilaborônico, e similares) pode ser usado na presente reação. No processo de reação acima, o composto [10] pode ser usado em uma quantidade de 1 a 10 mols, preferivelmente 1 a 3 mols por um mol do composto [9]. A base pode ser usada em uma quantidade de 1 a 10 mols, preferivelmente 1 a 3 mols por um mol do composto [9]. O catalisador de metal de transição (ou o ligante) pode ser usado em uma quantidade de 0,01 a 0,5 mol, preferivelmente 0,01 a 0,2 mol por um mol do composto [9]. O agente de ativação pode ser usado em uma quantidade de 0,005 a 0,3 mol por um mol, preferivelmente 0,005 a 0,05 mol por um mol do composto [9]. A reação pode ser efetuada a 60°C a 150°C, preferivelmente a 80°C a 120°C.

Etapa B1-4:

A presente Etapa de reação pode ser efetuada dependendo dos tipos do grupo de proteção (G^1) por, por exemplo, tratamento com um ácido ou uma base. Instantaneamente, quando G^1 é grupo terc-butoxicarbonila, a remoção de referido grupo de proteção pode ser efetuada por tratamento do composto [11] com um ácido (por exemplo, ácido clorídrico, ácido trifluoroacético) em um solvente. Exemplos do solvente incluem qualquer solvente inerte que não interrompe a reação acima mencionada, tal como um álcool, um hidrocarboneto alifático halogenado, um éster, um éter ou um ácido orgânico, ou uma mistura destes. A reação pode ser efetuada sob resfriamento a aquecimento, preferivelmente sob resfriamento com gelo à temperatura ambiente.

Entre os compostos intermediários [II-A], um composto em que X é átomo de oxigênio, ou átomo de enxofre, e Y é um grupo da fórmula: $-\text{CH}_2-$, a saber, um composto da seguinte fórmula [II-b]:

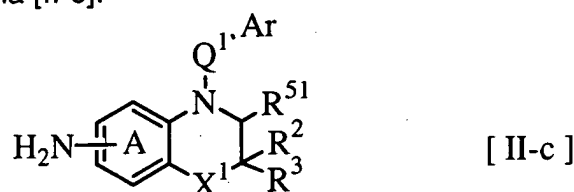


no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima, pode ser preparado por, por exemplo, (i) submetimento do composto [II-a] a reação de redução de grupo 3-carbonil, ou (ii) submetimento do composto [5] à reação de redução de grupo 3-carbonila, seguido por tratamento do produto na mes-

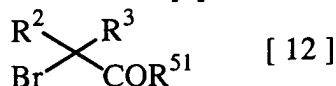
ma maneira conforme descrita na Etapa A1-3 para reduzir o grupo nitro no Anel A.

A redução do grupo 3-carbonila no composto [II-a] ou o composto [5] pode ser efetuada em um solvente na presença de um agente de redução. Exemplos do solvente incluem qualquer solvente inerte que não interrompe a reação acima mencionada, tal como um éter. O agente de redução pode ser complexo de borano-dimetilsulfeto, diborano, complexo de borano-tetraidrofurano, complexo de borano-1,4-oxatiano, complexo de borano-dimetilanilina, complexo de borano-4-metilamorfolina, hidreto de lítio alumínio, e similares. O agente de redução pode ser usado em uma quantidade de 0,5 a 5 mols, preferivelmente 1 a 3 mols por um mol do composto [II-a] ou o composto [5]. A reação pode ser efetuada sob resfriamento a aquecimento, preferivelmente a -10°C a um ponto de ebulição da mistura de reação.

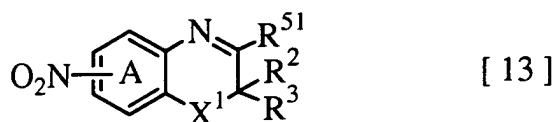
Entre os compostos intermediários [II-A], um composto no qual X é átomo de oxigênio, ou átomo de enxofre, e Y é um grupo da fórmula: $-\text{CH}(\text{R}^5)-$, R^5 é um grupo alquila, ou um grupo arila opcionalmente substituído, e Q é uma ligação simples, ou um grupo alquenileno, a saber, um composto da seguinte fórmula [II-c]:



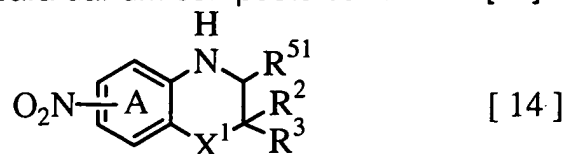
no qual R^{51} é um grupo alquila, ou um grupo arila opcionalmente substituído, Q^1 é uma ligação simples, ou um grupo alquenileno, e os outros símbolos são os mesmos conforme definidos acima, pode ser preparado, por exemplo, por (i) reação do composto acima [1] com um composto da fórmula [12]:



no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima, sob a mesma condição conforme descrito na Etapa A1-1 acima para dar um composto da fórmula [13]:



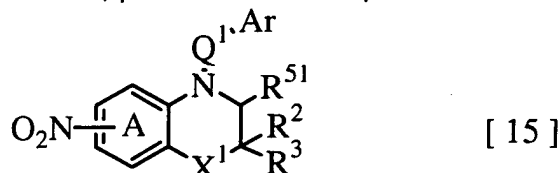
no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima, (ii) redução do composto [13] para dar um composto da fórmula [14]:



no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima, (iii) reação do composto [14] com um composto da fórmula [4aa]:



no qual Z^a é um átomo de halogênio, e os outros símbolos são os mesmos conforme definidos acima, para dar um composto da fórmula [15]:



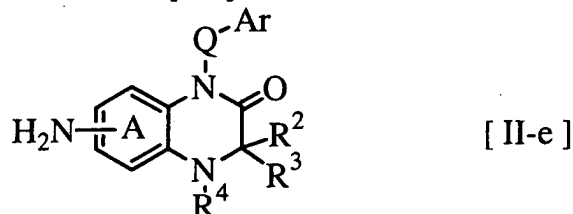
no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima, e (iv) tratamento do composto [15] na mesma maneira conforme descrito na Etapa A1-

10 3 acima.

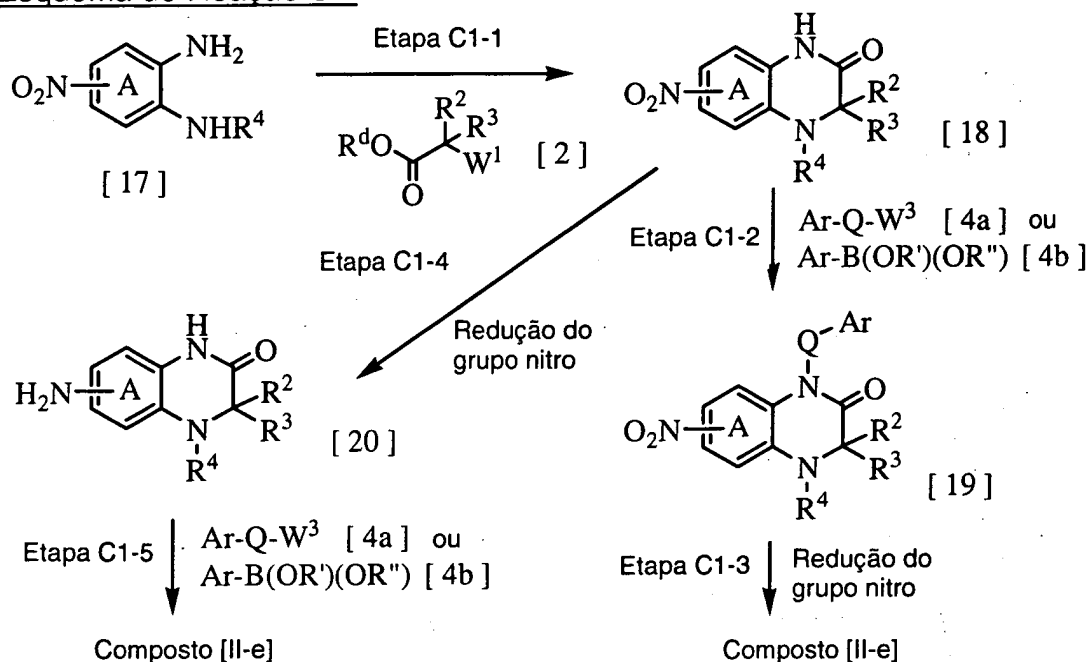
O esquema de reação acima do composto imina cíclico [13] pode ser efetuado em um solvente na presença de um agente de redução. Exemplos do solvente incluem qualquer solvente inerte que não interrompe a reação acima mencionada, tal como um hidrocarboneto alifático halogenado, um éter, em éster, uma amida, um álcool, água, ou uma mistura destes. Entre eles, diclorometano, dicloroetano, tetraidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol ou propanol é preferível. O agente de redução pode ser um hidreto de metal, tal como borohidreto de sódio, triacetoxiborohidreto de sódio, cianoborohidreto de sódio, e similares. O agente de redução pode ser usado em uma quantidade de 0,5 a 5 mols, preferivelmente 0,5 a 1 mol por um mol do composto [13]. A reação pode ser efetuada sob resfriamento a aquecimento, preferivelmente sob resfriamento com gelo à temperatura ambiente. Além disso, o composto [14] pode ser também preparado pelo submetimento do composto [13] a hidrogenação catalítica na presença de um catalisador de metal de transição. Tal catalisador de metal de transição pode ser paládio-carbono, platina-carbono, óxido de platina, Níquel de Raney, e similares.

A reação do composto [14] com o composto [4aa] pode ser efetuada em um solvente na presença de uma base e um catalisador de metal de transição. Exemplos do solvente incluem qualquer solvente inerte que não interrompe a reação acima mencionada, tal como um hidrocarboneto aromático, um álcool, um éter, uma amida, dimetilasulfóxido, ou uma mistura destes. Entre eles, tolueno ou terc-butanol é preferível. A base pode ser aquela mencionada, tal como um carbonato de metal alcalino, um fosfato de metal alcalino, um alcóxido de metal alcalino, e similares. Entre eles, carbonato de cério é preferível. O catalisador de metal de transição pode ser acetato de paládio, tris(dibenzilaidenoacetona)dipaládio, diclorobis(trifenilfosfina)paládio, e similares. Se requerido, um ligante, tal como um composto de fosfina (por exemplo, trifenilfosfina, 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenila, e similares), pode ser adicionado ao sistema de reação. No processo de reação acima mencionado, o composto [4aa] pode ser usado em uma quantidade de 1 a 2 mols, preferivelmente 1 a 1,5 mols por um mol do composto [14]. A base pode ser usada em uma quantidade de 1 a 2 mols, preferivelmente 1 a 1,5 mols por um mol do composto [14]. O catalisador de metal de transição ou o ligante podem ser usados em uma quantidade de 0,001 a 0,1 mol, preferivelmente 0,005 a 0,01 mol por um mol do composto [14]. A reação pode ser efetuada à temperatura ambiente a sob aquecimento, preferivelmente sob aquecimento.

Entre os compostos intermediários [II-A], um composto em que X é um grupo da fórmula: $-N(R^4)-$, e Y é um grupo da fórmula: $-C(=O)-$, a saber, um composto da fórmula [II-e]:



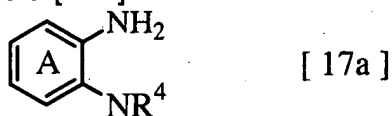
no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima, pode ser preparado de acordo com a maneira descrita no seguinte esquema de reação C.

Esquema de Reação C1:

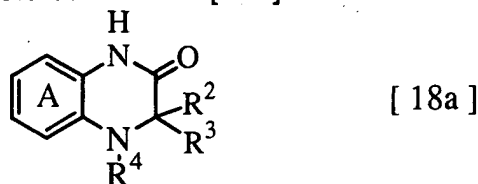
No esquema de reação acima, os símbolos são os mesmos conforme definidos acima.

Etapa C1-1:

- 5 A reação do composto [17] com o composto [2] pode ser efetuada na mesma maneira conforme descrita na Etapa A1-1 acima mencionada. Por outro lado, o composto [18] pode ser também preparado por tratamento de um composto da fórmula [17a]:



- no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima, e o composto [2] na mesma maneira conforme descrita na Etapa de reação A1-1 acima para obter um composto da fórmula [18a]:



no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima, e, em seguida, tratamento do composto [18a] com ácido nítrico em um solvente (por exemplo, ácido sulfúrico concentrado).

Etapa C1-2:

A reação do composto [18] com o composto [4a] ou o composto [4b] pode ser efetuada na mesma maneira conforme descrita na Etapa A1-2 acima mencionada.

5 Etapa C1-3:

O esquema de reação acima do composto [19] pode ser efetuada na mesma maneira conforme descrita na Etapa A1-3 acima mencionada.

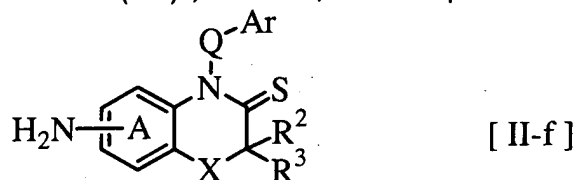
Etapa C1-4:

10 O esquema de reação acima do composto [18] pode ser efetuada na mesma maneira conforme descrita na Etapa A1-3 acima mencionada.

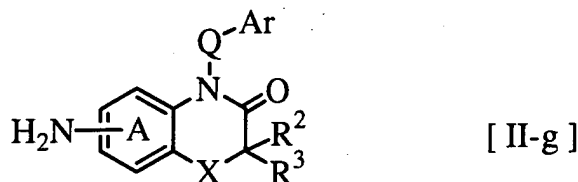
Etapa C1-5:

A reação do composto [20] com o composto [4a] ou o composto [4b] pode ser efetuada na mesma maneira conforme descrita na Etapa A1-2 acima mencionada.

15 Entre os compostos intermediários [II-A], um composto em que Y é um grupo da fórmula: -C(=S)-, a saber, um composto da fórmula [II-f]:

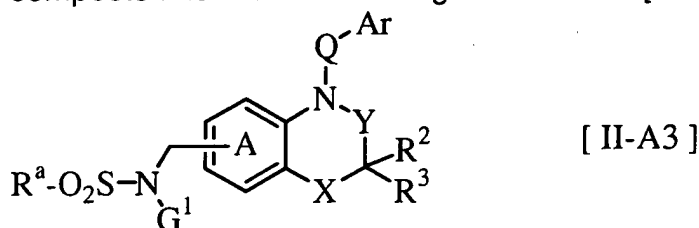


no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima, pode ser preparado por, por exemplo, reação de um composto da seguinte fórmula [II-g]:



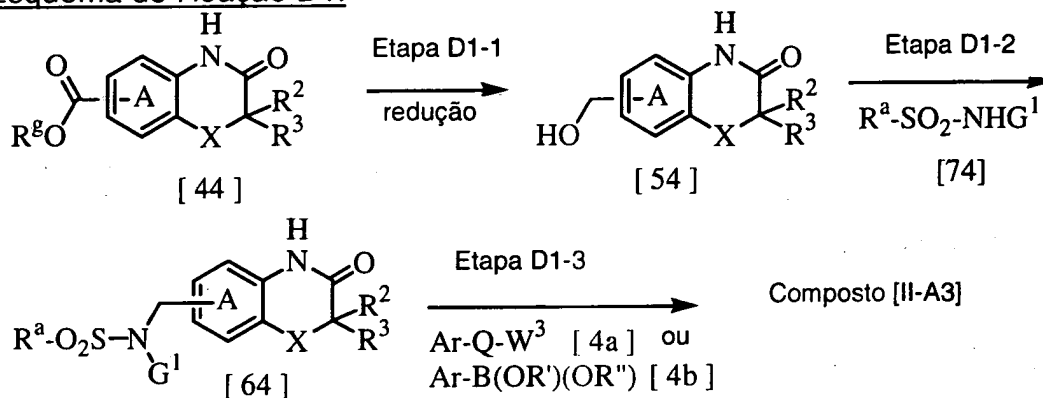
20 no qual símbolos são os mesmos conforme definidos acima, com um agente de tionação na mesma maneira conforme descrita no Método C.

O composto intermediário da seguinte fórmula [II-A3]:



no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima, pode ser preparado em uma maneira conforme descrita no seguinte esquema de reação D1.

Esquema de Reação D1:



- 5 No esquema de reação acima, os símbolos são os mesmos conforme definidos acima.

Etapa D1-1:

- O esquema de reação acima do composto [44] pode ser efetuado em um solvente na presença de um agente de redução. Exemplos do solvente incluem qualquer solvente inerte que não interrompe a reação acima mencionada, tal como um éter incluindo tetraidrofurano, e similares. O agente de redução pode ser hidreto de diisobutilalumínio, e similares. O agente de redução pode ser usado em uma quantidade de 2 a 7 mols, preferivelmente 4 a 5 mols por um mol do composto [44]. A reação pode ser efetuada a $-78^\circ C$ a $0^\circ C$, preferivelmente a -78 a $-50^\circ C$.

Etapa D1-2:

- A reação do composto [54] com o composto [74] pode ser efetuada em um solvente na presença de um reagente de ativação. Exemplos do solvente incluem qualquer solvente inerte que não interrompe a reação acima mencionada, tal como um hidrocarboneto aromático incluindo tolueno, um éter, incluindo tetraidrofurano, e similares. O reagente de ativação pode ser cianometileno tri-n-butilfosfanato, cianometileno trimetilafosfolano, e similares. Na presente reação, o composto [74] pode ser usado em uma quantidade de 1 a 5 mols, preferivelmente 1,5 a 2 mols por um mol do composto [54]. O reagente de ativação pode ser usado em uma quantidade de 1 a 5

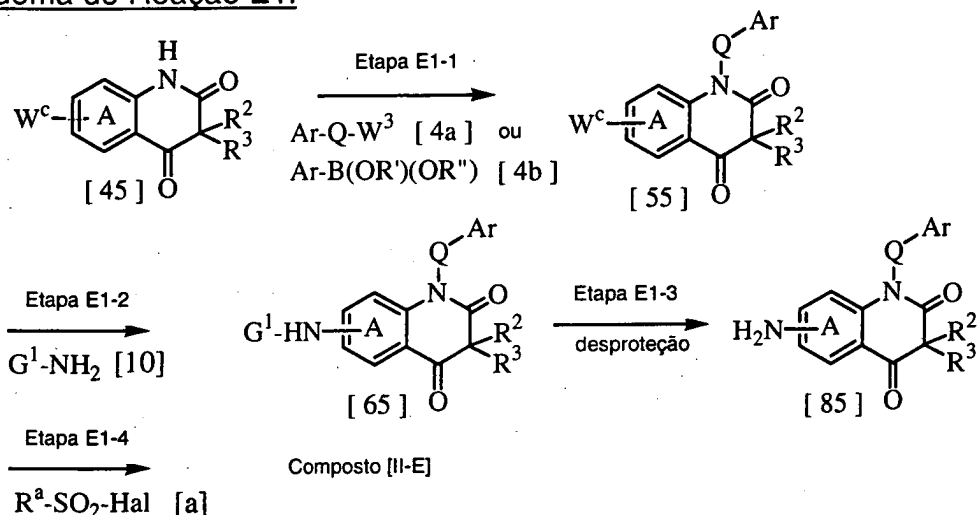
mols, preferivelmente 1,5 a 2 mols por um mol do composto [54]. A reação pode ser efetuada à temperatura ambiente a 100°C, preferivelmente a 50 a 80°C.

Etapa D1-3:

- 5 A reação do composto [64] com o composto [4a] ou o composto [4b] pode ser conduzida na mesma maneira conforme descrita na Etapa A1-2 acima.

10 O composto intermediário [II-E] da presente invenção pode ser preparado em uma maneira conforme descrita no seguinte esquema de reação E1.

Esquema de Reação E1:



No esquema de reação acima, os símbolos são os mesmos conforme definidos acima.

Etapa E1-1:

- 15 A reação do composto [45] com o composto [4a] ou o composto [4b] pode ser conduzida na mesma maneira conforme descrita na Etapa A1-2 acima.

Etapa E1-2:

- 20 A reação do composto [55] com o composto [10] pode ser conduzida na mesma maneira conforme descrita na Etapa B1-3 acima.

Etapa E1-3:

A remoção do grupo de proteção do composto [65] pode ser conduzida na mesma maneira conforme descrita na Etapa B1-4 acima.

Etapa E1-4:

A reação do composto [85] com o composto [a] pode ser conduzida na mesma maneira conforme descrita no Método A acima.

O composto intermediário [II-B] na presente invenção pode ser preparado por, por exemplo, (i) tratamento do composto [II-A] acima com um agente de diazotização (por exemplo, um sal de nitrito, tais como nitrito de sódio, nitrito de potássio) em uma solução de haleto de hidrogênio (por exemplo, ácido clorídrico) para obter um sal de diazônio correspondente, e, em seguida, (ii) reação (sulfonilação) de referido sal de diazônio com dióxido de enxofre ou um sal de sulfito de hidrogênio (por exemplo, sulfito de sódio hidrogênio, sulfito de potássio hidrogênio) em um solvente na presença de cobre ou seu sal (por exemplo, cloreto de cobre(II), sulfato de cobre).

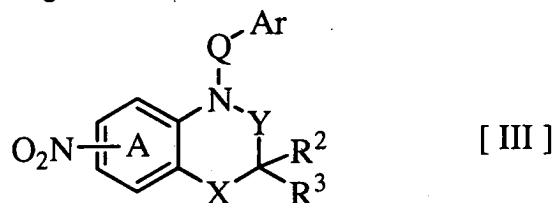
Exemplos do solvente usado na diazotização acima (i) incluem qualquer solvente inerte que não interrompe a reação, tais como, ácido acético, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ou uma mistura de água e tal solvente. O agente de diazotização pode ser usado em uma quantidade de 1 a 5 mols, preferivelmente 1 a 2 mols por um mol do composto [II-A]. A reação pode ser efetuada sob resfriamento a sob aquecimento, preferivelmente sob -10°C à temperatura ambiente.

Exemplos do solvente usado na sulfonilação acima (ii) incluem qualquer solvente inerte que não interrompe a reação, tais como ácido acético, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ou uma mistura de água e tal solvente. O cobre ou um sal deste pode ser usado em uma quantidade de 0,1 a 5 mols, preferivelmente 0,1 a 2 mols por um mol do produto na diazotização. O dióxido de enxofre ou um sal de sulfito de hidrogênio pode ser usado em uma quantidade de 1 a 20 mols, preferivelmente 1 a 5 mols por um mol do produto na diazotização. A reação pode ser efetuada sob resfriamento a sob aquecimento, preferivelmente sob -10°C à temperatura ambiente.

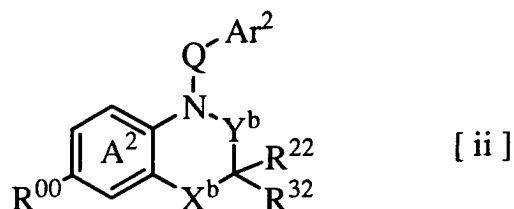
Cada um dos materiais de partida ou compostos intermediários incluindo o composto [a] e similares nas reações acima (reações descritas nos Métodos A a D, Métodos A e Esquema de Reação A1 a E1) é um composto conhecido ou um composto que pode ser preparado de um material

conhecido usando-se procedimento sintético convencional na química orgânica.

Entre os compostos acima mencionados [II-A] ou seus compostos precursores da seguinte fórmula [III]:



- 5 no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima, um composto da fórmula [ii]:



- no qual o Anel A² é um anel benzeno opcionalmente substituído por, diferentes de R⁰⁰, um a dois grupo(s) selecionado(s) de um átomo de halogênio, e um grupo alquilóxi, R⁰⁰ é um grupo nitro ou um grupo amino, um de R²² e R³² é um átomo de hidrogênio, ou um grupo alquila e o outro é um grupo alquila, um grupo fenila, ou um grupo halogenofenila, X^b é um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre, Y^b é um grupo da fórmula: -C(=O)- ou -CH(R⁵²)-, R⁵² é um átomo de hidrogênio, ou um grupo fenila, Ar² é um grupo fenila opcionalmente substituído por um a três grupo(s) selecionado(s) de um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila, um grupo trialogeno alquila, e um grupo alquilenodióxi opcionalmente substituído por um a dois átomo de halogênio(s) e os outros símbolos são os mesmos conforme definidos acima é útil como um intermediário sintético, e também mostra uma alta afinidade a receptores esteróides nucleares, tais como receptor de mineralocorticóide (MR), receptor de glicocorticóide (GR), receptor andrógeno (AR), e similares.
- 10
15
20

Por exemplo, em um ensaio de residência com uso de forma derivada de receptor de mineralocorticóide (MR) de rim de rato e ³H-aldosterona, 6-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil- 7-nitro-2H-1,4-benzoxizin-3(4H)-ona ou 4-(4-flúor-2,6-dimetilafenil)-6-iodo-2,2- dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxizin-3(4H)-ona, mostrou um valor K_i menor do que 10 μM em ligação

25

de ^3H -aldosterona a MR.

Por outro lado, em um ensaio de residência com o uso de forma derivada de receptores de glicocorticóide (GR) de fígado de rato e ^3H -dexametazona, cada um dos seguintes compostos, 4-(4-fluorofenil)-7-nitro-2-

5 fenil-2H-1,4-benzoxizin-3(4H)-ona,

4-benzil-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxizin-3(4H)-ona,

4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-3-fenil-2H-1,4-benzoxizin-3(4H)-ona,

4-(4-flúor-3-metilafenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxizin-3(4H)-ona,

10 2,2-dimetil-7-nitro-4-[(E)-2-fenilavinil]-2H-1,4-benzoxizin-3(4H)-ona,

4-benzil-2-(4-clorofenil)-7-nitro-2H-1,4-benzoxizin-3(4H)-ona,

7-amino-4-benzil-2-(4-clorofenil)-7-nitro-2H-1,4-benzoxizin-3(4H)-ona e

4-(3-trifluorometil-4-metilafenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxizin-3(4H)-ona, mostrou um valor K_i menor do que 10 μM em inibição de ^3H -dexametazona a GR.

Além disso, em um ensaio de residência com o uso de forma derivada de receptores andrógenos (AR) de próstata de rato e ^3H -metilatrienorona, 7-amino-4-(3,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxi-zin-3(4H)-ona, mostrou um valor K_i menor do que 10 μM na inibição de ^3H -metilatrienorona a AR. Cada ensaio de ligação foi conduzido em uma maneira similar conforme o procedimento descrito em The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1987;240:p.650 - 656.

A partir dos resultados do ensaio acima mencionado, o composto [ii], ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, pode ser útil como um ligante para os receptores (um modulador da atividade do receptor) e, portanto, útil como um agente para profilaxia ou tratamento de um ligante de doença associada ao receptor de esteróide.

Através de toda presente descrição e reivindicações, o "halogênio" significa flúor, cloro, bromo ou iodo, a "alquila" significa uma alquila de

cadeia reta ou ramificada tendo 1 a 6 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 4 átomos de carbono, o "alcóxi" significa um alcóxi de cadeia reta ou ramificada tendo 1 a 6 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 4 átomos de carbono, a "alcanoíla" significa uma alcanoíla de cadeia reta ou ramificada tendo 1 a 7 átomos de carbono, preferivelmente 2 a 5 átomos de carbono, a "alquenila" significa uma alquenila de cadeia reta ou ramificada tendo 2 a 12 átomos de carbono, preferivelmente 2 a 6 átomos de carbono, o "alquileno" significa um alquileno de cadeia reta ou ramificada tendo 1 a 6 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 4 átomos de carbono, o "alquenileno" significa um alquenileno de cadeia reta ou ramificada tendo 2 a 6 átomos de carbono, preferivelmente 2 a 4 átomos de carbono, o "alquilenodióxi" significa um alquilenodióxi de cadeia reta ou ramificada tendo 1 a 6 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 4 átomos de carbono, a "cicloalquila" significa uma cicloalquila tendo 3 a 10 átomos de carbono, preferivelmente 3 a 8 átomos de carbono, a "cicloalquenila" significa uma cicloalquenila tendo 3 a 8 átomos de carbono, preferivelmente 3 a 7 átomos de carbono, e a "aralquila" significa uma aralquila tendo 7 a 16 átomos de carbono (uma C₆₋₁₀ aril-C₁₋₆ alquil), preferivelmente 7 a 10 átomos de carbono (uma C₆ aril-C₁₋₄ alquil).

EXEMPLOS

O composto objeto da presente invenção obtido em cada um dos processos acima mencionados é exemplificado em maiores detalhes pelos seguintes Exemplos, mas não devem ser construídos para serem limitantes a estes.

Exemplo 1

A uma solução de 7-amino-2,2-dimetil-4-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (composto obtido no Exemplo de Referência 1(3), 50 mg) em clorofórmio (2 mL) foram adicionados gota a gota sucessivamente metanossulfonila cloreto (22 µL) e piridina (30 µL) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. À mistura de reação foi adicionada uma solução saturada de bicarbonato de sódio, e a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água, solução de HCl 10% e salmoura, seca sobre sulfato de

sódio, e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em NH-sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 1/1 → acetato de etil) para dar N-(2,2-dimetil-3-oxo-4-fenil- 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila)metanossulfonamida (55 mg) como um pó incolor.

5 EM(APCI) m/z: 347 [M+H]⁺

Exemplos 2 a 38

Os materiais correspondentes foram tratados na mesma maneira conforme descrito no Exemplo 1 para dar os compostos mostrados nas seguintes Tabelas 1 a 8.

10 Tabela 1

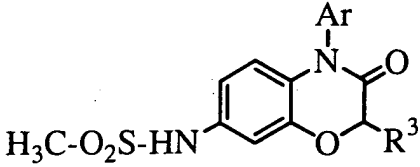
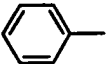
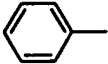
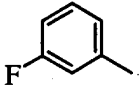
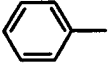
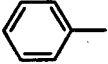
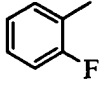
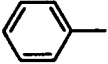
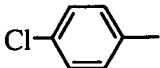
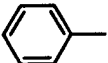
			
Ex. N ^{os}	Ar	R ³	Propriedades físico-químicas etc.
2			pó EM(APCI)m/z: 395 [M+H] ⁺
3			pó incolor EM(APCI)m/z: 413 [M+H] ⁺
4			pó incolor EM(APCI)m/z: 413 [M+H] ⁺
5			pó incolor EM(APCI)m/z: 413 [M+H] ⁺
6			pó incolor EM(APCI)m/z: 429/431 [M+H] ⁺
7		H	pó EM(APCI)m/z: 337 [M+H] ⁺
8		CH ₃	pó EM(APCI)m/z: 351 [M+H] ⁺

Tabela 2

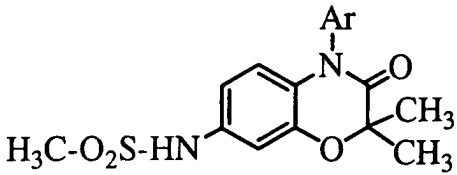
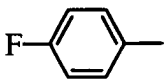
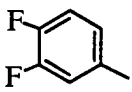
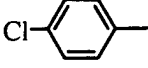
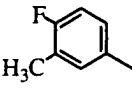
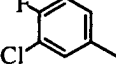
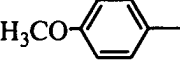
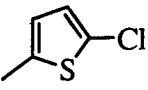
		
Ex. Nºs	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
9		pó rosa pálido EM(APCI)m/z: 365 [M+H] ⁺
10		pó amarelo pálido EM(ESI)m/z: 381 [M-H] ⁻
11		pó incolor EM(APCI)m/z: 381 [M+H] ⁺
12		pó púrpura EM(APCI)m/z: 379 [M+H] ⁺
13		sólido vermelho pálido EM(APCI)m/z: 399/401 [M+H] ⁺
14		sólido incolor EM(APCI)m/z: 377 [M+H] ⁺
15		pó incolor EM(APCI)m/z: 387/389 [M+H] ⁺

Tabela 3

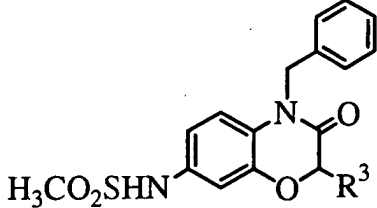
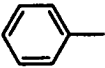
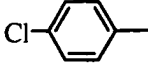
		
Ex. Nºs	R ³	Propriedades físico-químicas etc.
16		pó EM(APCI)m/z: 409 [M+H] ⁺
17		pó incolor EM(APCI)m/z: 443/445 [M+H] ⁺

Tabela 4

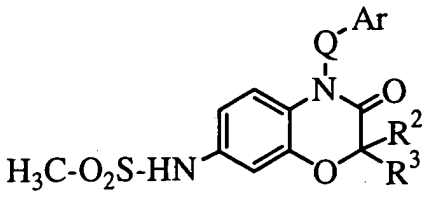
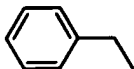
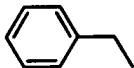
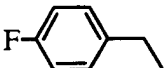
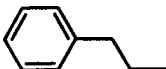
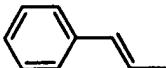
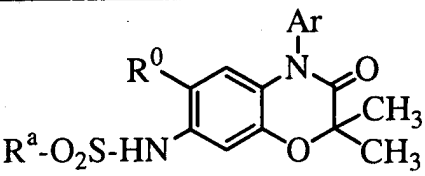
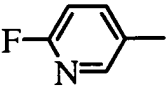
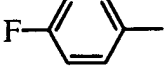
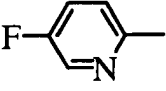
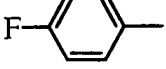
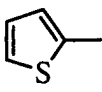
				
Ex. Nºs	Ar-Q-	R ²	R ³	Propriedades físico-químicas etc.
18		H	H	pó EM(APCI)m/z: 333 [M+H] ⁺
19		CH ₃	CH ₃	pó incolor EM(APCI)m/z: 361 [M+H] ⁺
20		CH ₃	CH ₃	pó incolor EM(APCI)m/z: 379 [M+H] ⁺
21		CH ₃	CH ₃	pó incolor EM(APCI)m/z: 375 [M+H] ⁺
22		CH ₃	CH ₃	pó incolor EM(APCI)m/z: 373 [M+H] ⁺

Tabela 5

				
Ex. Nºs	Ar	R ⁰	R ^a	Propriedades físico-químicas etc.
23		H	CH ₃	pó rosa pálido EM(APCI)m/z: 366 [M+H] ⁺
24		H	C ₂ H ₅	pó branco EM(APCI)m/z: 379 [M+H] ⁺
25		H	CH ₃	pó incolor EM(APCI)m/z: 366 [M+H] ⁺
26		H		pó branco EM(APCI)m/z: 433 [M+H] ⁺
27		H		pó branco EM(APCI)m/z: 391 [M+H] ⁺

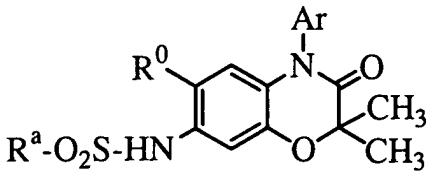
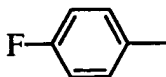
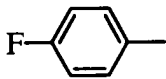
				
Ex. N ^o s	Ar	R ⁰	R ^a	Propriedades físico-químicas etc.
28		Cl	CH ₃	pó incolor EM(APCI)m/z: 399/401 [M+H] ⁺
29		H	(CH ₃) ₂ N-	pó branco EM(APCI)m/z: 394 [M+H] ⁺

Tabela 6

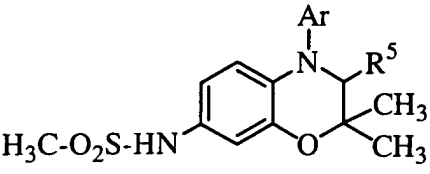
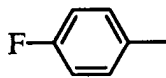
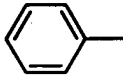
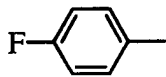
			
Ex. N ^o s	Ar	R ⁵	Propriedades físico-químicas etc.
30			pó EM(APCI)m/z: 427 [M+H] ⁺
31		H	pó EM(APCI)m/z: 351 [M+H] ⁺

Tabela 7

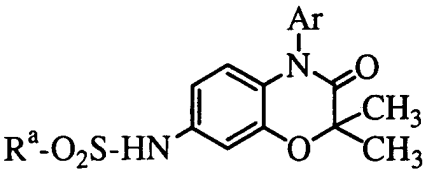
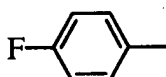
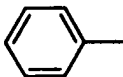
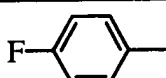
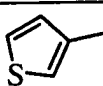
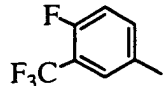
			
Ex. N ^o s	Ar	R ^a	Propriedades físico-químicas etc.
32			pó branco EM(APCI)m/z: 427 [M+H] ⁺
33		(CH ₃) ₂ CH-	pó branco EM(APCI)m/z: 393 [M+H] ⁺
34		CH ₃	pó incolor EM(APCI)m/z: 353 [M+H] ⁺
35		CH ₃	pó incolor EM(ESI)m/z: 431 [M-H] ⁻

Tabela 8

Ex. Nºs		X	Propriedades físico-químicas etc.
36		O	pó EM(APCI)m/z: 379 [M+H] ⁺
37		O	pó EM(APCI)m/z: 377 [M+H] ⁺
38		S	pó rosa pálido EM(APCI)m/z: 353 [M+H] ⁺

Exemplo 39

7-Amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (composto obtido no Exemplo de Referência 7(4), 113 mg) foi tratada da mesma maneira conforme descrito no Exemplo 1 para dar N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-ila]metanossulfonamida (98 mg) como cristais incolores.

EM(APCI) m/z: 366 [M+H]⁺

Exemplo 40

A uma solução de N-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida (composto obtido no Exemplo 14, 40 mg) em diclorometano (5 mL) foi adicionado gota a gota solução de boro tribrometo-diclorometano (a 1,0 M, 0,32 mL) sob resfriamento em banho de acetona gelada seca. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 5,5 horas, e a esta foi adicionada a uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A mistura foi extraída com clorofórmio, e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 4/1 → 3/7) pa-

ra dar N-[4-(4-hidroxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo- 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida (35 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 363 [M+H]⁺

Exemplo 41

5 (1) A uma solução de 7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,4- benzoxazin-3(4H)-ona (composto obtido no Exemplo de Referência 15, 50 mg) em ácido acético (465 µL)/ácido clorídrico concentrado (570 µL) foi adicionada uma solução de nitrito de sódio (13,3 mg) em água (115 µL) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 10 1,5 hora. À mistura de reação foi adicionada uma mistura de hidrogênio sulfito de sódio (182 mg), cloreto de cobre (II) (23.5 mg), ácido acético (225 µL), e ácido clorídrico concentrado (115 µL) na mesma temperatura, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. Após resfriamento com gelo, 15 a mistura de reação foi gradualmente derramada a água com ice (15 mL), e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada a vácuo para dar 4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-cloreto de sulfonila bruto.

(2) A uma suspensão do composto obtido na etapa (1) acima em clorofórmio (2 mL) foi adicionada uma solução aquosa de 40% de metilamina 20 (1 mL) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. À mistura de reação foi adicionado clorofórmio, lavada com água, seca sobre sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 9/1 → 1/1) para dar 4-(4-fluorofenil)-N,2,2- 25 trimetil- 3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-sulfonamida (31 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 365 [M+H]⁺

Exemplo 42

7-Amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzotiazin-3(4H)- 30 ona (composto obtido no Exemplo de Referência 28(3), 124 mg) foi tratada da mesma maneira conforme descrito no Exemplo 1 para dar N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-7-

ila]metanossulfonamida (149 mg) como um pó rosa.

EM(APCI) m/z: 381 [M+H]⁺

Exemplo 43

Uma mistura de acetato de paládio (1,3 mg), 2-
 5 díciclohexilfosfino-2',4',6'- triisopropil-1,1'-bifenila (7.2 mg), ácido fenilborôni-
 co (0,9 mg) e terc-butanol (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 20
 minutos sob atmosfera de argônio. À mistura de reação foram adicionados
 N-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H- 1,4-benzoxazin-
 7-ila]metanossulfonamida (composto obtido no Exemplo 13, 60 mg), carbo-
 10 nato de potássio (62 mg), terc-butila carbamato (35 mg) e terc-butanol (5
 mL), e a mistura foi refluxada por 3 horas. À mistura de reação foram adicio-
 nalmente adicionados acetato de paládio (1.3 mg), 2-díciclohexilfosfino-
 2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenila (7.2 mg), carbonato de potássio (62 mg) e
 carbamato de terc-butila (35 mg), e a mistura foi adicionalmente refluxada
 15 por 20 horas. Após resfriamento, a mistura de reação foi diluída com acetato
 de etila, e a mistura foi lavada sucessivamente com água e salmoura, seca
 sobre sulfato de sódio, e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi puri-
 ficado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato
 de etila = 4/1 → 3/7) para dar terc-butila (5-{2,2-dimetil-7-
 20 [(metilasulfonil)amino]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il}-2-fluorofenil)
 (83 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 497 [M+NH₄]⁺

Exemplo 44

A uma solução do composto obtida no Exemplo 43 (72 mg) em
 25 clorofórmio (5 mL) foi adicionada solução de HCl-acetato de etila 4N (10
 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 9 horas. À mistura
 de reação foi adicionada uma solução aquosa saturada de bicarbonato de
 sódio, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi
 seca sobre sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi
 30 purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; clorofórmio/
 metanol = 100/1 → 9/1) para dar N-[4-(3-amino-4-fluorofenil)-2,2- dimetil-3-
 oxo-2,3-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida (40 mg) como

um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 380 [M+H]⁺

Exemplo 45

5 6-Amino-1-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-
ona (composto obtido no Exemplo de Referência 29(4), 62 mg) foi tratada da
mesma maneira conforme descrito no Exemplo 1 para dar N-[1-(4-
fluorofenil)-3,3-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetraidroquinoxalin-6-
ila]metanossulfonamida (55 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 364 [M+H]⁺

10 Exemplo 46

A uma suspensão de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-
dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida (composto of Exemplo
9, 182 mg) em dioxano (10 mL) foi adicionado reagente de Lawesson (202
mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas e, em se-
15 guida, agitada a 40°C por 24 horas. A mistura de reação foi diluída com clo-
rofórmio e a mistura foi filtrada através de uma almofada de NH-sílica e la-
vada com acetato de etila. O filtrado e as lavagens foram combinadas e con-
centradas a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de
coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 19/1 → 3/2) para
20 dar N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-tioxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-
ila]metanossulfonamida (25 mg) como um pó amarelo.

EM(APCI) m/z: 381 [M+H]⁺

Exemplo 47

(1) carbamato de terc-butila [(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-
25 1,4-benzoxazin-7-ila)- metil](metilasulfonil) (composto obtido no Exemplo de
Referência 48(2), 200 mg) e 4-flúor ácido fenilborônico (146 mg) foram trata-
dos da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(2)
para dar carbamato de terc-butila {[4-(4-fluorofenil)-2,2- dimetil-3-oxo-3,4-
dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metil}(metilasulfonila) (50 mg) como um pó
30 incolor.

EM(APCI) m/z: 479 [M+H]⁺

(2) O composto obtido na etapa (1) acima (50 mg) foi tratado da

mesma maneira conforme descrito no Exemplo 44 para dar N-[[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metil]metanossulfonamida (19 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 379 [M+H]⁺

5 Exemplo 48

A uma solução de ácido sulfúrico a 3M (4 µL) e 36% de solução de formamida (9,5 mg) em tetraidrofurano (2 mL) foi adicionada uma suspensão de N-[4-(3-amino-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida (composto obtido no Exemplo 44; 20 mg) e borohidreto de sódio (1 mg) em tetraidrofurano (3 mL) sob resfriamento em banho de gelo/NaCl, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. À mistura de reação foi adicionada uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 7/3 → 3/7) para dar N-{4-[3-(dimetilaamino)-4-fluorofenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il}metanossulfonamida (10 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 408 [M+H]⁺

20 Exemplos 49 a 106

Os materiais correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo 1 para dar compostos mostrados nas seguintes Tabelas 9 a 16.

Tabela 9

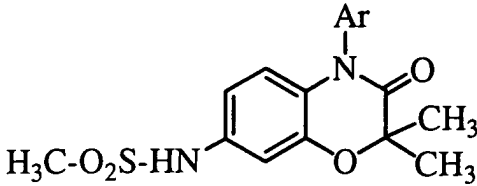
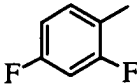
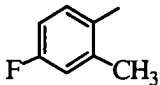
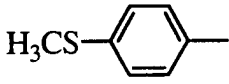
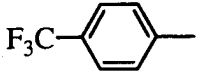
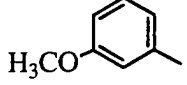
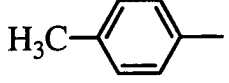
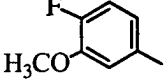
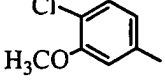
		
Exemplo Nos.	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
49		pó incolor EM(APCI)m/z: 383 [M+H] ⁺
50		pó incolor EM(APCI)m/z: 379 [M+H] ⁺
51		pó incolor EM(APCI)m/z: 393 [M+H] ⁺
52		pó incolor EM(ESI)m/z: 413 [M-H] ⁻
53		pó amarelo EM(APCI)m/z: 377 [M+H] ⁺
54		pó incolor EM(APCI)m/z: 361 [M+H] ⁺
55		pó incolor EM(APCI)m/z: 395 [M+H] ⁺
56		pó incolor EM(APCI)m/z: 411/413 [M+H] ⁺

Tabela 10

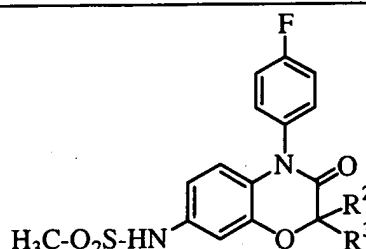
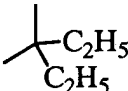
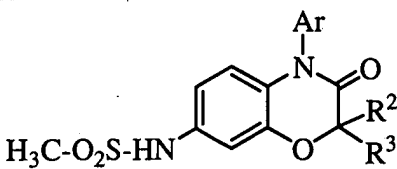
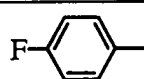
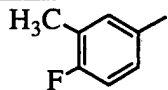
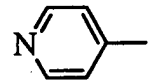
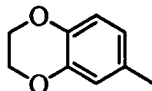
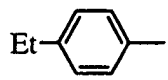
		
Exemplo Nos.		Propriedades físico-químicas etc.
57		Pó EM(APCI)m/z: 365 [M+H] ⁺
58		Pó EM(APCI)m/z: 393 [M+H] ⁺
59		Pó EM(APCI)m/z: 363 [M+H] ⁺
60		Pó EM(APCI)m/z: 391 [M+H] ⁺
61		Pó EM(APCI)m/z: 405 [M+H] ⁺

Tabela 11

				
Exemplo Nos.	Ar	R ²	R ³	Propriedades físico-químicas etc.
62		CH ₃	EtOCO-	pó vermelho pálido EM(APCI)m/z: 423 [M+H] ⁺
63		H	H	pó branco EM(APCI)m/z: 351 [M+H] ⁺
64		CH ₃	CH ₃	pó amarelo pálido EM(APCI)m/z: 348 [M+H] ⁺
65		CH ₃	CH ₃	pó amarelo EM(APCI)m/z: 405 [M+H] ⁺
66		CH ₃	CH ₃	pó incolor EM(APCI)m/z: 375 [M+H] ⁺

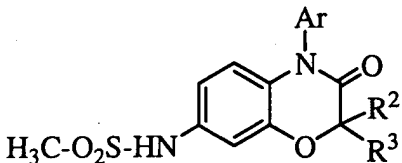
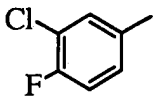
 Et: grupo etila				
Exemplo Nos.	Ar	R²	R³	Propriedades físico-químicas etc.
67		H	H	pó branco EM(APCI)m/z: 371/373 [M+H] ⁺

Tabela 12

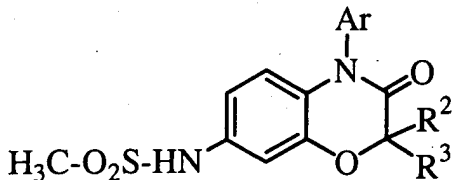
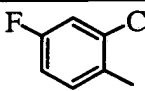
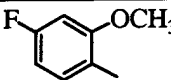
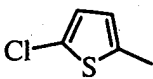
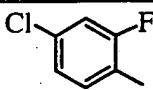
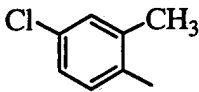
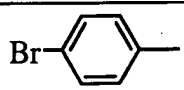
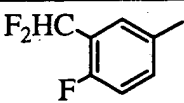
				
Exemplo Nos.	Ar	R²	R³	Propriedades físico-químicas etc.
68		CH ₃	CH ₃	pó incolor EM(ESI)m/z: 397/399 [M-H] ⁻
69		CH ₃	CH ₃	pó incolor EM(APCI)m/z: 395 [M+H] ⁺
70		H	H	pó laranja EM(ESI)m/z: 357/359 [M-H] ⁻
71		CH ₃	CH ₃	pó branco EM(APCI)m/z: 399/401 [M+H] ⁺
72		CH ₃	CH ₃	pó incolor EM(APCI)m/z: 395/397 [M+H] ⁺
73		CH ₃	CH ₃	pó incolor EM(APCI)m/z: 425/427 [M+H] ⁺
74		CH ₃	CH ₃	pó amarelo pálido EM(APCI)m/z: 415 [M+H] ⁺

Tabela 13

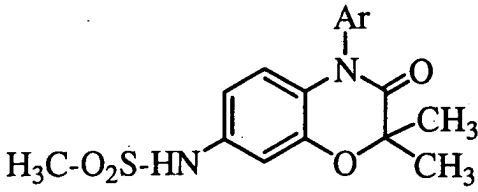
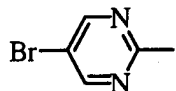
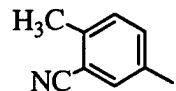
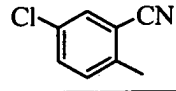
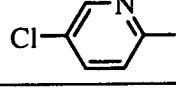
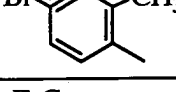
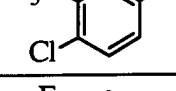
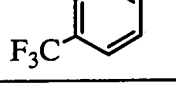
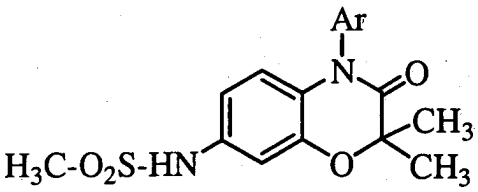
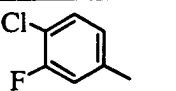
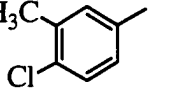
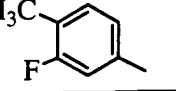
		
Exemplo Nos.	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
75		pó incolor EM(APCI)m/z: 427/429 [M+H] ⁺
76		óleo viscoso vermelho EM(APCI)m/z: 386 [M+H] ⁺
77		pó laranja EM(APCI)m/z: 406/408 [M+H] ⁺
78		pó amarelo pálido EM(APCI)m/z: 382/384 [M+H] ⁺
79		pó verde EM(APCI)m/z: 439/441 [M+H] ⁺
80		pó amarelo EM(ESI)m/z: 447/449 [M-H] ⁻
81		pó amarelo EM(ESI)m/z: 431 [M-H] ⁻

Tabela 14

		
Exemplo Nos.	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
82		pó incolor EM(APCI)m/z: 399/401 [M+H] ⁺
83		pó marrom pálido EM(APCI)m/z: 395/397 [M+H] ⁺
84		pó amarelo pálido EM(APCI)m/z: 379 [M+H] ⁺

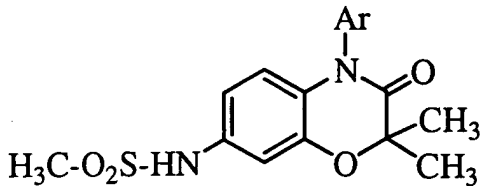
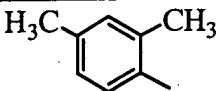
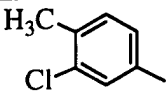
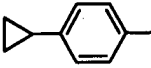
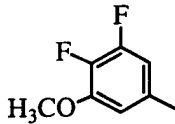
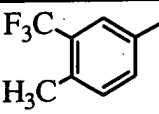
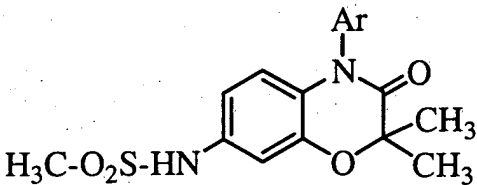
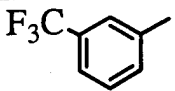
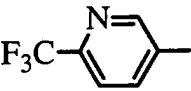
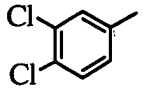
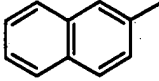
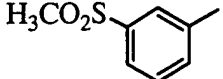
		
Exemplo Nos.	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
85		pó branco EM(APCI)m/z: 375 [M+H] ⁺
86		pó incolor EM(APCI)m/z: 395/397 [M+H] ⁺
87		pó amarelo pálido EM(APCI)m/z: 387 [M+H] ⁺
88		pó amarelo pálido EM(APCI)m/z: 413 [M+H] ⁺
89		pó branco EM(APCI)m/z: 429 [M+H] ⁺

Tabela 15

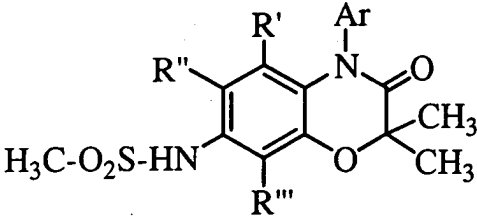
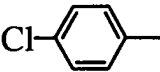
		
Exemplo Nos.	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
90		pó branco EM(APCI)m/z: 415 [M+H] ⁺
91		pó branco EM(APCI)m/z: 416 [M+H] ⁺
92		pó rosa pálido EM(APCI)m/z: 415/417 [M+H] ⁺
93		pó amarelo EM(APCI)m/z: 397 [M+H] ⁺
94		pó amarelo EM(APCI)m/z: 425 [M+H] ⁺

t-Bu: grupo terc-butila

Exemplo Nos.	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
95		pó branco EM(APCI)m/z: 429 [M+H] ⁺
96		pó incolor EM(APCI)m/z: 393 [M+H] ⁺
97		pó branco EM(APCI)m/z: 395/397 [M+H] ⁺
98		pó incolor EM(APCI)m/z: 494 [M+NH ₄] ⁺

Tabela 16

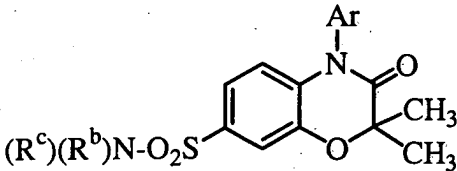
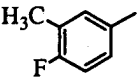
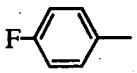
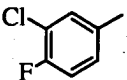
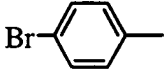
Exem- plo Nos.	Ar	R'	R''	R'''	Propriedades físico-químicas etc.
99		H	F	H	pó amarelo EM(APCI)m/z: 383 [M+H] ⁺
100		H	CH ₃	CH ₃	pó amarelo EM(APCI)m/z: 393 [M+H] ⁺
101		H	CH ₃ O	H	pó incolor EM(APCI)m/z: 395 [M+H] ⁺
102		H	CH ₃	H	pó incolor EM(APCI)m/z: 379 [M+H] ⁺
103		Cl	H	H	pó amarelo pálido EM(APCI)m/z: 399/401 [M+H] ⁺

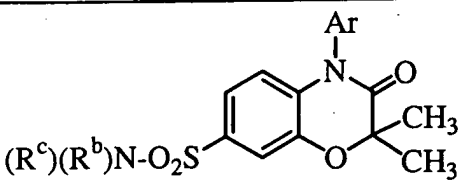
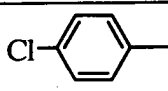
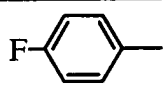
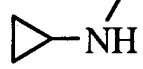
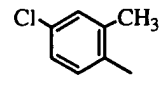
					
Exem- plo Nos.	Ar	R'	R''	R'''	Propriedades físico- químicas etc.
104		Br	H	H	pó amarelo pálido EM(APCI)m/z: 443/445 [M+H] ⁺
105		Cl	H	H	pó incolor EM(APCI)m/z: 415/417 [M+H] ⁺
106		CH ₃	H	H	pó incolor EM(APCI)m/z: 379 [M+H] ⁺

Exemplos 107 a 113

Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo 41 para dar compostos mostrados na seguinte Tabela 17.

5 Tabela 17

			
Exemplo Nos.	Ar	(R ^c)(R ^b)N-	Propriedades físico-químicas etc.
107		(CH ₃)NH-	óleo viscoso vermelho EM(APCI)m/z: 379 [M+H] ⁺
108		(C ₂ H ₅)NH-	sólido EM(APCI)m/z: 379 [M+H] ⁺
109		(CH ₃)NH-	óleo viscoso amarelo EM(APCI)m/z: 397/399 [M+H] ⁺
110		(CH ₃)NH-	pó branco EM(APCI)m/z: 425/427 [M+H] ⁺

			
Exemplo Nos.	Ar	(R ^c)(R ^b)N-	Propriedades físico-químicas etc.
111		(CH ₃)NH-	óleo viscoso incolor EM(APCI)m/z: 381/383 [M+H] ⁺
112		 NH	óleo viscoso incolor EM(APCI)m/z: 391 [M+H] ⁺
113		(CH ₃)NH-	sólido branco EM(APCI)m/z: 395/397 [M+H] ⁺

Exemplo 114

A uma solução de isocianato de clorossulfonila (99 mg) em tetraidrofurano (2 mL) foi adicionado gota a gota tetraidrofurano (0,5 mL) contendo água (13 mg) sob resfriamento em gelo banho de seco/acetona, e a

5 mistura foi agitada na mesma temperatura por 10 minutos. À mistura de reação foram adicionados 4-(4-fluorofenil)-7-amino-2,2-dimetil-3,4-dihidro- 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (composto obtido no Exemplo de Referência 14; 100 mg) e trietilamina (97 µL), e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 0,5 hora e agitada à temperatura ambiente por 2 horas. À mistura de re-

10 ação foi adicionado água, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 9/1 → 2/1) e triturado com dietilaéter para dar N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]sulfamida

15 (11 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 366 [M+H]⁺**Exemplo 115**

N-[4-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida (composto obtido no Exemplo 55;

20 30 mg) foi tratada da mesma maneira conforme descrito no Exemplo 40 para

dar N-[4-(4-flúor-3-hidróxi-fenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida (17 mg) como cristais incolores.

EM(APCI) m/z: 381 [M+H]⁺

Exemplo 116

5 A uma solução de N-[4-(3-amino-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida (composto obtido no Exemplo 44; 13 mg) e piridina (5,5 µL) em diclorometano (5 mL) foi adicionado cloreto de acetila (3,6 µL) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 1 hora. A mistura de reação foi purificada
10 por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; clorofórmio para clorofórmio/metanol (9/1), e triturada com diisopropiléter para dar N-(5-{2,2-dimetil-7-[(metanossulfonil)amino]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il}-2-fluorofenil)acetamida (10 mg) como um pó amarelo pálido.

EM(APCI) m/z: 422 [M+H]⁺

15 Exemplo 117

N-[4-(4-Fluorofenil)-6-metóxi-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida (composto obtido no Exemplo 101; 56 mg) foi tratada da mesma maneira conforme descrito no Exemplo 40 para dar
20 N-[4-(4-fluorofenil)-6-hidróxi-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida (30 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 381 [M+H]⁺

Exemplo 118

(1) Carbamato de terc-butila [7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-ila] (composto obtido no Ex-
25EMPLO de Referência 50(4); 500 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo 1 para dar carbamato de terc-butila {4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-[(metilasulfonil)amino]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il} (555 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 497 [M+NH₄]⁺

30 (2) O composto obtido na etapa (1) acima (525 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo 44 para dar N-[6-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-

ila]metanossulfonamida (165 mg) como um pó amarelo pálido.

EM(APCI) m/z: 380 [M+H]⁺

Exemplo 119

A uma solução do composto obtido no Exemplo de Referência
5 49(4) (60 mg) em ácido trifluoroacético (5 mL)-clorofórmio (1 mL) foi adicionado trietilassilano (93 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas e a 50°C por 24 horas. À mistura de reação foi adicionado trietilassilano (93 mg), e a mistura foi agitada a 70°C por 24 horas. A esta foi adicionalmente adicionado trietilassilano (185 mg), e a mistura foi agitada a 70°C
10 por 40 horas. Após resfriamento, à mistura de reação foi adicionada água, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em NH-sílica-gel (Chromatorex NH-sílica-gel; solvente; n-hexano/acetato de etila
15 = 4/1 to 1/1) para dar N-[1-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil- 2-oxo-1,2,3,4-tetraidroquinolin-6-ila]metanossulfonamida (36 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 363 [M+H]⁺

Exemplo 120

(1) A uma solução do composto obtido no Exemplo de Referência
20 cia 57(2) (100 mg) em clorofórmio (15 mL) foram adicionados 10% paládio-carbono (75 mg, teor de água: ca. 50%) e uma gota de ácido clorídrico concentrado, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente sob pressão atmosférica de gás hidrogênio por 3 horas. A mistura de reação foi diluída com 1,2-dimetoxietano e filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo para dar 7-amino-
25 2-flúor-4-(4-fluorofenil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona hidrocloreto como um produto bruto.

(2) O composto obtido na etapa (1) acima foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo 1 para dar N-[2-flúor-4-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidro- 2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida (9 mg) como
30 um pó incolor.

Exemplos 121 a 162

Os materiais de partida correspondentes foram tratados da

mesma maneira conforme descrito no Exemplo 1 para dar compostos mostrados nas seguintes Tabelas 18 a 23.

Tabela 18

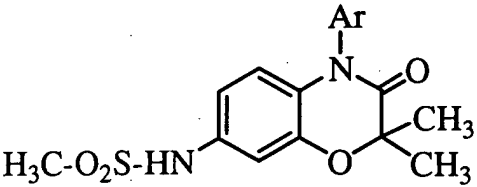
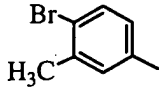
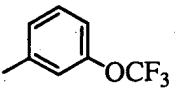
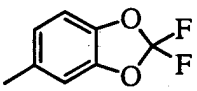
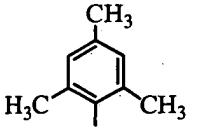
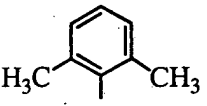
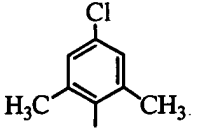
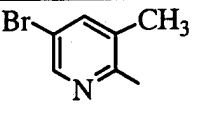
		
Exemplo Nos.	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
121		pó incolor EM(APCI)m/z: 439/441 [M+H] ⁺
122		pó laranja EM(APCI)m/z: 431 [M+H] ⁺
123		pó incolor EM(APCI)m/z: 427 [M+H] ⁺
124		pó incolor EM(APCI)m/z: 389 [M+H] ⁺
125		pó incolor EM(APCI)m/z: 375 [M+H] ⁺
126		pó incolor EM(APCI)m/z: 409/411 [M+H] ⁺
127		pó incolor EM(APCI)m/z: 440/442 [M+H] ⁺

Tabela 19

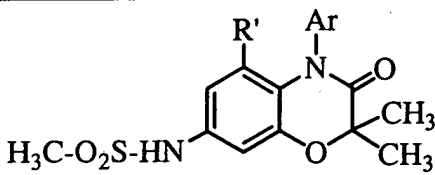
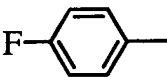
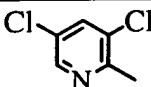
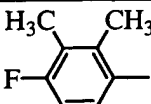
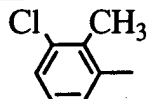
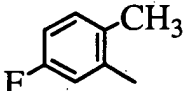
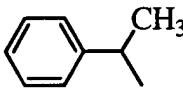
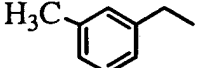
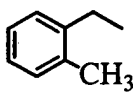
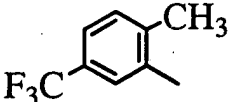
			
Exemplo Nos.	R'	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
128	F		pó rosa pálido EM(APCI)m/z: 383 [M+H] ⁺
129	H		pó incolor EM(APCI)m/z: 416/418 [M+H] ⁺
130	H		pó incolor EM(APCI)m/z: 393 [M+H] ⁺
131	H		pó incolor EM(APCI)m/z: 395/397 [M+H] ⁺
132	H		pó incolor EM(APCI)m/z: 379 [M+H] ⁺
133	H		pó incolor EM(APCI)m/z: 375 [M+H] ⁺
134	H		pó amarelo pálido EM(APCI)m/z: 375 [M+H] ⁺
135	H		sólido incolor EM(APCI)m/z: 375 [M+H] ⁺
136	H		pó incolor EM(APCI)m/z: 429 [M+H] ⁺

Tabela 20

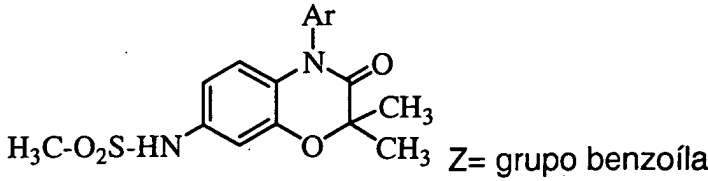
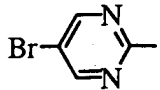
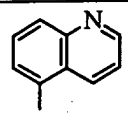
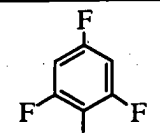
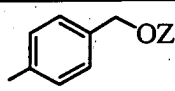
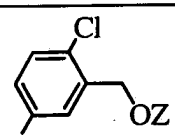
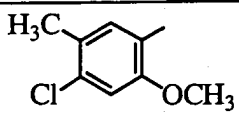
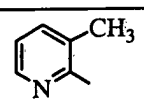
		
Exemplo Nos.	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
137		pó incolor EM(APCI)m/z: 427/429 [M+H] ⁺
138		pó incolor EM(APCI)m/z: 398 [M+H] ⁺
139		pó incolor EM(ESI)m/z: 399 [M-H] ⁻
140		pó amarelo pálido EM(APCI)m/z: 498 [M+NH ₄] ⁺
141		pó marrom pálido EM(APCI)m/z: 515/517 [M+H] ⁺
142		pó incolor EM(APCI)m/z: 425/427 [M+H] ⁺
143		pó incolor EM(APCI)m/z: 362 [M+H] ⁺

Tabela 21

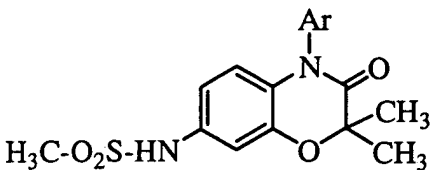
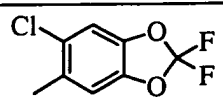
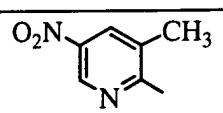
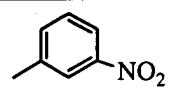
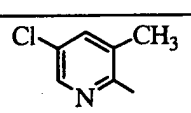
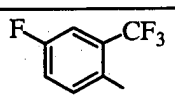
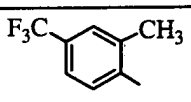
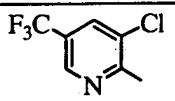
		
Exemplo Nos.	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
144		pó incolor EM(APCI)m/z: 461/463 [M+H] ⁺
145		pó amarelo EM(APCI)m/z: 407 [M+H] ⁺
146		pó incolor EM(APCI)m/z: 409 [M+NH ₄] ⁺
147		pó incolor EM(APCI)m/z: 396/398 [M+H] ⁺
148		sólido marrom EM(APCI)m/z: 433 [M+H] ⁺
149		pó incolor EM(APCI)m/z: 429 [M+H] ⁺
150		pó incolor EM(APCI)m/z: 450/452 [M+H] ⁺

Tabela 22

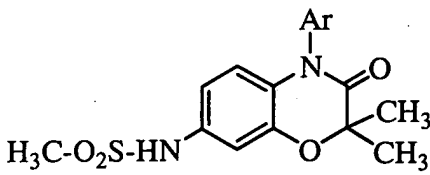
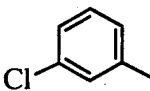
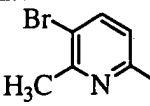
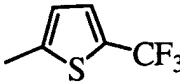
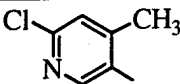
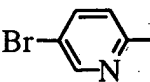
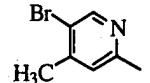
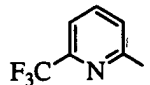
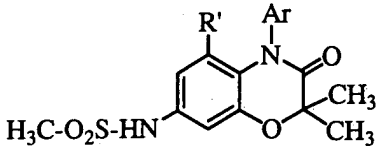
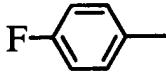
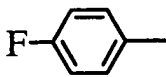
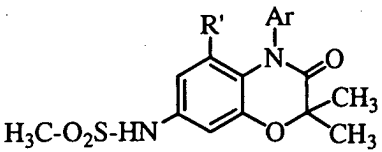
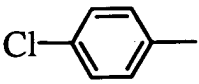
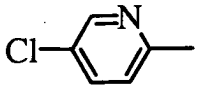
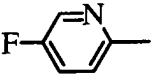
		
Exemplo Nos.	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
151		pó incolor EM(APCI)m/z: 381/383 [M+H] ⁺
152		pó púrpura pálido EM(APCI)m/z: 440/442 [M+H] ⁺
153		pó incolor EM(APCI)m/z: 421 [M+H] ⁺
154		pó incolor EM(APCI)m/z: 396/398 [M+H] ⁺
155		pó incolor EM(APCI)m/z: 426/428 [M+H] ⁺
156		pó incolor EM(APCI)m/z: 440/442 [M+H] ⁺
157		pó incolor EM(APCI)m/z: 416 [M+H] ⁺

Tabela 23

			
Exemplo Nos.	R'	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
158	CH ₂ =CH-		pó rosa pálido EM(APCI)m/z: 391 [M+H] ⁺
159	CH ₃ -CO-		pó incolor EM(APCI)m/z: 407 [M+H] ⁺

			
Exemplo Nos.	R'	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
160	F		pó incolor EM(APCI)m/z: 399/401 [M+H] ⁺
161	F		pó incolor EM(APCI)m/z: 400/402 [M+H] ⁺
162	F		pó incolor EM(APCI)m/z: 384 [M+H] ⁺

Exemplo 163

A uma solução benzoato de 2-cloro-5-{2,2-dimetil-7-[(metilasulfonil)amino]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il}benzila (composto obtido no Exemplo 141; 80 mg) em tetraidrofurano (3 mL)-metanol (3 mL) foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2N (0,39 mL) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 8 horas. A mistura de reação foi acidificada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônia, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 7/3 → 2/3), e triturada com diisopropiléter/n-hexano (1/1) para dar N-{4-[4-cloro-3-(hidroximetil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida (39 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 411 [M+H]⁺

Exemplo 164

Benzoato de 4-{2,2-dimetil-7-[(metilasulfonil)amino]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il}benzila (composto obtido no Exemplo 140; 120 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo 163 para dar N-{4-[4-(hidroximetil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il}metanossulfonamida (88 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 377 [M+H]⁺

Exemplo 165

- 5 A uma solução de N-[2,2-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida (composto obtido no Exemplo 146; 240 mg) em metanol (5 mL)-tetraidrofurano (5 mL) foi adicionado 10% de paládio-carbono (100 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente sob pressão atmosférica de hidrogênio por 2 horas. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado a vácuo para dar N-[4-(3-aminofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]-metanossulfonamida como um pó incolor.
- 10

EM(APCI) m/z: 362 [M+H]⁺

Exemplos 166 a 177

- Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo 1 para dar compostos mostrados nas seguintes Tabelas 24 a 25.
- 15

Tabela 24

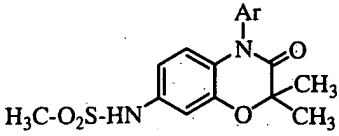
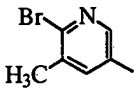
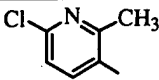
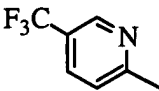
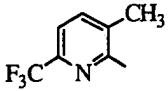
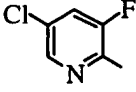
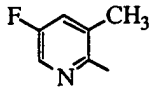
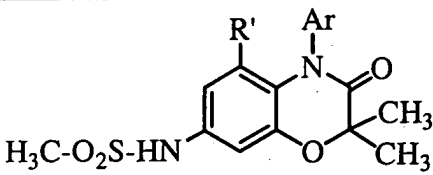
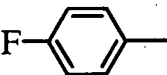
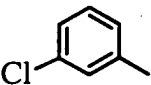
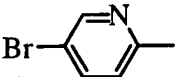
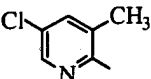
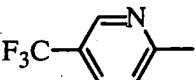
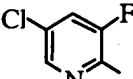
		
Exemplo Nos.	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
166		pó incolor EM(APCI)m/z: 440/442 [M+H] ⁺
167		pó incolor EM(APCI)m/z: 396/398 [M+H] ⁺
168		pó incolor EM(APCI)m/z: 416 [M+H] ⁺
169		pó incolor EM(APCI)m/z: 430 [M+H] ⁺
170		pó incolor EM(APCI)m/z: 400/402 [M+H] ⁺
171		pó amarelo pálido EM(APCI)m/z: 380 [M+H] ⁺

Tabela 25

			
Exemplo Nos.	R'	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
172	CN		pó amarelo pálido EM(APCI)m/z: 390 [M+H] ⁺
173	F		pó incolor EM(APCI)m/z: 399/401 [M+H] ⁺
174	F		pó incolor EM(APCI)m/z: 444/446 [M+H] ⁺
175	F		pó amarelo pálido EM(APCI)m/z: 414/416 [M+H] ⁺
176	F		pó incolor EM(APCI)m/z: 434 [M+H] ⁺
177	F		pó amarelo pálido EM(APCI)m/z: 418/420 [M+H] ⁺

Exemplo 178

- A uma solução de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-5-vinil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida (composto obtido
- 5 no Exemplo 156, 200 mg) em etanol (20 mL) foi adicionado 10% de paládio-carbono (teor de água: ca. 50%, 200 mg), e a mistura foi agitada sob pressão atmosférica de hidrogênio à temperatura ambiente por 20 horas. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celita, e o filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia
- 10 de coluna em sílica-gel (Solvente; clorofórmio → clorofórmio/acetato de etila = 10/1) para dar N-[5-etil-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida (209 mg) como um pó incolor.

EM(APCI)m/z; 393 [M+H]⁺

Exemplo 179

A uma solução de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-5-vinil-3,4-dihidro- 2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida (composto obtido no Exemplo 156, 200 mg) em tetraidrofurano (5 mL) foi adicionado a 10 M de complexo de borano-dimetilsulfeto em tetraidrofurano (0,03 mL) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas. A esta foi adicionalmente adicionado o complexo de borano-dimetilsulfeto em tetraidrofurano (0,03 mL) a 10M, e a mistura foi agitada por 15 horas. À mistura de reação foram adicionados sucessivamente tetraidrofurano (5 mL), uma solução aquosa de 30% de peróxido de hidrogênio (0,6 mL) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio (0,77 mL) a 2N, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi derramada a uma solução aquosa saturada de cloreto de amônia, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (Solvente; clorofórmio → clorofórmio/acetato de etila = 100/0 → 0/100) para dar N-[4-(4-fluorofenil)-5-(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida (113 mg) como um pó incolor.

20 EM(APCI)m/z; 409 [M+H]⁺

Exemplo 180

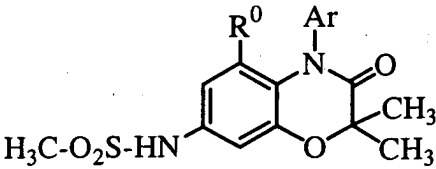
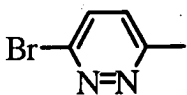
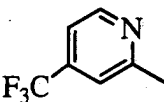
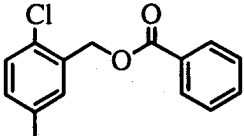
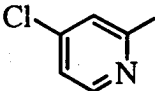
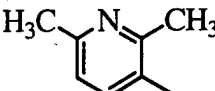
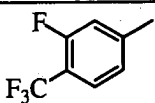
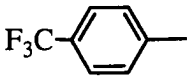
A uma solução de 7-amino-4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetil-2H- 1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (composto obtido no Exemplo de Referência 175(3), 117 mg) e piridina (0,12 mL) em diclorometano (5 mL) foi adicionado gota a gota metanesulfonila cloreto (0,085 mL) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. À mistura de reação foi adicionada água, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi dissolvido em metanol (4 mL), e a solução foi refluxada por 15 horas. A mistura de reação foi concentrada a vácuo, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (Solvente; clorofórmio → clorofórmio/metanol = 85/15)

- para dar N-[4-(4-fluorofenil)- 5-(metoximetil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida como um pó amarelo pálido (40 mg, EM(APCI)m/z; 409 [M+H]⁺) e N-[4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4- benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida como um pó marrom pálido (52 mg, EM(APCI)m/z; 409 [M+H]⁺), respectivamente.

Exemplos 181 a 196

Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo 1 para dar compostos mostrados nas seguintes Tabelas 26 a 27.

10 Tabela 26

			
Ex. N°s	R ⁰	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
181	H		pó incolor EM(APCI)m/z: 427/429 [M+H] ⁺
182	H		pó incolor EM(APCI)m/z: 416 [M+H] ⁺
183	F		pó incolor EM(APCI)m/z: 533/535 [M+H] ⁺
184	F		pó incolor EM(APCI)m/z: 400/402 [M+H] ⁺
185	H		pó amarelo EM(APCI)m/z: 376 [M+H] ⁺
186	F		pó amarelo pálido EM(APCI)m/z: 451 [M+H] ⁺
187	F		pó amarelo pálido EM(APCI)m/z: 433 [M+H] ⁺

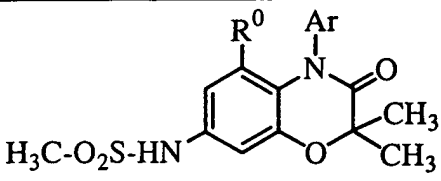
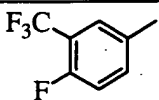
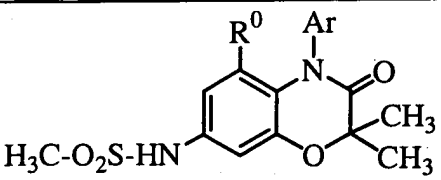
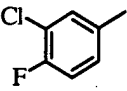
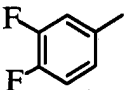
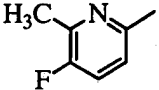
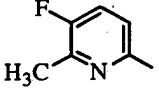
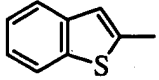
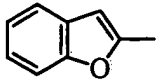
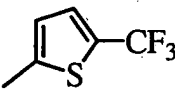
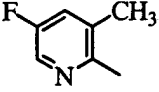
			
Ex. Nºs	R ⁰	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
188	F		pó incolor EM(APCI)m/z: 451 [M+H] ⁺

Tabela 27

			
Ex. Nºs	R ⁰	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
189	F		pó incolor EM(APCI)m/z: 417/419 [M+H] ⁺
190	F		pó amarelo pálido EM(APCI)m/z: 401 [M+H] ⁺
191	F		pó incolor EM(APCI)m/z: 398 [M+H] ⁺
192	H		pó amarelo pálido EM(APCI)m/z: 380 [M+H] ⁺
193	H		pó amarelo pálido EM(APCI)m/z: 403 [M+H] ⁺
194	F		pó marrom pálido EM(APCI)m/z: 387 [M+H] ⁺
195	F		pó amarelo pálido EM(ESI)m/z: 437 [M-H] ⁻
196	F		pó incolor EM(APCI)m/z: 398 [M+H] ⁺

Exemplo 197

Benzoato de 2-cloro-5-{5-flúor-2,2-dimetil-[(metilasulfonil)amino]-3-oxo-2,3-dihidro- 4H-1,4-benzoxazin-4-il}benzila (composto obtido no E-

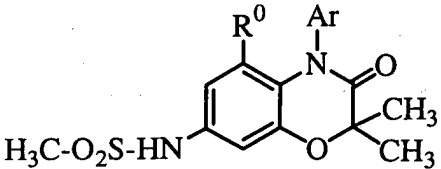
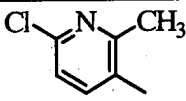
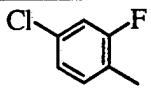
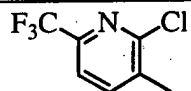
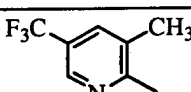
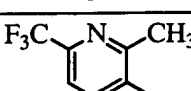
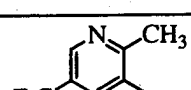
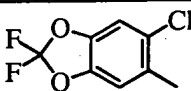
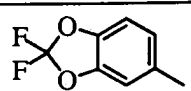
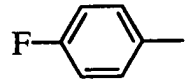
xemplo 183, 128 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo 163 para dar N-{4-[4-cloro-3-(hidroximetil)-fenil]-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida (28 mg) como um pó amarelo pálido.

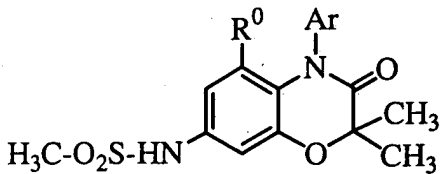
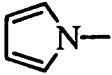
5 EM(APCI)m/z; 429/431 [M+H]⁺

Exemplos 198 a 207

Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo 1 para dar compostos mostrados na seguinte Tabela 28.

10 Tabela 28

			
Ex. N°s	R ⁰	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
198	F		pó amarelo pálido EM(APCI)m/z: 414/416 [M+H] ⁺
199	F		pó amarelo pálido EM(APCI)m/z: 417/419 [M+H] ⁺
200	H		pó incolor EM(APCI)m/z: 450/452 [M+H] ⁺
201	H		pó incolor EM(APCI)m/z: 430 [M+H] ⁺
202	H		pó incolor EM(APCI)m/z: 430 [M+H] ⁺
203	H		pó incolor EM(APCI)m/z: 430 [M+H] ⁺
204	F		pó incolor EM(APCI)m/z: 479/481 [M+H] ⁺
205	F		pó incolor EM(APCI)m/z: 445 [M+H] ⁺
206			pó incolor EM(APCI)m/z: 405 [M+H] ⁺

			
Ex. Nºs	R ⁰	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
207	H		pó amarelo EM(APCI)m/z: 336 [M+H] ⁺

Exemplo 208

Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo 1 para dar N-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-2-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-

5 ila]metanossulfonamida como um pó incolor.

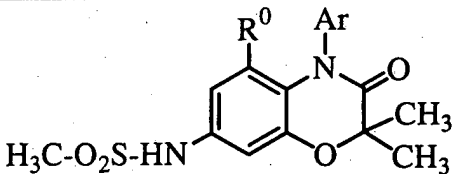
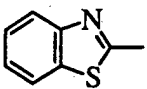
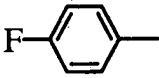
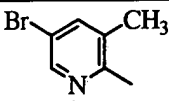
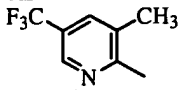
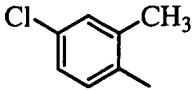
EM(APCI)m/z: 427 [M+H]⁺

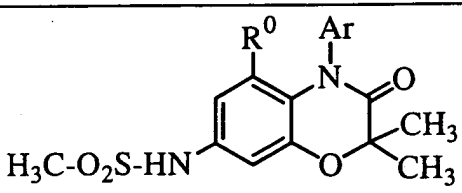
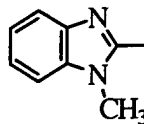
Exemplos 209 a 214

Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo 1 para dar compostos mostrados na seguinte Tabela 29.

10

Tabela 29

			
Ex. Nºs	R ⁰	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
209	H		pó incolor EM(APCI)m/z: 404 [M+H] ⁺
210	CF ₃		pó incolor EM(APCI)m/z: 433 [M+H] ⁺
211	F		pó incolor EM(APCI)m/z: 458/460 [M+H] ⁺
212	F		pó incolor EM(APCI)m/z: 448 [M+H] ⁺
213	F		pó incolor EM(APCI)m/z: 413/415 [M+H] ⁺

			
Ex. N ^o s	R ⁰	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
214	H		sólido incolor EM(APCI)m/z: 401 [M+H] ⁺

Exemplo de Referência 1

(1) A uma suspensão de fluoreto de potássio (4,71 g) em N,N-dimetilaformamida (40 mL) foi adicionado 2-amino-5-nitrofenol (5,00 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. À uma suspensão foi adicionada gota a gota uma solução de etila α -bromoisobutirato (6,33 g) em N,N-dimetilaformamida (10 mL) sobre um período de 20 minutos, e a mistura foi agitada a 60°C por 20 horas. Após resfriamento, à mistura de reação foi adicionada água fria, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com solução aquosa de HCl 10% HCl, água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi suspenso em acetato de etila, e os precipitados foram coletados por filtração e lavados com acetato de etila para dar 2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (2,80 g) como um pó marrom pálido.

ESI-EM m/z: 221 [M-H]⁻

(2) A uma suspensão do composto obtido na etapa (1) acima (600 mg) em diclorometano (12 mL) foram adicionados ácido fenilborônico (659 mg), acetato de cobre(II) (589 mg) e pó de peneiras moleculares 4A (600 mg), e a esta foi adicionada trietilamina (753 μ L). A mistura foi vigorosamente agitada à temperatura ambiente por 20 horas. A mistura de reação foi filtrada e o resíduo foi lavado com clorofórmio. O filtrado e as lavagens foram combinados, concentrados a vácuo e purificados por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 9/1) para dar 2,2-dimetil-7-nitro-4-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (755 mg) como um sólido amarelo pálido.

EM(APCI) m/z: 316 $[M+NH_4]^+$

(3) A uma suspensão do composto obtido na etapa (2) acima (150 mg) em etanol (6 mL) foi adicionado dihidrato de cloreto de estanho (II) (567 mg), e a mistura foi agitada a 80°C por 3 horas. Após resfriamento, à mistura de reação foram adicionados uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e acetato de etila, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada celita, e o filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em NH-sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 4/1) para dar 7-amino-2,2-dimetil-4-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (113 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 269 $[M+H]^+$

Exemplo de Referência 2

(1) A uma solução do composto obtido no Exemplo de Referência 1(1) (200 mg) em N,N-dimetilaformamida (3 mL) foi adicionado hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 43 mg) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 0,5 hora. À mistura de reação foi adicionado gota a gota brometo de benzila (128 µL) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. À mistura de reação foi adicionada água fria, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em NH-sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 9/1 → 4/1) para dar 4-benzil-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (216 mg) como um pó amarelo.

(2) O composto obtido na etapa (1) acima (150 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(3) para dar 7-amino-4-benzil-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (102 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 283 $[M+H]^+$

Exemplo de Referência 3

(1) A uma solução do composto obtido no Exemplo de Referência 1(1) (500 mg) em tetraidrofurano (7 mL)-metanol (5 mL) foi adicionado 10% de paládio-carbono (100 mg, teor de água: ca. 50%), e a mistura foi agitada durante toda noite à temperatura ambiente sob pressão atmosférica de hidrogênio. Os insolúveis foram removidos por filtração, e o filtrado foi concentrado a vácuo para dar 7-amino-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (429 mg) como um sólido rosa pálido.

EM(APCI) m/z: 193 [M+H]⁺

(2) Uma mistura do composto obtido na etapa (1) acima (43 mg), 2-bromo-5-fluoropiridina (79 mg), iodeto de cobre(I) (4.3 mg), fosfato de potássio (96 mg) e N,N'-dimetiletilenodiamina (5 µL) foi agitada em dioxano (2 mL) a 110°C por 3 horas sob atmosfera de argônio. À mistura de reação foram adicionados iodeto de cobre (I) (12,9 mg) e N,N'-dimetiletilenodiamina (15 µL), e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 0,5 hora. Após resfriamento, à mistura de reação foi adicionada água, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 9/1 → 1/1) para dar 7-amino-4-(5-fluoropiridin-2-ila)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (55 mg) como um pó laranja pálido.

EM(APCI) m/z: 288 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 4

(1) Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(1) para dar 7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (ESI-EM m/z: 193 [M-H]⁻), e, em seguida, o composto foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 3(1) para dar 7-amino-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como um pó marrom pálido.

EM(APCI) m/z: 165 [M+H]⁺

(2) A uma solução do composto obtido na etapa (1) acima (200

mg) em N,N-dimetilaformamida (3 mL) foi adicionado hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 59 mg) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos. À mistura de reação foi adicionado gota a gota brometo de benzila (160 µL) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. À mistura de reação foi adicionada água fria, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 5/1 → 1/1) para dar 7-amino-4-benzil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (221 mg) como um pó amarelo.

EM(APCI) m/z: 255 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 5

(1) A uma suspensão de 2-amino-5-nitrofenol (3,00 g) em N,N-dimetil-formamida (30 mL) foi adicionado fluoreto de potássio (3,40 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos, e a esta foi adicionado 2-bromo-2-metilpropiofenona (4,42 g). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 0,5 hora, a 60°C por 20 horas, e a 80°C por 3 dias. Após resfriamento, à mistura de reação foi adicionada água fria, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 10/1) para dar 2,2-dimetil-7-nitro-3-fenil-2H-1,4-benzoxazina (3.65 g) como um pó amarelo pálido.

25 EM(APCI) m/z: 283 [M+H]⁺

(2) A uma suspensão do composto obtido na etapa (1) acima (1,50 g) em metanol (15 mL) foi adicionado borohidreto de sódio (0,20 g) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. À mistura de reação foi adicionada um solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi triturado

com dietiléter-n-hexano, e os precipitados foram coletados por filtração para dar 2,2-dimetil-7-nitro-3-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (1.06 g) como um pó amarelo pálido.

EM(APCI) m/z: 285 [M+H]⁺

5 (3) Uma mistura do composto obtido na etapa (2) acima (200 mg), 4-bromo-fluorobenzeno (116 µL), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenila (16.8 mg), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (6,4 mg), carbonato de cézio (321 mg) e tolueno (4 mL)-terc-butanol (0,8 mL) foi agitada a 100°C por 17 horas sob atmosfera de argônio. Após resfriamento,
10 à mistura de reação foi adicionada água fria, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 10/1 → 3/1) para dar 4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-
15 7-nitro- 3-fenil-3,4- dihidro-2H-1,4-benzoxazina (186 mg) como um pó amarelo.

EM(APCI) m/z: 379 [M+H]⁺

 (4) A uma suspensão do composto obtido na etapa (3) acima (265 mg) em etanol (10 mL) foi adicionado dihidrato cloreto de estanho (II)
20 (790 mg) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada em refluxo por 6 horas. À mistura de reação foi adicionado dihidrato cloreto de estanho (II) (239 mg), e a mistura foi refluxada por 2 horas. Após resfriamento, à mistura de reação foi adicionado uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio e acetato de etila, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1
25 hora. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 10/1 → 1/1) para dar 4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4- benzoxazin-7-
30 amina (219 mg) como uma goma amarela pálida.

EM(APCI) m/z: 349 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 6

(1) O composto obtido no Exemplo de Referência 1(1) (200 mg) e ácido 4-flúor fenilborônico (252 mg) foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(2) para dar 4-(4-fluorofenil)-
 5 2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4- benzoxazin-3(4H)-ona (220 mg) como um sólido amarelo pálido.

EM(APCI) m/z: 334 $[M+NH_4]^+$

(2) A uma solução do composto obtido na etapa (1) acima (300 mg) em tetraidrofurano (10 mL) foi adicionado uma solução de complexo de
 10 borano-dimetilsulfeto em tetraidrofurano (10 M, 0,38 mL) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas e a 50°C por 8 horas. Após resfriamento, à mistura de reação foi gradualmente adicionado metanol, e a mistura foi refluxada sob aquecimento por 0,5 hora. A
 15 mistura de reação foi concentrada a vácuo, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 10/1 → 4/1) para dar 4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (273 mg) como um pó amarelo pálido. EM(APCI) m/z: 303 $[M+H]^+$

(3) O composto obtido na etapa (2) acima (200 mg) foi tratado da
 20 mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 5(4) para dar 4-(4-fluorofenil)- 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-amina (153 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 273 $[M+H]^+$

Exemplo de Referência 7

25 (1) A uma suspensão de hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 0,68 g) em N,N-dimetilaformamida (15 mL), foi adicionado gota a gota uma solução de 2-amino- 5-bromopiridin-3-ol (3,22 g) em N,N-dimetilaformamida (25 mL) à temperatura ambiente sobre um período de 10 minutos, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 minutos. À
 30 mistura foi adicionado gota a gota α -bromoisobutirato de etila (3,32 g) sobre um período de 20 minutos, e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e a 80°C por 2 horas. Após resfriamento, à mistura de

reação foi adicionada água fria, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, e concentrada a vácuo por um meio-volume. Os precipitados foram coletados por filtração para dar 7-bromo-2,2- dimetil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin- 3(4H)-ona (0,90 g) obtida como um pó.

EM(APCI) m/z: 257/279 [M+H]⁺

(2) O composto obtido na etapa (1) acima (500 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(2) para dar 7-bromo-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (477 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 351/353 [M+H]⁺

(3) Uma mistura de acetato de paládio (12 mg), 2-diciclohexilfosfino- 2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenila (63 mg), ácido fenilborônico (6 mg) e terc-butanol (8 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 20 minutos sob atmosfera de argônio. À mistura de reação foram adicionados o composto obtido na etapa (2) acima(460 mg), carbonato de potássio (543 mg), carbamato de terc-butila (307 mg) e terc-butanol (20 mL), e a mistura foi refluxada sob aquecimento por 3 horas. Após resfriamento, à mistura de reação foi adicionado acetato de etila, e a mistura foi lavada sucessivamente com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em NH-sílica-gel (Chromatorex NH-sílica-gel, solvente; n-hexano/acetato de etila = 9/1 → 7/3) para dar 4-(4-fluorofenil)-2,2- dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-ila]carbamato de terc-butila.

(4) A uma solução do composto obtido na etapa (3) acima em clorofórmio (10 mL) foi adicionada solução de HCl-acetato de etila 4N (15 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. À mistura de reação foi adicionado uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada a vácuo para dar 7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (129 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 288 [M+H]⁺Exemplos de Referência 8 a 19

- Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1 para dar
- 5 compostos mostrados nas seguintes Tabelas 30 a 31.

Tabela 30

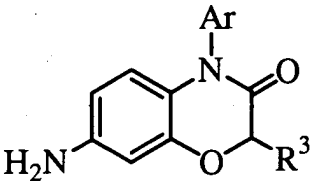
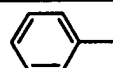
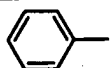
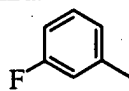
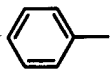
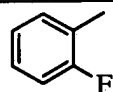
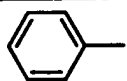
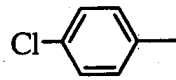
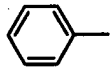
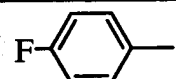
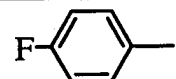
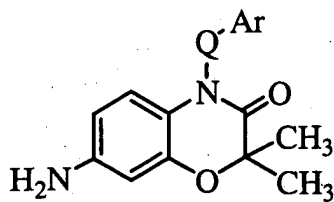
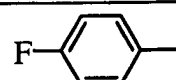
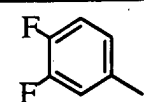
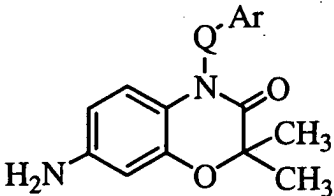
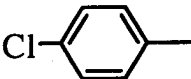
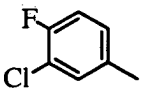
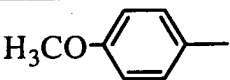
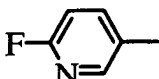
			
Ref. exemplo Nos.	Ar	R ³	Propriedades físico-químicas etc.
8			EM(APCI)m/z: 317 [M+H] ⁺
9			EM(APCI)m/z: 335 [M+H] ⁺
10			EM(APCI)m/z: 335 [M+H] ⁺
11			EM(APCI)m/z: 351/353 [M+H] ⁺
12		H	EM(APCI)m/z: 259 [M+H] ⁺
13		CH ₃	EM(APCI)m/z: 273 [M+H] ⁺

Tabela 31

		
Ref. exemplo Nos.	Ar-Q-	Propriedades físico-químicas etc.
14		EM(APCI)m/z: 287 [M+H] ⁺
15		EM(APCI)m/z: 305 [M+H] ⁺

		
Ref. exemplo Nos.	Ar-Q-	Propriedades físico-químicas etc.
16		EM(APCI)m/z: 303/305 [M+H] ⁺
17		EM(APCI)m/z: 321/323 [M+H] ⁺
18		EM(APCI)m/z: 299 [M+H] ⁺
19		EM(APCI)m/z: 288 [M+H] ⁺

Exemplo de Referências 20 a 22

(1) Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(1) a (2) para dar compostos mostrados nos seguintes compostos.

5 Exemplo de Referência 20(1): 4-(4-fluorofenil)-7-nitro-2-fenil-2H-1,4- benzoxazin-3(4H)-ona, EM(APCI) m/z: 382 [M+NH₄]⁺

Exemplo de Referência 21(1): 4-(4-flúor-3-metilafenil)-2,2-dimetil-7-nitro- 2-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

pó amarelo pálido

10 EM(APCI) m/z: 331 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 22(1): 2,2-dimetil-7-nitro-4-[(E)-2-fenilavinil]-2H-1,4- benzoxazin-3(4H)-ona

EM(APCI) m/z: 325 [M+H]⁺

15 (2) Os compostos obtido na etapa (1) acima foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(3) para dar os seguintes compostos.

Exemplo de Referência 20(2): 7-amino-4-(4-fluorofenil)-2-fenil-2H-1,4- benzoxazin-3(4H)-ona

EM(APCI) m/z: 335 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 21(2): 7-amino-4-(4-flúor-3-metilafenil)-2,2-dimetil- 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, EM(APCI) m/z: 301 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 22(2): 7-amino-2,2-dimetil-4-[(E)-2-fenilavinil]-2H-1,4- benzoxazin-3(4H)-ona, EM(APCI) m/z: 295 [M+H]⁺

5 Exemplo de Referência 23

(1) Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(1) a (2) para dar 6-cloro-2,2-dimetil-7-nitro- 4-fluorofenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como um pó amarelo.

10 EM(APCI) m/z: 368/370 [M+NH₄]⁺

(2) O composto obtido na etapa (1) acima foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(3) para dar 7-amino-6-cloro-2,2-dimetil- 4-fluorofenil- 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como um pó vermelho pálido.

15 EM(APCI) m/z: 321/323 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 24

(1) Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 2(1) para dar 4-benzil-2-(4-clorofenil)-7-nitro- 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como um pó amarelo pálido.

20

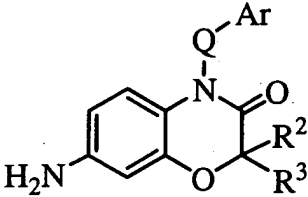
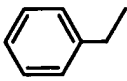
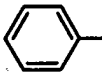
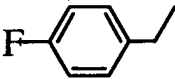
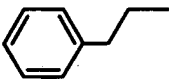
(2) O composto obtido na etapa (1) acima foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(3) para dar 7-amino-4-benzil- 2-(4-clorofenil)- 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como um pó amarelo pálido.

25 EM(APCI) m/z: 365/367 [M+H]⁺

Exemplos de Referência 25 a 27

Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 2 para dar compostos mostrados na seguinte Tabela 32.

Tabela 32

				
Ref. e- xemplo Nos.	Ar-Q-	R ²	R ³	Propriedades físi- co-químicas etc.
25		H		EM(APCI)m/z: 331 [M+H] ⁺
26		CH ₃	CH ₃	EM(APCI)m/z: 301 [M+H] ⁺
27		CH ₃	CH ₃	EM(APCI)m/z: 297 [M+H] ⁺

Exemplo de Referência 28

- (1) Uma solução de 6-nitrobenzotiazole (5,00 g) e hidrato de hidrazina (10 mL) em etanol (50 mL) foi refluxada por 2 horas. Um terço do volume da mistura de reação foi separado e evaporado a vácuo. O resíduo foi diluído com etanol (20 mL), e a este foi adicionado uma solução de ácido α-bromoisobutírico (5,51 g), hidróxido de sódio (0,4 g) e água (2 mL), e a mistura foi refluxada por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada a vácuo, e ao resíduo foi adicionado ácido acético diluído (5 mL), e a mistura foi aquecida a 50°C por 1 hora. Após resfriamento, os precipitados foram coletados por filtração, lavados sucessivamente com água e etanol e recristalizados a partir de acetato de etila para dar 2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzotiazin-3(4H)-ona (0.63 g) como cristais amarelos pálidos.

ESI-EM m/z: 237 [M-H]⁻

- (2) O composto obtido na etapa (1) acima (310 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(2) para dar 4-(4-fluorofenil)-2,2- dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzotiazin-3(4H)-ona (221 mg) como um sólido laranja.

EM(APCI) m/z: 333 [M+H]⁺

- (3) O composto obtido na etapa (2) acima (218 mg) foi tratado da

mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(3) para dar 7-amino-4-(4-fluorofenil)- 2,2-dimetil-2H-1,4-benzotiazin-3(4H)-ona (126 mg) como um pó rosa pálido.

EM(APCI) m/z: 303 [M+H]⁺

5 Exemplo de Referência 29

- (1) A uma solução de 1,2-fenilenodiamina (16,96 g) em N,N-dimetilaformamida (80 mL) foram adicionados sucessivamente N,N-diisopropiletilamina (36,4 mL) e α-bromoisobutirato de etila (39,8 g), e a mistura foi aquecida a 110°C por 3 dias. Após resfriamento, à mistura de reação
10 foi adicionada água fria, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica combinada foi lavada sucessivamente com uma solução aquosa de 10% de HCl, água, uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi
15 recristalizado a partir de diclorometano-n-hexano para dar 3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (15,90 g) como cristais amarelos pálidos.

EM(APCI) m/z: 177 [M+H]⁺

- (2) Uma solução do composto obtido na etapa (1) acima (300 mg) em ácido sulfúrico concentrado (12 mL) foi resfriada a -15°C, e a esta foi
20 adicionada gota a gota uma solução de ácido nítrico (44 µL) em ácido sulfúrico concentrado (0,6 mL). A mistura foi agitada na mesma temperatura por 3 horas. À mistura de reação foi adicionado hidróxido de sódio (5,4 g) e gelo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e con-
25 centrada a vácuo. O resíduo resultante foi suspenso em acetato de etil-dietiléter, e os precipitados foram coletados por filtração. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna em NH-sílica-gel (Chromatorex NH-sílica-gel, solvente; n-hexano/acetato de etila = 4/1 → 1/4) para dar 3,3-dimetil-6-nitro-3,4-dihidro- quinoxalin-2(1H)-ona (26 mg) como um pó amare-
30 lo.

EM(APCI) m/z: 222 [M+H]⁺

- (3) O composto obtido na etapa (2) acima (717 mg) foi tratado da

mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(2) para dar 1-(4-fluorofenil)-3,3- dimetil-6-nitro-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (346 mg) como um pó amarelo.

EM(APCI) m/z: 316 [M+H]⁺

- 5 (4) O composto obtido na etapa (3) acima (170 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(3) para dar 6-amino-1-(4-fluorofenil)- 3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (114 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 286 [M+H]⁺

10 Exemplo de Referência 30

Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 3 para dar 7-amino-4-(5-cloro-2-tienil)-2,2-dimetil- 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona.

EM(APCI) m/z: 309/311 [M+H]⁺

15 Exemplo de Referência 31

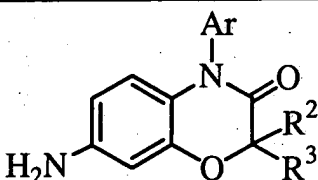
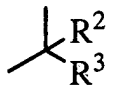
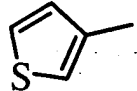
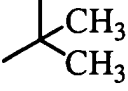
Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 28 para dar 7-amino-4-(4-fluorofenil)-2H-1,4- benzotiazin-3(4H)-ona.

EM(APCI) m/z: 275 [M+H]⁺

20 Exemplo de Referência 32 a 45

Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1 para dar compostos mostrados nas seguintes Tabelas 33 a 34.

Tabela 33

			
Ref. exem- plo Nos.	Ar		Propriedades físico- químicas etc.
32			EM(APCI)m/z: 275 [M+H] ⁺

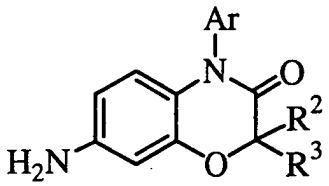
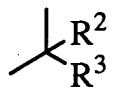
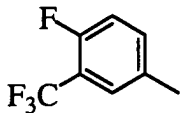
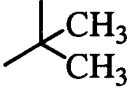
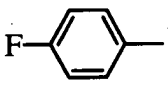
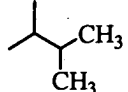
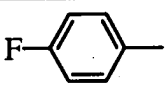
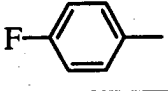
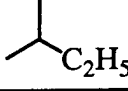
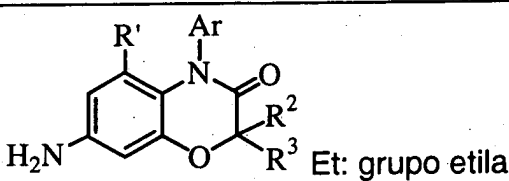
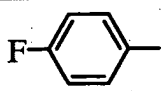
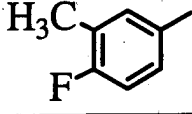
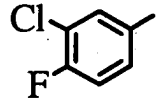
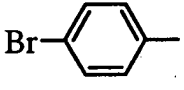
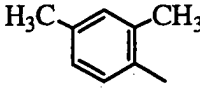
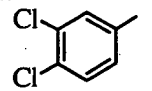
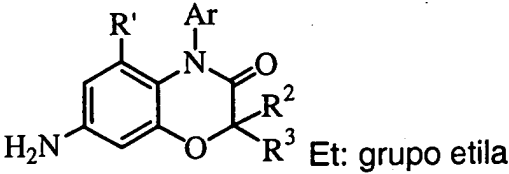
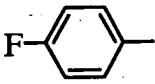
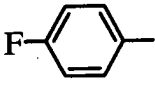
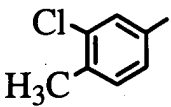
			
Ref. exem- plo Nos.	Ar		Propriedades físico- químicas etc.
33			EM(APCI)m/z: 355 [M+H] ⁺
34			EM(APCI)m/z: 301 [M+H] ⁺
35			EM(APCI)m/z: 299 [M+H] ⁺
36			EM(APCI)m/z: 287 [M+H] ⁺

Tabela 34

					
Ref. Ex. Nºs	Ar	R'	R ²	R ³	Propriedades físico- químicas etc.
37		H	CH ₃	EtOCO-	EM(APCI)m/z: 345 [M+H] ⁺
38		H	H	H	EM(APCI)m/z: 273 [M+H] ⁺
39		H	H	H	EM(APCI)m/z: 293/295 [M+H] ⁺
40		H	CH ₃	CH ₃	EM(APCI)m/z: 347/349 [M+H] ⁺
41		H	CH ₃	CH ₃	EM(APCI)m/z: 297 [M+H] ⁺
42		H	CH ₃	CH ₃	EM(APCI)m/z: 337/339 [M+H] ⁺

					
Ref. Ex. N ^o s	Ar	R'	R ²	R ³	Propriedades físico-químicas etc.
43		F	CH ₃	CH ₃	EM(APCI)m/z: 305 [M+H] ⁺
44		H	H	F	Note 1
45		H	CH ₃	CH ₃	EM(APCI)m/z: 317/319 [M+H] ⁺

Nota 1: O composto foi usado como um material de partida na seguinte etapa sem purificação adicional.

Exemplo de Referência 46

- 5 (1) Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(1) a (2) para dar 4-(3-cloro-4-metilafenil)-2,2- dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como um pó amarelo pálido.

EM(APCI) m/z: 347/349 [M+H]⁺

- 10 (2) O composto obtido na etapa (1) acima (110 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(3) para dar 7-amino-4-(3-cloro-4- metilafenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (100 mg) como um óleo viscoso incolor.

EM(APCI) m/z: 317/319 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 47

- 15 _____(1) Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 2(1) para dar 2,2- dimetil-7-nitro-4-(1-fenilaetil)-2H- 1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como óleo amarelo viscoso decorado.

EM(APCI) m/z: 327 [M+H]⁺

- 20 (2) O composto obtido na etapa (1) acima (200 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 2(2) para dar

7-amino-2,2-dimetil-4-(1- fenilaetil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (123 mg) como um pó marrom pálido.

EM(APCI) m/z: 297 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 48

5 (1) A uma solução de 2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin- 7-carboxilato de metila (1,00 g) em tetraidrofurano (50 mL) foi adicionada gota a gota de uma solução 1M de hidreto de diisobutila alumínio em tolueno (13.1 mL) sob resfriamento em banho de gelo seco/acetona sob atmosfera de argônio, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 2,5
10 horas. A esta foi ainda adicionada uma solução 1M de hidreto de diisobutila alumínio em tolueno (8,5 mL), e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 1,5 hora. A mistura de reação foi derramada a uma solução aquosa de HCl 2N, e a mistura foi extraída com dietiléter. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio
15 e salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada a vácuo. O resíduo foi triturado em acetato de etila para dar 7-(hidroximetil)- 2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (389 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 222 [M+H+CH₃OH-H₂O]⁺

(2) A uma solução do composto obtido na etapa (1) acima (388
20 mg) e N-(terc-butoxicarbonil)metanossulfonamida (548 mg) em tolueno (10 mL) foi adicionado cianometileno tri-n-butilfosforano (678 mg), e a mistura foi agitada a 50°C por 8 horas. À mistura de reação foi ainda adicionado ciano-
metileno tri-n-butilfoforano (678 mg), e a mistura foi agitada a 80°C por 18 horas. À mistura de reação foi adicionada uma solução aquosa saturada de
25 bicarbonato de sódio, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A cama-
da orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concen-
trada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-
gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 4/1 → 1/1), e triturado com diiso-
propiléter para dar [(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro- 2H-1,4-benzoxazin-7-
30 ila)metil](metilasulfonil)carbamato de terc-butila (217 mg) como um pó inco-
lor.

EM(APCI) m/z: 402 [M+NH₄]⁺

Exemplo de Referências 49

(1) 6-bromo-3,3-dimetilaquinolin-2,4-(1H,3H)-diona (1,0 g) e ácido 4-fluorofenil-borônico (1,04 g) foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(2) para obter 6-bromo-1-(4-fluorofenil)-3,3-dimetilaquinolin-2,4-(1H,3H)-diona (1,02 g) como um sólido incolor.

EM(APCI) m/z: 362/364 [M+H]⁺

(2) O composto obtido na etapa (1) acima (650 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 7(3) para dar [1-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidroquinolin-6-ila]carbamato de terc-butila (209 mg) como um pó amarelo pálido.

EM(APCI) m/z: 399 [M+H]⁺

(3) O composto obtido na etapa (2) acima (570 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 7(4) para dar 6-amino-1-(4-fluorofenil)-3,3-dimetilaquinolin-2,4-(1H,3H)-diona (342 mg) como um pó amarelo.

EM(APCI) m/z: 299 [M+H]⁺

(4) O composto obtido na etapa (3) acima (150 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo 1 para dar N-[1-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidroquinolin-6-ila]metanossulfonamida (173 mg) como um pó amarelo pálido.

EM(APCI) m/z: 377 [M+H]⁺

Exemplo de Referências 50

(1) 2-amino-4-cloro-5-nitrofenol (10,0 g) e α -bromoisobutirato de etila (7,4 mL) foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(1) para dar 6-cloro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (6,82 g) como um pó marrom pálido.

EM(APCI) m/z: 255/257 [M-H]⁻

(2) O composto obtido na etapa (1) acima (6,82 g) e ácido de 4-fluorofenil-borônico (7,44 g) foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(2) para dar 6-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (6,22 g) como um pó amarelo

pálido.

EM(APCI) m/z: 368/370 $[M+NH_4]^+$

(3) O composto obtido na etapa (2) acima (300 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo 43 para dar [4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-ila]carbamato de terc-butila (63 mg) como um sólido amarelo.

EM(APCI) m/z: 432 $[M+H]^+$

(4) O composto obtido na etapa (3) acima (150 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(3) para dar [7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-ila]carbamato de terc-butila (78 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 402 $[M+H]^+$

Exemplo de Referência 51

(1) A uma mistura de 6-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (composto obtido no Exemplo de Referência 50(2); 200 mg), carbonato de potássio (236 mg), tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (66 mg) e dioxano (2 mL), foi adicionado trimetilboroxin (80 μ L) sob atmosfera de argônio, e a mistura foi refluxada sob aquecimento por 18 horas. Após resfriamento, a mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celita, e os insolúveis foram lavados com tetraidrofurano. O filtrado e as lavagens foram combinados e concentrados a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 9/1) para dar 4-(4-fluorofenil)-2,2,6-trimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (10 mg) como um pó amarelo pálido.

EM(APCI) m/z: 331 $[M+H]^+$

(2) O composto obtido na etapa (1) acima (122 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(3) para dar 7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2,6-trimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (28 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 301 $[M+H]^+$

Exemplo de Referência 52

(1) Uma mistura de 6-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (composto obtido no Exemplo de Referência 50(2); 400 mg), acetato de paládio (5.1 mg), racêmico 2-(di-terc-butilfosfino)-1,1'-binaftil (11,4 mg), carbonato de cézio (557 mg), metanol (1 mL) e tolueno (4 mL) foi agitada a 70°C sob atmosfera de argônio por 26 horas. Após resfriamento, a mistura de reação foi adicionada água, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi suspenso em clorofórmio (4 mL) e a este foi adicionado 1-hidroxibenzotriazole (154 mg) e cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (208 mg). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. À mistura de reação foi adicionada água, e a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em NH-sílica-gel (Chromatorex NH-sílica-gel; solvente; n-hexano/acetato de etila = 9/1) para dar 4-(4-fluorofenil)-6-metóxi-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (147 mg) como um pó amarelo pálido.

EM(APCI) m/z: 347 [M+H]⁺

(2) O composto obtido na etapa (1) acima (130 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(3) para dar 7-amino-4-(4-fluorofenil)-6-metóxi-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (110 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 317 [M+H]⁺

25 Exemplo de Referência 53

(1) A uma solução de 2-amino-5-nitrofenol (4,62 g) em N,N-dimetilaformamida (150 mL), foi adicionado carbonato de potássio (12,44 g), e a esta foi adicionado gota a gota clorometilmetiléter (2,73 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2,5 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada sucessivamente com água e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em NH-

sílica-gel (Chromatorex NH-sílica-gel; solvente; n-hexano/acetato de etila = 2/1) para dar [2-(metoximetóxi)-4-nitrofenil]amina (4.76 g) como um óleo amarelo.

EM(APCI) m/z: 199 [M+H]⁺

- 5 (2) A uma solução do composto obtido na etapa (1) acima (3,00 g) em clorofórmio (130 mL), foi adicionado N-bromossuccinimida (4,04 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi diluída com clorofórmio, lavada sucessivamente com água, uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura, e seca sobre
- 10 sulfato de magnésio. A camada orgânica foi filtrada através de uma almofada de NH-sílica-gel (Chromatorex NH-sílica-gel) e uma almofada de celita, e o filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 19/1 → 1/1), e triturado com n-hexano/diisopropiléter para dar [2-bromo-6-(metoximetóxi)-4-
- 15 nitrofenil]- amina (2,19 g) como pó laranja.

ESI-EM m/z: 275/277 [M-H]⁻

- (3) A uma solução do composto obtido na etapa (2) acima (1,51 g) e piridina (0.89 mL) em clorofórmio (40 mL), foi adicionado gota a gota brometo de 2-bromo-2-metilapropionila (1,35 mL) sob resfriamento com gelo,
- 20 e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas. A mistura de reação foi diluída com clorofórmio, lavada sucessivamente com água, uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato
- 25 de etila = 4/1) para dar 2-bromo-N-[2-bromo-6-(metoximetóxi)-4-nitrofenil]- 2-metilapropionamida (1.81 g) como um óleo laranja.

EM(ESI) m/z: 423/425 [M-H]⁻

- (4) A uma solução do composto obtido na etapa (3) acima (1,43 g) em diclorometano (100 mL), foi adicionado ácido trifluoroacético (4 mL), e
- 30 a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada sucessivamente com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, e concentrada a vácuo. O resíduo

resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 17/3 → 1/1) para dar 2-bromo-N-(2-bromo-6-hidróxi-4-nitrofenil)-2-metilapropionamida (1,09 g) como um pó amarelo pálido.

5 ESI-EM m/z: 379/381/383 [M-H]⁻

(5) A uma solução do composto obtido na etapa (4) acima (1,09 g) em N,N-dimetilaformamida (40 mL), foi adicionado carbonato de potássio (1,19 g), e a mistura foi agitada a 50°C por 17 horas. Após resfriamento, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada sucessivamente com água e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi triturado com diisopropiléter para dar 5-bromo-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (0,79 g) como um pó incolor.

ESI-EM m/z: 299/301 [M-H]⁻

15 (6) O composto obtido na etapa (5) acima (570 mg) e ácido 4-fluorofenil-borônico (529 mg) foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(2) para dar 5-bromo-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (306 mg) como um pó amarelo pálido.

20 EM(APCI) m/z: 395/397 [M+H]⁺

(7) O composto obtido na etapa (6) acima (305 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(3) para dar 7-amino-5-bromo-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (218 mg) como um pó amarelo pálido.

25 EM(APCI) m/z: 365/367 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 54

(1) O composto obtido no Exemplo de Referência 53(1) (3,39 g) e N-clorosuccinimida (3,43 g) foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 53(2), e, em seguida, o produto resultante (1,76 g) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 53(3) a (5) para dar 5-cloro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (0.85 g) como um pó incolor.

ESI-EM m/z: 255/257 [M-H]⁻

(2) O composto obtido na etapa (1) acima (134 mg) e ácido 4-fluorofenil-borônico (292 mg) foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(2) para dar 5-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (206 mg) como um pó amarelo (produto bruto).

(3) O composto obtido na etapa (2) acima (206 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(3) para dar 7-amino-5-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (107 mg) como um pó amarelo pálido.

EM(APCI) m/z: 321/323 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 55

Uma mistura de 7-amino-5-bromo-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (composto obtido no Exemplo de Referência 53(7); 140 mg), carbonato de potássio (159 mg), dioxano (11 mL), trimetilboroxin (134 µL) e [1,1'-bis(difenilafosfina)ferroceno]dicloropáldio(II) (31 mg) foi refluxada sob atmosfera de argônio por 2 horas. Após resfriamento, a mistura de reação foi adicionada água, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 3/1 → 3/7) para dar 7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2,5-trimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (102 mg) como um pó amarelo pálido.

EM(APCI) m/z: 301 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 56

(1) A uma suspensão de 6-amino-2,4-xilenol (0,69 g) e carbonato de potássio (3,46 g) em N,N-dimetilaformamida (20 mL), foi adicionado α-bromoisobutilato de etila (1,3 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. Após resfriamento, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila, e a mistura foi lavada sucessivamente com água e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em

silica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 19/1 → 3/1), e triturado com diisopropiléter para dar 2,2,6,8-tetrametil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (0,28 g) como um pó cinza.

EM(APCI) m/z: 206 [M+H]⁺

- 5 (2) A uma solução do composto obtido na etapa (1) acima (337 mg) em anidrido acético (6 mL), foi adicionado ácido nítrico 70% (115 µL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 hora. À mistura de reação foi adicionado ácido nítrico 70% (94 µL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 17 horas. A mistura de reação foi gradualmente derramada a uma mistura de gelo e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, a mistura foi extraída com dietiléter. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada a vácuo. O resíduo foi triturado com n-hexano/diisopropiléter para dar 2,2,6,8-tetrametil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (138 mg) como um pó incolor.
- 10
- 15

ESI-EM m/z: 249 [M-H]⁻

- (3) O composto obtido na etapa (2) acima (185 mg) e ácido 4-fluorofenil-borônico (207 mg) foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(2) para dar 4-(4-fluorofenil)-2,2,6,8-tetrametil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (128 mg) como um pó incolor.
- 20

EM(APCI) m/z: 362 [M+NH₄]⁺

- (4) A uma solução do composto obtido na etapa (3) acima (125 mg) em metanol (17 mL), foi adicionado 10% de paládio-carbono (100 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente sob pressão atmosférica de hidrogênio por 2 horas. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em silica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila (19/1) → acetato de etil), e triturado com diisopropiléter para dar 7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2,6,8-tetrametil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (103 mg) como um pó incolor.
- 25
- 30

EM(APCI) m/z: 315 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 57

(1) A uma suspensão de 2-amino-5-nitrofenol (1,98 g) e fluoreto de potássio (2,24 g) em N,N-dimetilaformamida (40 mL), foi adicionado bromofluoroacetato de etila (2,85 g), e a mistura foi agitada a 60°C por 44 horas. Após resfriamento, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila, e a mistura foi lavada sucessivamente com água e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 19/1 → 1/1), e triturado com n-hexano/diisopropiléter para dar 2-flúor-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (1.14 g) como um pó amarelo.

ESI-EM m/z: 211 [M-H]⁻

(2) O composto obtido na etapa (1) acima (0,86 g) e ácido 4-fluorofenil-borônico (1,13 g) foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(2) para dar 2-flúor-4-(4-fluorofenil)-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (0.65 g) como um pó amarelo.

EM(APCI) m/z: 339 [M+H+MeOH]⁺

Exemplo de Referência 58

A uma solução de ácido 1-hidroxíciclopentano carboxílico (2,00 g) em metanol (15 mL), foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (0,1 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi concentrada a vácuo, e o resíduo resultante foi diluído com dietiléter. A mistura foi lavada sucessivamente com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada a vácuo para dar metila 1-hidróxi-ciclopentanecarboxilato (2,06 g) como um óleo marrom pálido.

EM(APCI) m/z: 162 [M+NH₄]⁺

Exemplo de Referência 59

Ácido 1-Hidroxíciclohexano carboxílico (2,50 g) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 58 para dar 1-hidroxíciclohexanocarboxilato de metila (2.55 g) como um óleo amarelo pálido.

EM(APCI) m/z: 176 $[M+NH_4]^+$

Exemplo de Referência 60

(1) A uma solução de 2-etil-2-ácido hidroxibutírico (5,00 g) em metanol (35 mL) foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (0,25 mL), e a
5 mistura foi refluxada à temperatura ambiente por 18 horas e, em seguida, refluxada sob aquecimento por 18 horas. Após resfriamento, a mistura de reação foi concentrada a vácuo, e o resíduo resultante foi diluído com dietiléter. A mistura foi lavada sucessivamente com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concen-
10 trada a vácuo. O resíduo foi destilado para dar 2-etil-2-hidroxibutirato de metila (3,70 g) como um óleo incolor.

b.p. 60 – 61°C/20 mmHg

(2) A uma solução do composto obtido na etapa (1) acima (525 mg) e 4-cloro-2-fluoronitrobenzeno (600 mg) em tetraidrofurano (10 mL), foi
15 adicionado 60% de hidreto de sódio (dispersão oleosa, 150 mg) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. À mistura de reação foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amônia, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada a vá-
20 cuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 20/1 → 3/1) para dar 2-(5-cloro-2-nitrofenóxi)- 2-etilabutirato de metila (788 mg) como um óleo incolor.

EM(APCI) m/z: 319/321 $[M+NH_4]^+$

(3) A uma solução do composto obtido na etapa (2) acima (0,77
25 g) em acetato de etila (10 mL), foi adicionado dihidrato cloreto de estanho (II) (2,88 g), e a mistura foi agitada a 80°C por 4 horas. Após resfriamento, à mistura de reação foram adicionados uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e acetato de etila, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi filtrada através de uma almofada de celita,
30 e o filtrado foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-

hexano/acetato de etila = 10/1 $\rightarrow$ 2/1) para dar 7-cloro-2,2-dietil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (490 mg) como um pó incolor.

ESI-EM m/z: 238/240 [M-H]⁻

(4) O composto obtido na etapa (3) acima (475 mg) e ácido 4-fluorofenil-borônico (554 mg) foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(2) para dar 7-cloro-2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (514 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 334/336 [M+H]⁺

(5) O composto obtido na etapa (4) acima (150 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 7(3) para dar [2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]carbamato de terc-butila (187 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 415 [M+H]⁺

(6) O composto obtido na etapa (5) acima (175 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 7(4) para dar 7-amino-2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (126 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 315 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 61

Uma mistura de 7-amino-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (composto obtido no Exemplo de Referência 3(1); 150 mg), 5-bromo-2-clorotolueno (321 mg), iodeto de cobre (I) (37 mg), carbonato de potássio (216 mg), N,N'-dimetilaetilenodiamina (40 μ L) e tolueno (8 mL), foi aquecida a 110°C durante toda a noite sob atmosfera de argônio. Após resfriamento, a mistura de reação foi adicionada água, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 4/1 $\rightarrow$ 1/1) para dar 7-amino-4-(4-cloro-3-metilafenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (98 mg) como um pó laranja pálido.

EM(APCI) m/z: 317/319 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 62

(1) A uma solução de 2-bromo-5-nitrofenol (1,83 g) e carbonato de cézio (5,48 g) em N,N-dimetilaformamida (31 mL), foi adicionado α -bromoisobutilato de etila (2,46 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 dias. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, e a
5 mistura foi lavada sucessivamente com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 19/1 $\rightarrow$ 87/13) para dar 2-(2-bromo-5-nitrofenóxi)-2-metilpropionato de etila (1,93 g) como um óleo viscoso incolor.

10 EM(APCI) m/z: 349/351 $[M+NH_4]^+$

(2) A uma solução do composto obtido na etapa (1) acima (150 mg) e 2-cloro-4-fluoroanilina (263 mg) em diclorometano (10 mL), foi adicionado gota a gota solução 2M de trimetilalumínio em tolueno (903 μ L) sob atmosfera de argônio, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1,5
15 hora. À mistura de reação foi adicionado ácido clorídrico 1N (20 mL) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 24/1 $\rightarrow$ 17/3) para dar 2-(2-bromo-5-nitrofenóxi)-N-
20 (2-cloro- 4-fluorofenil)-2-metilpropionamida (194 mg) como um óleo viscoso amarelo decorado.

EM(APCI) m/z: 448/450 $[M+NH_4]^+$

(3) Uma mistura do composto obtido na etapa (2) acima (190 mg), iodeto de cobre (I) (168 mg), carbonato de potássio (73 mg) e piridina
25 (8 mL) foi aquecida a 100°C durante toda a noite sob atmosfera de argônio. Após resfriamento, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila, e a mistura foi lavada sucessivamente com uma solução aquosa de ácido cítrico, água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em NH-sílica-gel (Chromatorex NH-sílica-gel; solvente; n-hexano/acetato de etila = 24/1 $\rightarrow$ 41/9), e
30 triturado com n-hexano/dietiléter para dar 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (73 mg) como um sólido laranja.

EM(APCI) m/z: 351/353 [M+H]⁺

(4) O composto obtido na etapa (3) acima (63 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(3) para dar 7-amino-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

5 (54 mg) como um pó laranja.

EM(APCI) m/z: 321/323 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 63

(1) A uma solução de 2-(2-bromo-5-nitrofenóxi)-2-metilapropionato de etila (composto obtido no Exemplo de Referência 62(1);
10 332 mg) em tetraidrofurano (1 mL)-etanol (2 mL), foi adicionado uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5N (2 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi acidificada com HCl 6N (3 mL), e a mistura foi extraída com dietiléter. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada a vácuo para
15 dar 2-(2-bromo-5-nitrofenóxi)-2-metila ácido propiônico (297 mg) como cristais incolores.

ESI-EM m/z: 302/304 [M-H]⁻

(2) A uma solução do composto obtido na etapa (1) acima (295 mg) em diclorometano (10 mL), foram adicionados oxalil cloreto (253 µL) e
20 uma gota de N,N-dimetilaformamida, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante toda a noite. A mistura de reação foi concentrada a vácuo para dar cloreto de 2-(2-bromo-5-nitro- fenóxi)-2-metilapropionila bruto. À uma solução de 4-flúor-2,6-dimetil-anilina (149 mg) em tetraidrofurano (15 mL), foi adicionado gota a gota solução de n-butila lítio/hexano 1,6 N (680
25 µL) sobre um período de um minuto sob resfriamento em banho de gelo seco-acetona sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada na mesma temperatura por 5 minutos. A esta foi adicionado rapidamente uma solução de cloreto de 2-(2-bromo-5-nitrofenóxi)-2-metilapropionila em tetraidrofurano (10 mL), e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. À mistu-
30 ra de reação foi adicionada uma solução aquosa de ácido cítrico, e a mistura foi basificada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada sucessivamente

com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em NH-sílica-gel (Chromatorex NH-sílica-gel; solvente; n-hexano/acetato de etila = 19/1 → 3/1) para dar 2-(2-bromo-5-nitro- fenóxi)-N-(4-flúor-2,6-dimetil fenil)-

5 2-metilapropionamida (262 mg) como um sólido incolor.

EM(APCI) m/z: 425/427 [M+H]⁺

(3) O composto obtido na etapa (2) acima (260 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 62(3) para dar 4-(4-flúor-2,6-dimetil-fenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

10 (76 mg) como um pó amarelo pálido.

EM(APCI) m/z: 345 [M+H]⁺

(4) O composto obtido na etapa (3) acima (69 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(3) para dar 7-amino-4-(4-flúor-2,6-dimetilafenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

15 (62 mg) como um pó laranja.

EM(APCI) m/z: 315 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 64

(1) A uma solução do composto obtido no Exemplo de Referência 63(1) (295 mg) em diclorometano (10 mL), foram adicionados cloreto de oxalila (253 µL) e uma gota de N,N-dimetilaformamida, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante toda a noite. A mistura de reação foi concentrada a vácuo para dar cloreto de 2-(2-bromo-5-nitrofenóxi)-2-metilapropionila bruta. A uma solução de 2-amino-5-bromo-3- metilapiridina (727 mg) em tetraidrofurano (20 mL), foi adicionado gota a gota solução 1M de lítio bis(trimetilasilil)amida-tetraidrofurano (3,88 mL) sobre um período de um minuto sob resfriamento em banho de gelo seco-acetona sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada na mesma temperatura por 5 minutos. A esta foi adicionada rapidamente uma solução de 2-(2-bromo-5-nitrofenóxi)-2-metilapropionil cloreto em tetraidrofurano (10 mL), e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. À mistura de reação foi adicionada uma solução aquosa de ácido nítrico, e a mistura foi basificada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etila. A

camada orgânica foi lavada sucessivamente com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em NH-sílica-gel (Chromatorex NH-sílica-gel; solvente; n-hexano/acetato de etila = 19/1 → 3/1) para dar N-(5-bromo-3-metilapiridin-2-ila)-2-(2-bromo-5-nitrofenóxi)-2-metil- propionamida (599 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 472/474 [M+H]⁺

(2) O composto obtido na etapa (1) acima (598 mg) e brometo de cobre (I) (733 mg) foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 62(3) para dar 4-(5-bromo-3-metilapiridin-2-ila)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)- ona (154 mg) como um pó laranja decorado.

EM(APCI) m/z: 392/394 [M+H]⁺

(3) O composto obtido na etapa (2) acima (148 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(3) para dar 7-amino-4-(5-bromo-3- metilapiridin-2-ila)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (136 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 362/364 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 65

(1) Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 62(1) a (3) para dar 2,2-dimetil-4-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como um pó amarelo pálido.

EM(APCI) m/z: 381 [M+H]⁺

(2) O composto obtido na etapa (1) acima (75 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(3) para dar 7-amino-2,2-dimetil-4-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (65 mg) como um sólido laranja.

EM(APCI) m/z: 351 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 66

(1) Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 62(1) a (3)

para dar 4-(2,2-difluór-1,3-benzodioxol-5-il)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como um pó laranja pálido.

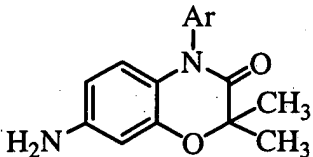
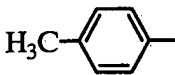
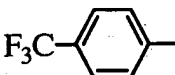
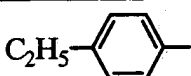
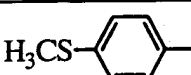
- (2) O composto obtido na etapa (1) acima (40 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(3) para dar
- 5 7-amino-4-(2,2-difluór-1,3-benzodioxol-5-il)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (13 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 349 [M+H]⁺

Exemplo de Referências 68 a 71

- Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 3 para dar
- 10 compostos mostrados na seguinte Tabela 35.

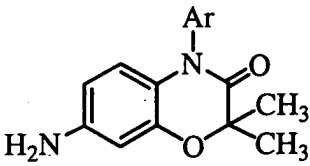
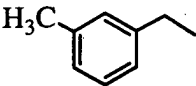
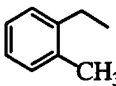
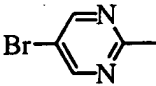
Tabela 35

		
Ref. Ex. N°s	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
68		EM(APCI)m/z: 283 [M+H] ⁺
69		EM(APCI)m/z: 337 [M+H] ⁺
70		EM(APCI)m/z: 297 [M+H] ⁺
71		EM(APCI)m/z: 315 [M+H] ⁺

Exemplo de Referências 72 a 74

- Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 2 para dar
- 15 compostos mostrados na seguinte Tabela 36.

Tabela 36

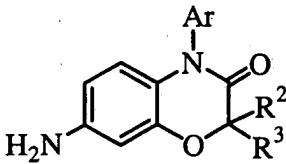
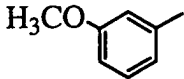
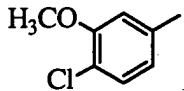
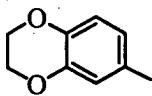
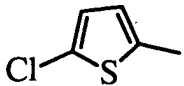
		
Ref. exemplo Nos.	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
72		EM(APCI)m/z: 297 [M+H] ⁺
73		EM(APCI)m/z: 297 [M+H] ⁺
74		EM(APCI)m/z: 349/351 [M+H] ⁺

Exemplos de Referência 75 a 109

Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 61 para dar

- 5 compostos mostrados nas seguintes Tabelas 37 a 41.

Tabela 37

				
Ref. Ex. N°s	Ar	R ²	R ³	Propriedades físico-químicas etc.
75		CH ₃	CH ₃	EM(APCI)m/z: 299 [M+H] ⁺
76		CH ₃	CH ₃	EM(APCI)m/z: 333/335 [M+H] ⁺
77		CH ₃	CH ₃	EM(APCI)m/z: 327 [M+H] ⁺
78		H	H	EM(APCI)m/z: 281/283 [M+H] ⁺

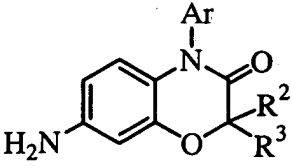
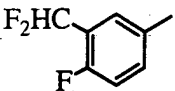
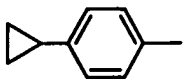
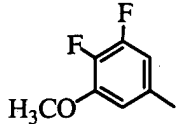
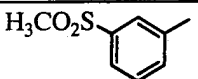
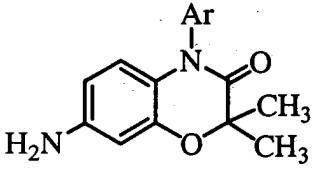
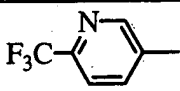
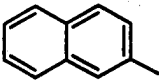
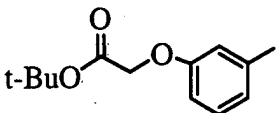
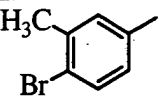
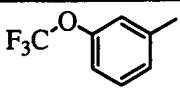
				
Ref. Ex. Nºs	Ar	R ²	R ³	Propriedades físico-químicas etc.
79		CH ₃	CH ₃	EM(APCI)m/z: 337 [M+H] ⁺
80		CH ₃	CH ₃	EM(APCI)m/z: 309 [M+H] ⁺
81		CH ₃	CH ₃	EM(APCI)m/z: 335 [M+H] ⁺
82		CH ₃	CH ₃	EM(APCI)m/z: 347 [M+H] ⁺

Tabela 38

 t-Bu: grupo terc-butila		
Ref. exemplo Nos.	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
83		EM(APCI)m/z: 338 [M+H] ⁺
84		EM(APCI)m/z: 319 [M+H] ⁺
85		EM(APCI)m/z: 399 [M+H] ⁺
86		EM(APCI)m/z: 361/363 [M+H] ⁺
87		EM(APCI)m/z: 353 [M+H] ⁺

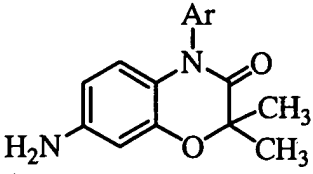
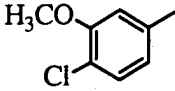
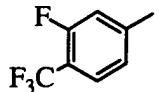
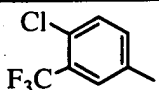
 t-Bu: grupo terc-butila		
Ref. exemplo Nos.	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
88		EM(APCI)m/z: 333/335 [M+H] ⁺
89		EM(APCI)m/z: 355 [M+H] ⁺
90		EM(APCI)m/z: 371/373 [M+H] ⁺

Tabela 39

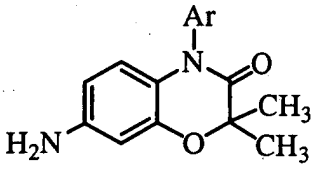
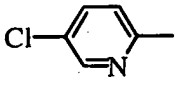
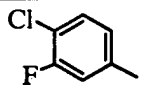
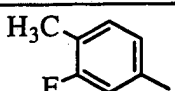
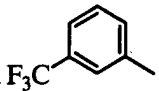
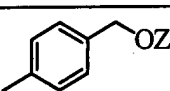
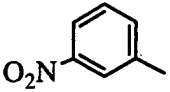
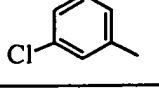
 Z = grupo benzoíla		
Ref. exemplo Nos.	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
91		EM(APCI)m/z: 304/306 [M+H] ⁺
92		EM(APCI)m/z: 321/323 [M+H] ⁺
93		EM(APCI)m/z: 301 [M+H] ⁺
94		EM(APCI)m/z: 337 [M+H] ⁺
95		EM(APCI)m/z: 403 [M+H] ⁺
96		EM(APCI)m/z: 314 [M+H] ⁺
97		EM(APCI)m/z: 303/305 [M+H] ⁺

Tabela 40

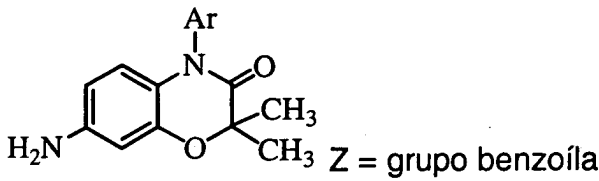
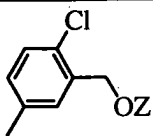
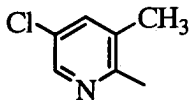
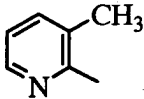
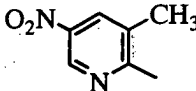
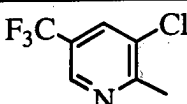
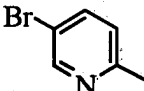
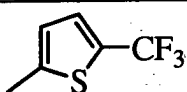
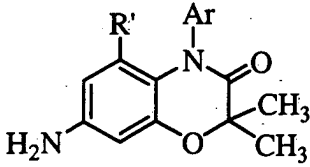
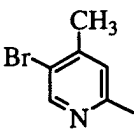
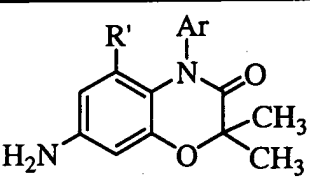
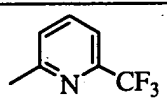
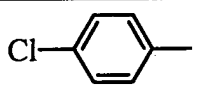
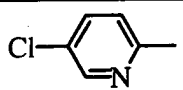
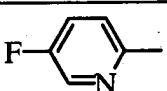
 $\text{Z} = \text{grupo benzoíla}$		
Ref. exemplo Nos.	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
98		EM(APCI)m/z: 437/439 $[\text{M}+\text{H}]^+$
99		EM(APCI)m/z: 318/320 $[\text{M}+\text{H}]^+$
100		EM(APCI)m/z: 284 $[\text{M}+\text{H}]^+$
101		EM(APCI)m/z: 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$
102		EM(APCI)m/z: 372/374 $[\text{M}+\text{H}]^+$
103		EM(APCI)m/z: 348/350 $[\text{M}+\text{H}]^+$
104		EM(APCI)m/z: 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tabela 41

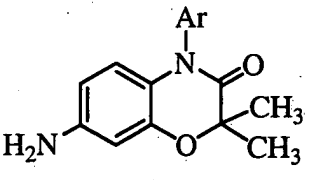
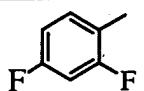
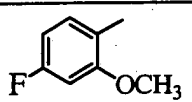
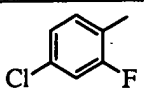
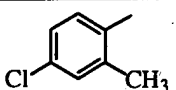
 $\text{R}' = \text{grupo benzoíla}$			
Ref. exemplo Nos.	R'	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
105	H		EM(APCI)m/z: 362/364 $[\text{M}+\text{H}]^+$

			
Ref. exemplo Nos.	R'	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
106	H		EM(APCI)m/z: 338 [M+H] ⁺
107	F		EM(APCI)m/z: 321/323 [M+H] ⁺
108	F		EM(APCI)m/z: 322/324 [M+H] ⁺
109	F		EM(APCI)m/z: 306 [M+H] ⁺

Exemplos de Referência 110 a 126

Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 62 para dar compostos mostrados nas seguintes Tabelas 42 a 44.

5 Tabela 42

		
Ref. exemplo Nos.	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
110		EM(APCI)m/z: 305 [M+H] ⁺
111		EM(APCI)m/z: 317 [M+H] ⁺
112		EM(APCI)m/z: 321/323 [M+H] ⁺
113		EM(APCI)m/z: 317/319 [M+H] ⁺

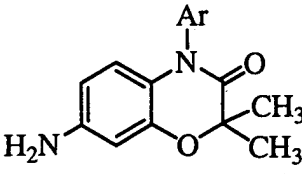
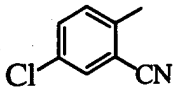
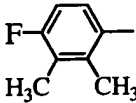
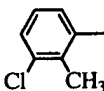
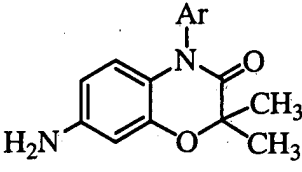
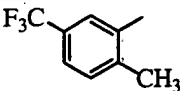
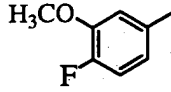
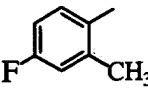
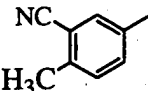
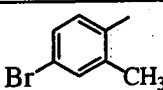
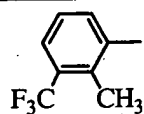
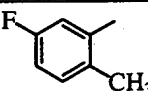
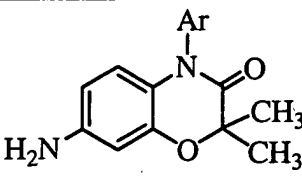
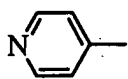
		
Ref. exemplo Nos.	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
114		EM(APCI)m/z: 328/330 [M+H] ⁺
115		EM(APCI)m/z: 315 [M+H] ⁺
116		EM(APCI)m/z: 317/319 [M+H] ⁺

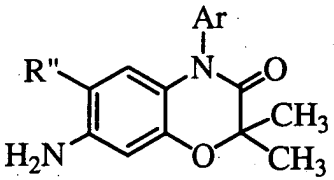
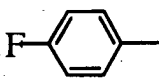
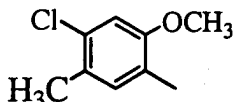
Tabela 43

		
Ref. exemplo Nos.	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
117		EM(APCI)m/z: 351 [M+H] ⁺
118		EM(APCI)m/z: 317 [M+H] ⁺
119		EM(APCI)m/z: 301 [M+H] ⁺
120		EM(APCI)m/z: 308 [M+H] ⁺
121		EM(APCI)m/z: 361/363 [M+H] ⁺
122		EM(APCI)m/z: 351 [M+H] ⁺
123		EM(APCI)m/z: 301 [M+H] ⁺

		
Ref. exemplo Nos.	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
124		Nota 2

Nota 2: O composto foi usado como um material de partida na seguinte etapa sem purificação adicional.

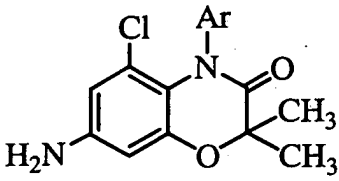
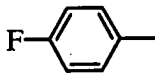
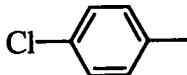
Tabela 44

			
Ref. exemplo Nos.	R''	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
125	F		EM(APCI)m/z: 305 [M+H] ⁺
126	H		EM(APCI)m/z: 347/349 [M+H] ⁺

Exemplos de Referência 127 a 128

- 5 Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 53 para dar compostos mostrados na seguinte Tabela 45.

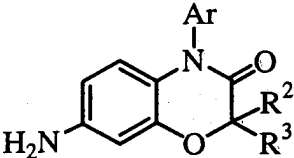
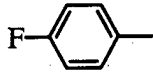
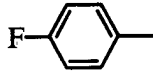
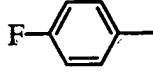
Tabela 45

		
Ref. exemplo Nos.	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
127		EM(APCI)m/z: 321/323 [M+H] ⁺
128		EM(APCI)m/z: 337/339 [M+H] ⁺

Exemplo de Referências 129 a 131

- Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 60(1) a (6) ou
- 5 Exemplo de Referência 60(2) a (6) para dar compostos mostrados na seguinte Tabela 46.

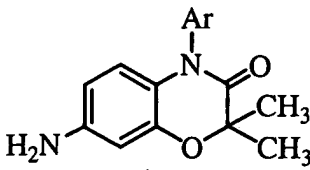
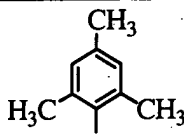
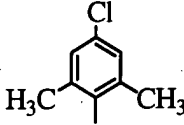
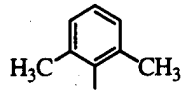
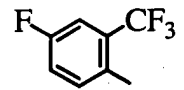
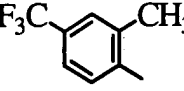
Tabela 46

			
Ref. exemplo Nos.	Ar		Propriedades físico-químicas etc.
129			EM(APCI)m/z: 285 [M+H] ⁺
130			EM(APCI)m/z: 313 [M+H] ⁺
131			EM(APCI)m/z: 327 [M+H] ⁺

Exemplos de Referência 132 a 136

- Os materiais de partida correspondentes foram tratados da
- 10 mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 63 para dar compostos conforme mostrado na seguinte Tabela 47.

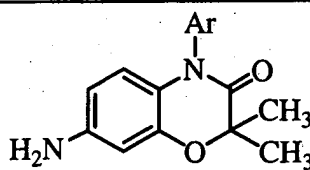
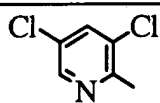
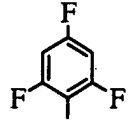
Tabela 47

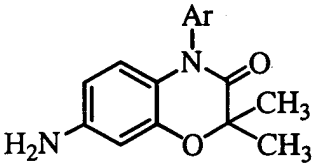
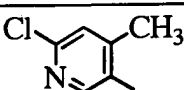
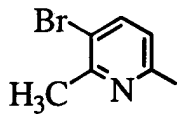
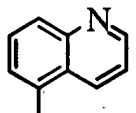
		
Ref. exemplo Nos.	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
132		EM(APCI)m/z: 311 [M+H] ⁺
133		EM(APCI)m/z: 331 [M+H] ⁺
134		EM(APCI)m/z: 297 [M+H] ⁺
135		EM(APCI)m/z: 355 [M+H] ⁺
136		EM(APCI)m/z: 351 [M+H] ⁺

Exemplos de Referência 137 a 141

Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 64 para dar compostos conforme mostrado na seguinte Tabela 48.

5 Tabela 48

		
Ref. exemplo Nos.	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
137		EM(APCI)m/z: 338/340 [M+H] ⁺
138		EM(APCI)m/z: 323 [M+H] ⁺

		
Ref. exemplo Nos.	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
139		EM(APCI)m/z: 318/320 [M+H] ⁺
140		EM(APCI)m/z: 362/364 [M+H] ⁺
141		EM(APCI)m/z: 320 [M+H] ⁺

Exemplo de Referência 142

(1) A uma solução de 5-bromo-2-clorobenzil álcool (1,0 g) e piri-
dina (0,44 mL) em clorofórmio (40 mL), foi adicionado cloreto de benzoíla
(0,58 mL) sob resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada à temperatura
5 ambiente durante toda a noite. À mistura de reação foi adicionado HCl 1N
sob resfriamento com gelo, e a mistura foi extraída com clorofórmio. A ca-
mada orgânica foi lavada sucessivamente com água, uma solução aquosa
saturada de bicarbonato de sódio e salmoura, seca sobre sulfato de magné-
sio e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi triturado com diisopropi-
10 léter para dar benzoato de 5-bromo-2-clorobenzila (753 mg) como um pó
incolor.

EM(APCI) m/z: 325/327 [M+H]⁺

(2) O composto obtido no Exemplo de Referência 3(1) (150 mg)
e o composto obtido na etapa (1) acima (508 mg) foram tratados da mesma
15 maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 61 para dar benzoato
de 5-(7-amino-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-ila)-2-
benzila (163 mg) como um pó verde.

EM(APCI) m/z: 437/439 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 143

20 (1) 4-Bromobenzila álcool (2,00 g) foi tratado da mesma maneira

conforme descrito no Exemplo de Referência 142(1) a (3) para dar benzoato de 4-bromobenzila (2,96 g) como um óleo incolor.

EM(APCI) m/z: 308/310 $[M+NH_4]^+$

- (2) O composto obtido na etapa (1) acima (454 mg) e o composto obtido no Exemplo de Referência 3(1) foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 61 para dar benzoato de 4-(7-amino-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-ila)benzila (220 mg) como um pó laranja.

EM(APCI) m/z: 403 $[M+H]^+$

10 Exemplo de Referência 143B

- (1) Uma mistura de 7-amino-5-bromo-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (composto obtido no Exemplo de Referência 53(7); 100 mg), tributila(1-etoxivinil)estanho (278 μ L), diclorobis(trifenilafosfina)paládio(II) (19 mg) e tolueno foi aquecida a 100°C sob atmosfera de argônio por 4 horas. Após resfriamento, a mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de NH-sílica-gel, e o filtrado foi concentrado a vácuo para dar 7-amino-5-(1-etoxivinil)-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como um produto bruto.

- (2) A uma solução do composto obtido na etapa (1) acima em dioxano (8 mL), foi adicionado HCl 6N (1 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 hora. À mistura de reação foi adicionada uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 2/1 $\rightarrow$ 1/1) para dar 5-acetil-7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (64 mg) como um óleo amarelo.

EM(APCI) m/z: 329 $[M+H]^+$

Exemplo de Referência 144

- (1) Uma mistura de 5-bromo-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (composto obtido no Exemplo de Referência 53(6); 100 mg), tributil(vinil)estanho (78 μ L) e tetra-

cis(trifenilafosfina)paládio(0) (59 mg) e dioxano foi refluxada sob atmosfera de argônio por 6 horas. Após resfriamento, a mistura de reação foi concentrada a vácuo, e o resíduo resultante foi diluído com acetonitrila e n-hexano. A camada de n-hexano foi removida da mistura, e a camada de acetonitrila
 5 foi concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (solvente; n-hexano/acetato de etila = 8/1 → 4/1), e filtrado através de NH-sílica-gel. O filtrado foi concentrado a vácuo para dar 4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-5-vinil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (40 mg) como um óleo amarelo pálido.

- 10 (2) O composto obtido na etapa (1) acima (40 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(3) para dar 7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-vinil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (23 mg) como um óleo amarelo-pálido.

EM(APCI) m/z: 313 [M+H]⁺

15 Exemplo de Referência 145

- (1) A uma solução de ácido 2-(2-bromo-5-nitrofenóxi)-2-metila propiônico (composto obtido no Exemplo de Referência 63(1); 304 mg) em diclorometano (5 mL), foram adicionados cloreto de oxalila (174 µL) e uma gota de N,N-dimetilaformamida, e a mistura foi agitada à temperatura ambi-
 20 ente por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada a vácuo, e o (cloreto de 2-(2-bromo-5-nitrofenóxi)-2-metilapropionila) residual foi dissolvido em clorofórmio (5 mL). À solução foram adicionados 5-amino- 6-cloro-2,2-difluor-1,3-benzodioxole (228 mg) e piridina (0,12 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante toda a noite. A mistura de reação foi diluída
 25 com clorofórmio, e a mistura foi lavada com HCl 2N, seca sobre sulfato de magnésio, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em NH-sílica-gel (Chromatorex NH-sílica-gel; solvente; n-hexano/acetato de etila = 97/3 → 85/15) para dar 2-(2-bromo-5-nitrofenóxi)-N-(6-cloro-2,2-difluor-1,3-benzodioxol-5-ila)-2-metilapropionamida (401 mg)
 30 como cristais incolores.

EM(APCI) m/z: 493/495 [M+H]⁺

- (2) O composto obtido na etapa (1) acima (400 mg) foi tratado da

mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 62(3) para dar 4-(6-cloro-2,2-diflúor-1,3-benzodioxol-5-ila)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (245 mg) como cristais incolores.

EM(APCI) m/z: 413/415 [M+H]⁺

- 5 (3) Uma mistura do composto obtido na etapa (2) acima (140 mg), metanol (2 mL), tetraidrofurano (4 mL), acetato de etila (4 mL) e Níquel de Raney foi agitada à temperatura ambiente sob pressão atmosférica de hidrogênio por 4 horas. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi lavado com salmoura, seco sobre sulfato de magnésio, e concentrado a vácuo para
- 10 dar 7-amino-4-(6-cloro-2,2-diflúor-1,3-benzodioxol-5-il)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (122 mg) como um pó incolor.

EM(APCI) m/z: 383/385 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 146

- (1) Uma mistura de 5-bromo-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (composto obtido no Exemplo de Referência
- 15 53(6), 2,00 g), cianeto de zinco (0,60 g), tetracis(trifenilafosfin)paládio(0) (0,60 g) e N,N-dimetil-formamida (30 mL) foi aquecida a 175°C sob irradiação de microondas por 5 minutos sob atmosfera de argônio. Após resfriamento, à mistura de reação foi adicionada água, e a mistura foi extraída com
- 20 acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (Solvente; n-hexano/acetato de etila = 95/5 → 65/35) para dar 4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-5-carbonitrila (1,42 g) como um pó amarelo
- 25 pálido.

EM(APCI)m/z:342 [M+H]⁺

- (2) O composto obtido na etapa (1) acima (70 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(3) para dar
- 7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-5-
- 30 carbonitrila (41 mg) como um pó amarelo pálido.

EM(APCI)m/z; 342 [M+H]⁺

Exemplo de Referências 147

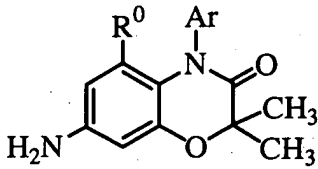
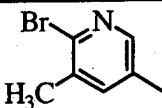
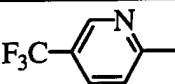
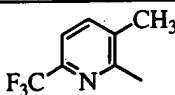
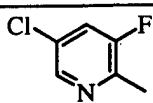
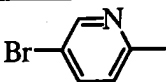
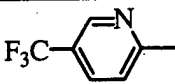
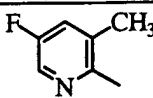
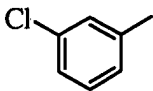
Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 64 para dar 7-amino-4-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como um pó amarelo-pálido.

5 EM(APCI) m/z; 318/320 [M+H]⁺

Exemplo de Referências 148 a 173

Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 61 para dar compostos mostrados nas seguintes Tabelas 49 a 51.

10 Tabela 49

			
Ref. exemplo Nos.	R ⁰	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
148	H		EM(APCI)m/z: 362/364 [M+H] ⁺
149	H		EM(APCI)m/z: 338 [M+H] ⁺
150	H		EM(APCI)m/z: 352 [M+H] ⁺
151	H		EM(APCI)m/z: 322/324 [M+H] ⁺
152	F		EM(APCI)m/z: 366/368 [M+H] ⁺
153	F		EM(APCI)m/z: 356 [M+H] ⁺
154	H		EM(APCI)m/z: 302 [M+H] ⁺
155	F		EM(APCI)m/z: 321/323 [M+H] ⁺

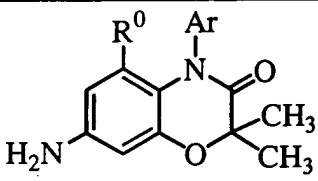
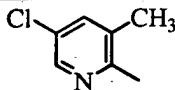
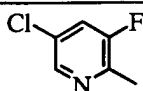
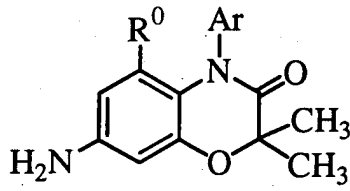
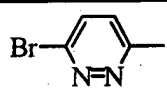
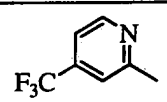
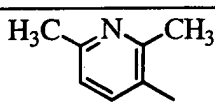
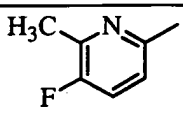
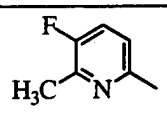
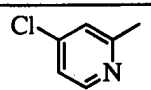
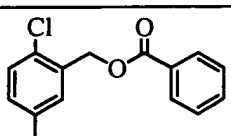
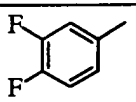
			
Ref. exemplo Nos.	R ⁰	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
156	F		EM(APCI)m/z: 336/338 [M+H] ⁺
157	F		EM(APCI)m/z: 340/342 [M+H] ⁺

Tabela 50

			
Ref. exemplo Nos.	R ⁰	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
158	H		EM(APCI)m/z: 349/351 [M+H] ⁺
159	H		EM(APCI)m/z: 338 [M+H] ⁺
160	H		EM(APCI)m/z: 298 [M+H] ⁺
161	F		EM(APCI)m/z: 320 [M+H] ⁺
162	H		EM(APCI)m/z: 302 [M+H] ⁺
163	F		EM(ESI)m/z: 320/322 [M-H] ⁻
164	F		EM(APCI)m/z: 455/457 [M+H] ⁺
165	F		EM(APCI)m/z: 323 [M+H] ⁺

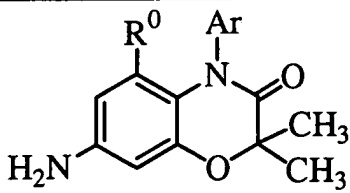
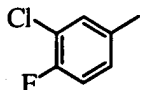
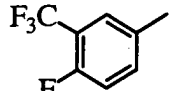
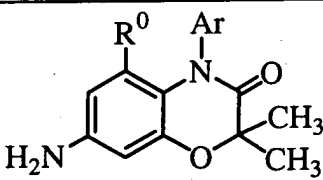
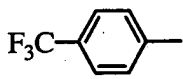
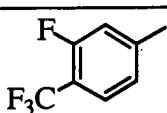
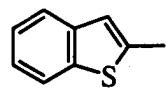
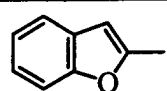
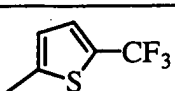
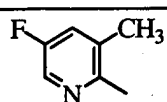
			
Ref. exemplo Nos.	R ⁰	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
166	F		EM(APCI)m/z: 339/341 [M+H] ⁺
167	F		EM(APCI)m/z: 373 [M+H] ⁺

Tabela 51

			
Ref. exemplo Nos.	R ⁰	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
168	F		EM(APCI)m/z: 355 [M+H] ⁺
169	F		EM(APCI)m/z: 373 [M+H] ⁺
170	H		EM(APCI)m/z: 325 [M+H] ⁺
171	H		EM(APCI)m/z: 309 [M+H] ⁺
172	F		EM(APCI)m/z: 302 [M+H] ⁺
173	F		EM(APCI)m/z: 320 [M+H] ⁺

Exemplo de Referência 174

(1) Uma mistura de 5-bromo-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (composto obtido no Exemplo de Referência 53(6), 200 mg), ácido ciclopila borônico (65 mg), fosfato de potássio (410

mg), tetrakis- (trifenilafosfina)paládio(0) (66 mg), água (0.1 mL) e tolueno (5 mL) foi aquecida a 100°C sob atmosfera de argônio por 4 horas. Após resfriamento, à mistura de reação foi adicionada água, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (Solvente; n-hexano/acetato de etila = 95/5 → 65/35) para dar 5-ciclopropil-4-(4-fluorfenil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (146 mg) como um pó amarelo-pálido.

10 EM(APCI)m/z: 357 [M+H]⁺

(2) O composto obtido na etapa (1) acima (140 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(3) para dar 7-amino-5-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (116 mg) como um pó marrom.

15 EM(APCI) m/z; 327 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 175

(1) Ozônio foi passado através de uma solução de 4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-5-vinil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (composto obtido no Exemplo de Referência 144(1), 500 mg) em diclorometano (20 mL) sob resfriamento em banho de gelo seco-acetona por 15 minutos. Argônio foi passado através da mistura de reação para remover quantidade em excesso de ozônio, e a esta foi adicionado dimetilsulfeto (0,22 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (Solvente; n-hexano/acetato de etila = 90/10 → 65/35) para dar 5-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-5-carbaldeído (1,42 g) como um pó amarelo pálido.

(2) A uma solução do composto obtido na etapa (1) acima (200 mg) em etanol (7 mL), foi adicionado borohidreto (33 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi derramada em água, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada a vácuo. O

resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (Solvente; n-hexano/acetato de etila = 95/5 → 50/50) para dar 4-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin- 3(4H)-ona (156 mg) como um pó amarelo-pálido.

5 EM(APCI)m/z: 364 $[M+NH_4]^+$

(3) O composto obtido na etapa (2) acima (150 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(3) para dar 7-amino-4-(4-flúor- fenil)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (120 mg) como um pó marrom-pálido.

10 EM(APCI)m/z: 317 $[M+H]^+$

Exemplo de Referência 176

Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 63 para dar 7-amino-2,2-dimetil-4-(1H-pirrol-1-ila)- 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona co-

15 mo um pó incolor.

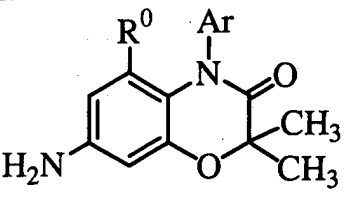
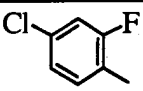
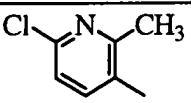
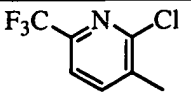
EM(APCI)m/z: 258 $[M+H]^+$

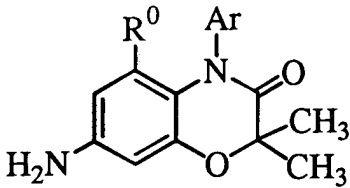
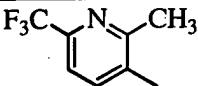
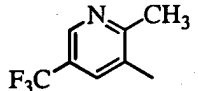
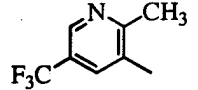
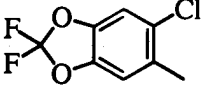
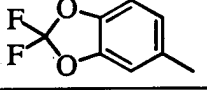
Exemplo de Referências 177 a 184

Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 145 para dar

20 compostos mostrados na seguinte Tabela 52.

Tabela 52

			
Ref. exemplo Nos.	R ⁰	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
177	F		EM(APCI)m/z: 339/341 $[M+H]^+$
178	F		EM(APCI)m/z: 336/338 $[M+H]^+$
179	H		EM(APCI)m/z: 372/374 $[M+H]^+$

			
Ref. exemplo Nos.	R ⁰	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
180	H		EM(APCI)m/z: 352 [M+H] ⁺
181	H		EM(APCI)m/z: 352 [M+H] ⁺
182	H		EM(APCI)m/z: 352 [M+H] ⁺
183	F		EM(APCI)m/z: 401/403 [M+H] ⁺
184	F		EM(APCI)m/z: 367 [M+H] ⁺

Exemplo de Referência 185

Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 60 para dar 7-amino-4-(4-fluorofenil)-2-metil-2-fenil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona como um pó incolor.

5

EM(APCI)m/z: 349 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 186

(1) A uma solução de diisopropilamina (1,42 mL) em tetraidrofurano (15 mL), foi adicionado gota a gota solução de n-butil lítio-n-hexano 1,6 M (6,37 mL) resfriada em um banho de gelo seco-acetona sob atmosfera de argônio, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 20 minutos. A esta foi adicionada gota a gota uma solução de 2-cloro-6-(trifluorometil)piridina (1,81 g) em tetraidrofurano (5 mL), e a mistura foi agitada por 2 horas. À mistura de reação foi adicionado iodeto de metila (0,69 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com dietiléter. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com HCl 0,5N, água, uma solução aquosa satu-

10

15

rada de bicarbonato de sódio e salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (Solvente; n-hexano → n-hexano/acetato de etila = 90/10) para dar 2-cloro-3-metil- 6-(trifluorometil)piridina (0,90 g) como um pó amarelo.

EM(APCI)m/z: 196/198 [M+H]⁺

(2) A uma mistura do composto obtido na etapa (1) acima (0,78 g), iodeto de sódio (1,80 g) e propionitrila (8 mL), foi adicionado cloreto de trimetilasilila (0,51 mL), e a mistura foi aquecida a 105°C por 2 dias. A mistura de reação foi derramada em água fria e extraída com dietiléter. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água, uma solução aquosa de 10% de tiosulfato de sódio, água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi triturado com n-hexano resfriado para dar 2-iodo-3-metil-6-(trifluorometil)- piridina (0,27 g) como um pó amarelo pálido.

EM(APCI)m/z: 288 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 187

Uma mistura de 2-amino-3-cloro-5-(trifluorometil)piridina (393 mg), trimetilboroxina (0,42 mL), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenila (38 mg), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (18 mg), fosfato de potássio (850 mg) e dioxano (4 mL) foi aquecida a 100°C sob atmosfera de argônio por 1 hora. Após resfriamento, à mistura de reação foi adicionada água fria, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (Solvente; n-hexano/acetato de etila = 70/30 → 30/70) para dar 2-cloro-3-metil-5-(trifluorometil)piridina (264 mg) como um pó incolor.

EM(APCI)m/z: 177 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 188

3-Amino-2-cloro-6-(trifluorometil)piridina (393 mg) foi tratada da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 187 para dar

3-amino-2-metil-6- (trifluorometil)piridina (118 mg) como um pó verde pálido.

EM(APCI)m/z: 177 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 189

(1) A uma solução de 2-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)piridina
 5 (1,87 g) em acetato de etila (40 mL), foi adicionado cloreto de estanho (II)
 dihidrato (8,22 g), e a mistura foi agitada a 80°C por 2 horas. Após resfria-
 mento, à mistura de reação foi adicionada uma solução aquosa saturada de
 bicarbonato de sódio, e a mistura foi vigorosamente agitada à temperatura
 ambiente e filtrada através de uma almofada de celita. O resíduo foi lavado
 10 com acetato de etila. O filtrado foi combinado com as lavagens, lavado su-
 cessivamente com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio,
 água e salmoura, seco sobre sulfato de sódio e concentrado a vácuo. O re-
 síduo resultante foi triturado com n-hexano para dar 3-amino-2-cloro-5-
 (trifluorometil)piridina (0,99 g) como um pó amarelo pálido.

15 EM(APCI)m/z: 197/199 [M+H]⁺

(2) A uma solução do composto obtido na etapa (1) acima (0,885
 mg), trietilamina (1,25 mL) e 4-dimetilaminopiridina (550 mg) em diclorome-
 tano (30 mL), foi adicionado gota a gota cloreto de acetila (0,48 mL) sob res-
 friamento com gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15
 20 horas. A esta foram ainda adicionados cloreto de acetila (0,48 mL) e trietila-
 mina 1.25 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas. À
 mistura de reação foi adicionada água, e a mistura foi agitada à temperatura
 ambiente por 30 minutos. A camada orgânica foi separada, lavada sucessi-
 vamente com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e sal-
 25 moura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O resíduo resul-
 tante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (Solvente; n-
 hexano/acetato de etila = 70/30 → 30/70), e triturado em n-hexano/acetato
 de etila para dar N-[2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-ila]- acetamida (0,38 g)
 como um pó amarelo-pálido.

30 EM(ESI)m/z: 237/239 [M-H]⁻

(3) Uma mistura do composto obtido na etapa (2) acima (358
 mg), trimetilboroxina (315 µL), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenila (62

mg), acetato de paládio (17 mg, carbonato de potássio (622 mg) e acetonitrila/água (2,5 mL/1,5 mL) foi aquecida a 100°C sob atmosfera de argônio - por 1 hora. À mistura de reação foram ainda adicionados trimetilboroxina (315 µL), 2-diciclohexilfosfino- 2',6'-dimetoxibifenila (62 mg) e acetato de paládio
 5 (17 mg), e a mistura foi agitada sob aquecimento (100°C□) por 14 horas. Após resfriamento, à mistura de reação foram adicionados água e acetato de etila e filtrada através de almofada de celita. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila novamente. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de
 10 sódio, tratada com carvão ativado e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (Solvente; n-hexano/acetato de etila = 50/50 → acetato de etil), e triturado com n-hexano/acetato de etila para dar N-[2-metil-5-(trifluorometil)-piridin-3-ila]acetamida (179 mg) como um pó incolor.

15 EM(APCI)m/z: 219 [M+H]⁺

(4) Uma suspensão do composto obtido na etapa (3) acima (170 mg) em HCl 6N foi refluxada sob aquecimento por 1 hora. A mistura de reação foi basificada com uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio, extraída com acetato de etila, seca sobre sulfato de sódio e concentrada a
 20 vácuo. O resíduo resultante foi recristalizado de n-hexano para dar 3-amino-2-metil-5-(trifluorometil)piridina (98 mg) como um pó incolor.

EM(APCI)m/z: 177 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 190

(1) A uma suspensão de 2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-
 25 3(4H)-ona (composto obtido no Exemplo de Referência 1(1), 1,00 g) em diclorometano (50 mL), foi adicionado bis(piridina)iodonium tetrafluoroborato (1,68 g), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. À mistura de reação foram ainda adicionados bis(piridina)-iodonium tetrafluoroborato (0,84 g) e ácido trifluorometanossulfônico (1,2 mL), e a mistura foi agitada à
 30 temperatura ambiente por 15 horas. A mistura de reação foi concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi diluído com acetato de etila, tetraidrofurano e água, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi

lavada sucessivamente com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, uma solução aquosa de tiosulfato de sódio 15%, água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi triturado em n-hexano/acetato de etila para dar 5-iodo-2,2-dimetil-7-nitro-2H-

5 1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (0,90 g) como um pó marrom pálido.

EM(ESI)m/z: 347 [M-H]⁻

(2) O composto obtido na etapa (1) acima (0,90 g) e ácido 4-flúor fenilborônico (1,44 g) foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(2) para dar 4-(4-fluorofenil)-5-iodo-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4- benzoxazin-3(4H)-ona (0,16 g) como um pó marrom.

EM(APCI)m/z: 443 [M+H]⁺

(3) A uma solução do composto obtido na etapa (2) acima (160 mg) em N-metilpirrolidona (3 mL), foram adicionados sucessivamente acetato de 2,2-diflúor-2- (fulurosulfonil) metila (0,046 mL) e brometo de cobre (I) (5.5 mg), e a mistura foi agitada a 120°C por 17 horas. A mistura de reação foi diluída com água, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (Solvente; n-hexano/acetato de etila = 95/5 to 70/30) para dar 4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-7-nitro-5-(trifluorometil)-2H-1,4- benzoxazin-3(4H)-ona (94 mg) como um pó amarelo-pálido.

(4) O composto obtido na etapa (3) acima (90 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(3) para dar 7-amino-4-(4-fluorofenil)- 2,2-dimetil-5-(trifluorometil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (73 mg) como um pó marrom-pálido.

EM(APCI)m/z: 355 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 191

7-Amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-(trifluorometil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (composto obtido no Exemplo de Referência 3(1), 200 mg) e 2-bromobenzotiazole (445 mg) foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 61 para dar 7-amino-4-(1,3-benzotiazol-2-ila)-2,2-dimetil- 5-(trifluorometil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

(12 mg) como um pó amarelo pálido.

EM(APCI)m/z: 326 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 192

(1) À 2-amino-3-flúor-5-nitrofenol (1,00 g) foi adicionado água (7 mL) e ácido bromídrico 48% (3 mL), e a este foi adicionado gota a gota gradualmente uma solução de nitrito de sódio (0,41 g) em água (2 mL) sob resfriamento em banho de gelo/NaCl para obter-se uma solução de sal de diazônio. A mistura foi agitada na mesma temperatura por 15 minutos. À uma solução de brometo de cobre (I) (0,96 g) em água (5 mL) e ácido bromídrico 48%, foi adicionado gota a gota gradualmente a solução de sal de diazônio sob resfriamento com gelo. A mistura foi agitada a 50°C por 30 minutos. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (Solvente; n-hexano/acetato de etila = 90/10 → 70/30) para obter-se 2-bromo-3-flúor-5-nitrofenol (1.15 g) como um pó amarelo pálido.

EM(ESI)m/z: 234/236 [M-H]⁻

(2) O composto obtido na etapa (1) acima (1,14 g) e etila α-bromoisobutirato (0,93 mL) foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 62(1) para dar 2-(2-bromo-3-flúor-5-nitrofenóxi)-2-metilapropionato de etila (0,85 g) como um óleo viscoso amarelo pálido.

EM(APCI)m/z: 367/369 [M+NH₄]⁺

(3) O composto obtido na etapa (2) acima (0,85 g) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 63(1) para dar ácido de 2-(2-bromo-3-flúor-5-nitrofenóxi)-2-metila propiônico (0,60 g) como um pó amarelo pálido.

EM(ESI)m/z: 320/322 [M-H]⁻

(4) O composto obtido na etapa (3) acima (150 mg) e 2-amino-5-bromo-3-metilapiridina (104 mg) foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 145(1) para dar 2-(2-bromo-3-flúor-5-

nitrofenóxi)-N-(5-bromo-3-metil-piridin-2-ila)-2-metilapropionamida (117 mg) como um pó incolor.

EM(APCI)m/z: 490/492 [M+H]⁺

- (5) A uma solução do composto obtido na etapa (4) acima (115 mg) em dimetilsulfóxido (7 mL), foi adicionado carbonato de potássio (35 mg), e a mistura foi agitada à 50°C por 1,5 hora. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada sucessivamente com uma solução aquosa de cloreto de amônia e água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada a vácuo.
- 10 O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (Solvente; n-hexano/acetato de etila = 95/5 → 80/20) para dar 4-(5-bromo-3-metilapiridin-2-ila)-5-flúor-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (72 mg) como um pó incolor.

EM(APCI)m/z: 410/412 [M+H]⁺

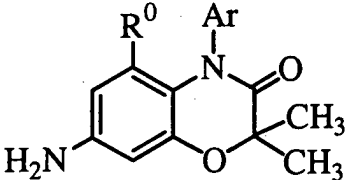
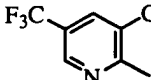
- 15 (6) O composto obtido na etapa (5) acima (66 mg) foi tratado da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 1(3) para dar 7-amino-4-(5-bromo-3-metilapiridin-2-ila)-5-flúor-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (55 mg) como um pó incolor.

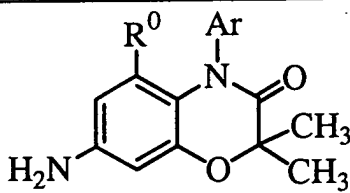
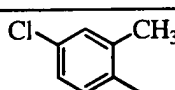
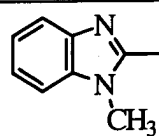
EM(APCI)m/z: 380/382 [M+H]⁺

20 Exemplos de Referência 193 a 196

Os materiais de partida correspondentes foram tratados da mesma maneira conforme descrito no Exemplo de Referência 192(2) a (6) para dar compostos mostrados na seguinte Tabela 53.

Tabela 53

			
Ref. exemplo Nos.	R ⁰	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
193	F		EM(APCI)m/z: 370 [M+H] ⁺

			
Ref. exemplo Nos.	R ⁰	Ar	Propriedades físico-químicas etc.
194	F		EM(APCI)m/z: 335/337 [M+H] ⁺
195	H		EM(APCI)m/z: 323 [M+H] ⁺

Experimento 1

[Ensaio de ligação de receptor de aldosterona]

(1) Preparação de fração de citosol de rim:

- Derivados de rins pós-adrenalectomia de ratos machos Sprague-Dawley (7 semanas de idade) foram homogeneizados na seguinte solução tampão e o homogeneizado foi centrifugado a 100.000 x g por 1 hora para dar um sobrenadante como uma fração de citosol de rim (concentração de proteína: 15 mg/mL) para o presente ensaio de ligação.

- Composição de solução Tampão: 50 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 250 mM de Sacarose, 50 mM de Cloreto de potássio, 3 mM de Cloreto de magnésio, 20 mM de Molibdato de sódio e 1 mM de Mercaptoetanol

(2) Ensaio de ligação:

- Uma mistura de 5 µL de uma solução de cada composto-teste em dimetilasulfóxido, 200 µL de fração de citosol de rim, 50 µL de salina fisiológica (ou 50 µL de solução de aldosterona não-etiquetada (concentração final: 1 µM) e (50 µL de solução de [³H]aldosterona (ca. 2 nM), foi incubada em um tubo de teste a 4°C durante toda a noite. A esta foi adicionado 100 µL de carvão revestido com dextrano/10 mM de tampão Tris-HCl, e a mistura foi incubada a 4°C por 30 minutos. A mistura de reação foi centrifugada a 3000 rpm por 10 minutos e ao sobrenadante (150 µL) foi adicionado 5 mL de um cintilador (Clearsol II, Nakarai Tesque). A radioatividade foi medida por um contador de cintilação de líquido (TRI CARB 2200CA, Packard). A con-

- centração de cada composto-teste requerida para produzir 50% de inibição de ligação de aldosterona a receptores (IC_{50} ; μM) foi calculada na base da radioatividade quantificada acima. Além disso, a constante de dissociação (K_i) de cada composto-teste foi calculada na equação de Cheng e Prusoff ($K_i = IC_{50}/(1+[L]/K_d)$, no qual $[L]$ é concentração de $[^3H]$ aldosterona e K_d é a constante de afinidade de aldosterona).

(3) Resultados:

- Os resultados do presente ensaio de ligação são mostrados na seguinte Tabela 54. Por enquanto, os símbolos (++) e (+++) são definidos conforme segue:

++ : $0,5 \mu M < K_i < 1 \mu M$

+++ : $K_i \leq 0.5 \mu M$

Tabela 54

Composto-teste	K_i
Composto do Exemplo 6	+++
Composto do Exemplo 9	+++
Composto do Exemplo 10	+++
Composto do Exemplo 11	+++
Composto do Exemplo 12	+++
Composto do Exemplo 15	+++
Composto do Exemplo 19	+++
Composto do Exemplo 31	+++
Composto do Exemplo 37	++
Composto do Exemplo 45	+++
Composto do Exemplo 46	+++
Composto do Exemplo 50	+++
Composto do Exemplo 53	+++
Composto do Exemplo 55	+++
Composto do Exemplo 64	+++
Composto do Exemplo 67	++
Composto do Exemplo 72	+++
Composto do Exemplo 73	+++
Composto do Exemplo 77	+++
Composto do Exemplo 78	+++

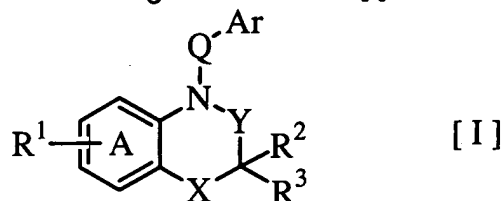
Composto-teste	Ki
Composto do Exemplo 79	+++
Composto do Exemplo 84	+++
Composto do Exemplo 101	+++
Composto do Exemplo 110	++
Composto do Exemplo 112	+++
Composto do Exemplo 129	+++

APLICABILIDADE INDUSTRIAL DA INVENÇÃO

- O composto [I] da presente invenção mostra uma alta afinidade a receptor de mineralocorticoide (MR) e, desse modo, uma atividade de modulação (por exemplo, atividade de antagonização) no receptor. Por Exem-
- 5 plo, em um ensaio de ligação usando MR de rato e ^3H -aldosterona, que foi conduzido de acordo com uma maneira conforme descrita em The Journal of Pharmacology e Experimental Therapeutics, 1987; 240: p.650-656, N-(3-oxo-2,4-difenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila)metanossulfonamida ou N-(2,2-dimetil-3-oxo-4-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)metanossulfona-
- 10 mida, o composto da presente invenção, mostrou um valor IC_{50} mais baixo do que $10\text{ }\mu\text{M}$ na ligação de aldosterona a MR. Portanto, o composto [I] da presente invenção é útil como um medicamento para prevenção ou tratamento de várias doenças associadas com o receptor e/ou aldosterona, tal como doenças cardiovasculares incluindo hipertensão e falha do coração.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da seguinte fórmula [I]:



no qual o Anel a é um anel benzeno opcionalmente tendo substituinte(s) diferente de R¹ ou um anel heterocíclico aromático de 6 membros contendo nitrogênio opcionalmente tendo um substituinte(s) deferente de R¹,

R¹ é um grupo da fórmula: R^aSO₂NH-, R^aSO₂NH-CH₂- ou (R^b)(R^c)NSO₂-,

R^a é um grupo alquila, um grupo cicloalquila, um grupo amino opcionalmente substituído por um grupo alquila(s), um grupo arila opcionalmente substituído, ou um grupo heteroarila opcionalmente substituído,

R^b e R^c são os mesmos ou diferentes e são cada um átomo de hidrogênio, um grupo alquila ou um grupo cicloalquila,

R² e R³ são os mesmos ou diferentes e são cada um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila opcionalmente substituído, um grupo alquenila, um grupo carboxila, um grupo alcóxicarbonila, um grupo carbamoíla opcionalmente substituído, ou uma grupo arila opcionalmente substituído, ou ambos R² e R³ se combinam um com o outro junto com o átomo de carbono adjacente para formar um grupo cíclico saturado ou insaturado(referido grupo cíclico opcionalmente contendo os mesmos ou diferentes um ou dois heteroátomo(s) selecionados de um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre e um átomo de nitrogênio),

X é um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre, um grupo metileno ou um grupo da fórmula: -NR⁴-,

R⁴ é um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, um grupo aralquila opcionalmente substituído ou um grupo acila,

Y é um grupo da fórmula: -C(=O)-, -C(=S)- ou -CH(R⁵)-,

R⁵ é um átomo de hidrogênio, um grupo alquila ou um grupo arila opcionalmente substituído,

Ar é um grupo arila opcionalmente substituído ou um grupo hete-

roarila opcionalmente substituído, e

Q é uma ligação simples, um grupo alquilenos ou um grupo alquilenos, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes,

excluindo

5 N-(4-benzil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila)(p-toluenO-sulfonamida);

N-[4-(2-fluorobenzil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila][4-(N-acetilamino)benzenossulfonamida];

10 N-[4-(4-fluorobenzil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila][4-(N-acetilamino)benzenossulfonamida];

N-[4-(7-amidinonaftalen-2-ila)metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]benzenossulfonamida;

N-[4-(7-amidinonaftalen-2-ila)metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila](p-metoxifenilsulfonamida);

15 N-[4-(7-amidinonaftalen-2-ila)metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila](6-bromonaftaleno-2-ila)sulfonamida;

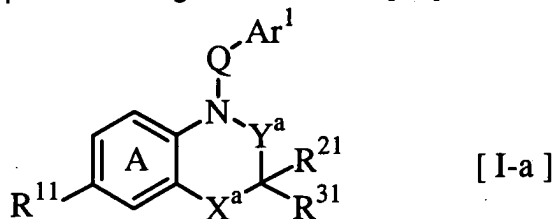
N-[4-(7-amidinonaftalen-2-ila)metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila](5-quinolilsulfonamida); e

20 N-[2,2-dimetil-4-(1-oxidopiridin-2-ila)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-ila]metanossulfonamida.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, no qual o Anel A é um anel benzeno ou um anel heterocíclico aromático de 6 membros contendo nitrogênio, referido anel benzeno ou anel heterocíclico aromático sendo opcionalmente substituído por um a três grupos, diferentes de R¹, selecionados de um átomo de halogênio, um grupo alquila opcionalmente substituído, um grupo hidroxila, um grupo alcóxi, um grupo amino opcionalmente substituído, um grupo ciano, um grupo carboxila, um grupo alcóxicarbonila, um grupo alquênica opcionalmente substituído, um grupo alcenoila, um grupo cicloalquila e um grupo carbamoila opcionalmente substituído.

30 3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, no qual X é um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre, um grupo metileno ou um grupo da fórmula: -NH-.

4. Composto da seguinte fórmula [I-a]:



no qual o Anel A é um anel benzeno opcionalmente tendo um substituinte diferente de R^{11} ou um anel heterocíclico aromático de 6 membros contendo nitrogênio opcionalmente tendo um substituinte diferente de R^{11} ,

5 R^{11} é um grupo da fórmula: $R^{aa}SO_2NH-$, $R^{aa}SO_2NH-CH_2-$ ou $(R^b)(R^c)NSO_2-$,

R^{aa} é um grupo alquila, um grupo cicloalquila, um grupo amina opcionalmente substituído por um ou dois grupos alquila, um grupo fenila ou um grupo heteroarila monocíclico de 5- ou de 6 membros,

10 R^b e R^c são os mesmos ou diferentes, e são cada um átomo de hidrogênio, um grupo alquila ou um grupo cicloalquila,

um de R^{21} e R^{31} é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo alquila, e outro é um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alcóxicarbonila, um grupo fenila ou um grupo halogenofenila,
15 ou ambos deles combinam um com o outro juntos com o átomo de carbono adjacente para formar um grupo cíclico saturado ou insaturado (referido grupo cíclico opcionalmente contendo os mesmos ou diferentes um ou dois heteroátomos selecionados de um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre e um átomo de nitrogênio),

20 X^a é um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre, um grupo metileno ou um grupo da fórmula: $-NH-$,

Y^a é um grupo da fórmula: $-C(=O)-$, $-C(=S)-$ ou $-CH(R^{51})-$,

R^{51} é um átomo de hidrogênio ou um grupo fenila,

Ar^1 é

25 (a) um grupo fenila (ou naftil) opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo alquila opcionalmente substituído por um a três átomos de halogênio, um grupo hidróxi alquila, um grupo aciló-

xi alquila, um grupo alcóxi opcionalmente substituído por um a três átomo de halogênio, um grupo alcóxicarbonila alcóxi, um grupo alquiltio, um grupo alquilenodióxi opcionalmente substituído por um a dois átomos de halogênio, um grupo amino opcionalmente substituído por um ou dois grupo(s) alquila, um grupo acila amino, um grupo cicloalquila e um grupo alquilsulfonila;

(b) um grupo tienila opcionalmente substituído por um ou dois grupos selecionados de um átomo de halogênio e um grupo trihalogeno alquila, referido grupo tienila sendo opcionalmente fundido a um anel benzeno;

(c) um grupo piridila opcionalmente substituído por um ou dois grupos selecionados de um átomo de halogênio, um grupo nitro, um grupo alquila e um grupo trihalogeno alquila;

(d) um grupo pirimidinila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio;

(e) um grupo quinolila;

(f) um grupo piridazinil opcionalmente substituído por um átomo de halogênio;

(g) um grupo pirrolila;

(h) um grupo furila opcionalmente fundido a um anel benzeno;

(i) um grupo tiazolila opcionalmente fundido a um anel benzeno;

ou

(j) um grupo imidazolila opcionalmente fundido a um anel benzeno e opcionalmente substituído por um grupo alquila, e

Q é um ligação simples, um grupo alquileno, ou um grupo alquileno,

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, no qual o Anel A é um anel benzeno ou um anel heterocíclico aromático de 6 membros contendo nitrogênio, referido benzeno ou anel heterocíclico aromático sendo opcionalmente substituído por um a três gruposs, diferentes de R¹, selecionados de (a) um átomo de halogênio, (b) um grupo alquila (referido grupo alquila sendo opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo alcóxi, um grupo

amino, um grupo monoalquilamino e um grupo dialquilamino), (c) um grupo hidroxila; (d) um grupo alcóxi, (e) um grupo amino (referido grupo amino sendo opcionalmente substituído por um ou dois grupos selecionados de um grupo alquila e um grupo acil), (f) um grupo ciano, (g) um grupo carboxila, (h) um grupo alcóxicarbonila, (i) um grupo alquenila opcionalmente substituído por um grupo alcóxi, (j) um grupo alcanoíla, (k) um grupo cicloalquila e (l) um grupo carbamoíla (referido grupo carbamoíla sendo opcionalmente substituído por um ou dois grupos alquil).

6. Composto, de acordo com a reivindicação 4, no qual o Anel A é um anel benzeno ou um anel heterocíclico aromático de 6 membros contendo nitrogênio, referido benzeno ou anel heterocíclico aromático sendo opcionalmente substituído por um a três grupos, diferentes de R^{11} , selecionados de (a) um átomo de halogênio, (b) um grupo alquila (referido grupo alquila sendo opcionalmente substituído por um a três grupos(s) selecionado(s) de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo alcóxi, um grupo amino, um grupo monoalquilamino e um grupo dialquilamino), (c) um grupo hidroxila; (d) um grupo alcóxi, (e) um grupo amino (referido grupo amino sendo opcionalmente substituído por um ou dois grupos selecionados de um grupo alquila e um grupo acil), (f) um grupo ciano, (g) um grupo carboxila, (h) um grupo alcóxicarbonila, (i) um grupo alquenila opcionalmente substituído por um grupo alcóxi, (j) um grupo alcanoíla, (k) um grupo cicloalquila e (l) um grupo carbamoíla (referido grupo carbamoíla sendo opcionalmente substituído por um ou dois grupos alquil).

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, no qual o Anel A é um anel benzeno opcionalmente substituído por um grupo, diferente de R^1 , selecionado de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo C_{1-4} alquila, um grupo trihalógeno- C_{1-4} alquila, um grupo hidróxi- C_{1-4} alquila, um grupo C_{1-4} alcóxi- C_{1-4} alquila, um grupo C_{1-4} alcóxi, um grupo amino, um grupo C_{2-4} alquenila, um grupo C_{2-5} alcanoíla e um grupo C_{3-8} cicloalquila,

R^{11} é um C_{1-4} grupo alquilsulfonilamino, um grupo C_{3-6} cicloalquilsulfonilamino, um grupo C_{1-4} alquilaminossulfonila, um grupo C_{1-4} alquilsulfonilaminometila, um grupo aminossulfonilamino, um grupo di(C_{1-4} alquil)

aminossulfonilamino ou um grupo mono(C₁₋₄ alquil)aminossulfonila,

um de R²¹ e R³¹ é um átomo de hidrogênio ou um grupo C₁₋₄ alquila e outro é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo C₁₋₄ alquila ou um grupo fenila ou ambos R²¹ e R³¹ se combine para formar um grupo C₃₋₈ cicloalquila,

X^a é um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre, um grupo metileno ou um grupo da fórmula: -NH-,

Ar¹ é (a) um grupo fenila opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo C₁₋₄ alquila, um grupo C₁₋₄ alquila substituído por um a três átomo(s) de halogênio, um grupo hidróxi-C₁₋₄ alquila, um grupo acilóxi-C₁₋₄ alquila, um grupo C₁₋₄ alcóxi, um grupo C₁₋₄ alcóxi substituído por um a três átomos de halogênio, um grupo C₃₋₈ cicloalquila, um grupo C₁₋₄ alquiltio, um grupo amino opcionalmente substituído por um ou dois grupos C₁₋₄ alquila, um grupo C₂₋₅ alcanoilamino, um grupo C₁₋₄ alquilenodióxi e um grupo C₁₋₄ alquilenodióxi substituído por um ou dois átomos de halogênio; (b) um grupo naftila; (c) um grupo tienila (ou benzotienil) opcionalmente substituído por um a dois grupos selecionados de um átomo de halogênio e um grupo trihalogeno-C₁₋₄ alquila; (d) um grupo piridila opcionalmente substituído por um a dois grupos selecionados de um átomo de halogênio, um grupo nitro, um grupo C₁₋₄ alquila e um grupo trihalogeno-C₁₋₄ alquila; ou (e) um grupo benzofuranila,

Q é uma ligação simples ou um grupo C₁₋₄ alquilenos, e

Y^a é um grupo da fórmula: -C(=O)-, -C(=S)- ou -CH₂-.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, no qual ambos R²¹ e R³¹ são um átomo de hidrogênio.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 7, no qual R²¹ é um átomo de hidrogênio, e R³¹ é um grupo C₁₋₄ alquila.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 7, no qual R²¹ é um átomo de hidrogênio ou um grupo C₁₋₄ alquila e R³¹ é um grupo fenila.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 7, no qual ambos R²¹ e R³¹ são um grupo C₁₋₄ alquila.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 7, no qual R²¹ é um átomo de hidrogênio e R³¹ é um átomo de halogênio.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 7, no qual R²¹ e R³¹ se combinam juntos com o átomo de carbono adjacente para formar um grupo C₃₋₈ grupo cicloalquila.

14. Composto selecionado a partir do grupo consistindo em:

N-(3-oxo-2,4-difenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila)-metanossulfonamida;

N-[4-(4-fluorofenil)-3-oxo-2-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila] metanossulfonamida;

N-[4-(4-clorofenil)-3-oxo-2-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]-metanossulfonamida;

N-(2,2-dimetil-3-oxo-4-fenil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila)-metanossulfonamida;

N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]-metanossulfonamida;

N-[4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]-metanossulfonamida;

N-[4-(3,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(4-flúor-3-metilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]etanossulfonamida;

N-[4-(5-fluoropiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-(4-benzil-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila)-metanossulfonamida;

- N-(4-benzil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila)metanossulfonamida;
- N-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]-metanossulfonamida;
- 5 4-(4-fluorofenil)-N,2,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-sulfonamida;
- N-[4-(5-cloro-2-tienil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 10 N'-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]-N,N-dimetilsulfamida;
- N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]-metanossulfonamida;
- N-[2,2-dimetil-3-oxo-4-(3-tienil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]-metanossulfonamida;
- 15 N-[4-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidrospiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclobutan]-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[1-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-ila]-metanossulfonamida;
- N-[4-(4-fluor-3-trifluorometil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 20 N-[2,2-dimetil-4-(4-metilafenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidrospiro[1,4-benzoxazin-2,1'-ciclopropan]-7-ila]metanossulfonamida;
- 25 N-[2,2-dietil-4-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]-metanossulfonamida;
- N-[2-etil-4-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]-metanossulfonamida;
- N-[2,2-dimetil-3-oxo-4-[(4-trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 30 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]sulfamida;

N-[4-(2,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-tioxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

5 N-[4-(4-flúor-2-metilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(4-cloro-3-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

10 N-[4-(4-flúor-3-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

4-(4-flúor-3-metilafenil)-N,2,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-sulfonamida;

N-[4-[3-(dimetilaamino)-4-fluorofenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

15 N-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]-metanossulfonamida;

N-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

20 N-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(4-cloro-2-metilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(4-bromofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

25 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2,6-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[6-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

30 N-[4-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

4-(4-clorofenil)-N,2,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-sulfonamida;

N-[4-(4-cloro-2-cianofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

4-(4-bromofenil)-N,2,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-sulfonamida;

5 N-[4-(5-cloropiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[5-cloro-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

10 N-[4-(4-bromo-2-metilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-[3-flúor-4-(trifluorometil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

15 N-[4-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(4-cloro-3-metilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

20 N-[4-(3-flúor-4-metilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

4-(4-cloro-2-metilafenil)-N,2,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-sulfonamida;

N-[4-(2,4-dimetilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

25 N-[4-(3-cloro-4-metilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(3,4-diflúor-5-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

30 N-[4-(3,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[2,2-dimetil-4-(2-naftil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

- N-[4-(4-flúor-2,6-dimetilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[5-bromo-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 5 N-[4-(5-cloro-2-metilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[5-cloro-4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 10 N-[4-(4-fluorofenil)-2,2,5-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(4-bromo-3-metilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(2,2-diflúor-1,3-benzodioxol-5-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 15 N-(4-mesitil-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila)-metanossulfonamida;
- N-[4-(2,6-dimetilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(4-cloro-2,6-dimetilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 20 N-[4-(5-bromo-3-metilapiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[5-flúor-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 25 N-[4-(3,5-dicloropiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(4-flúor-2,3-dimetilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(3-cloro-2-metilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 30 N-[4-(5-flúor-2-metilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

- N-[2,2-dimetil-3-oxo-4-(1-fenilaetil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[2,2-dimetil-4-(3-metilabenzil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 5 N-[2,2-dimetil-4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[2,2-dimetil-3-oxo-4-(2,4,6-trifluorofenil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 10 2-cloro-5-[2,2-dimetil-7-[(metilasulfonil)amino]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-ila]benzila benzoato;
- N-[4-(4-cloro-2-metóxi-5-metilafenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(6-cloro-2,2-diflúor-1,3-benzodioxol-5-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 15 N-[2,2-dimetil-4-(3-metil-5-nitropiridin-2-ila)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(5-cloro-3-metilapiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-[4-flúor-2-(trifluorometil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 20 N-[2,2-dimetil-4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-5-vinil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 25 N-[4-(4-clorofenil)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(5-cloropiridin-2-ila)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-ila]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 30 N-[4-(3-clorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

- N-[4-[5-bromo-6-metilpiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[5-flúor-4-(5-fluoropiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 5 N-[2,2-dimetil-3-oxo-4-[5-(trifluorometil)-2-tienil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(6-cloro-4-metilpiridin-3-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 10 N-[4-(5-bromopiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-[4-cloro-3-(hidroximetil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(6-bromo-5-metilpiridin-3-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 15 N-[4-(6-cloro-2-metilpiridin-3-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-{2,2-dimetil-3-oxo-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-ila]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il}metanossulfonamida;
- N-{2,2-dimetil-4-[3-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-ila]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il}metanossulfonamida;
- 20 N-[4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(3-clorofenil)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 25 N-[4-(5-bromopiridin-2-ila)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(5-cloro-3-metilpiridin-2-ila)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-ila]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 30 N-[4-(5-flúor-3-metilpiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

- N-[4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-ila)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-[4-cloro-3-(hidroximetil)fenil]-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 5 2-cloro-5-[5-flúor-2,2-dimetil-7-[(metilasulfonil)amino]-3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-ila]benzila benzoato;
- N-[4-(2,6-dimetilapiridin-3-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[5-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 10 N-[5-flúor-4-[3-flúor-4-(trifluorometil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-4-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 15 N-[5-flúor-4-[4-flúor-3-(trifluorometil)fenil]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(3,4-difluorofenil)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 20 N-[5-flúor-4-(5-flúor-6-metilapiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(6-cloro-2-metilapiridin-3-ila)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 25 N-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(5-flúor-6-metilapiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- N-[4-(benzothien-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;
- 30 N-[4-(benzofurano-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-ila]-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(4-fluorofenil)-5-(metoximetil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

5 N-[2,2-dimetil-4-[3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-ila]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[2,2-dimetil-4-[2-metil-6-trifluorometil]piridin-3-ila]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

10 N-[2,2-dimetil-4-[2-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-ila]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[5-etil-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-4-[5-(trifluorometil)-2-tienil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

15 N-[5-flúor-4-(5-flúor-3-metilapiridin-2-ila)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(6-cloro-2,2-diflúor-1,3-benzodioxol-5-ila)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

20 N-[4-(2,2-diflúor-1,3-benzodioxol-5-ila)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(5-bromo-3-metilapiridin-2-ila)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[5-flúor-2,2-dimetil-4-(3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-ila)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

25 N-[4-(4-cloro-2-metilafenil)-5-flúor-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

N-[4-(3-amino-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

30 N-[4-(4-flúor-2-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]metanossulfonamida;

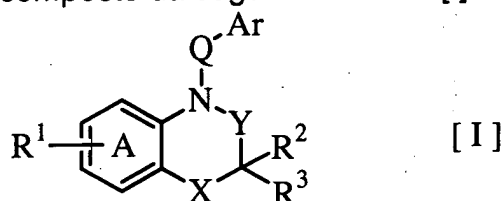
4-(3-cloro-4-fluorofenil)-N,2,2-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-sulfonamida;

N-{2,2-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il}metanossulfonamida; e

N-{2,2-dimetil-4-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il}metanossulfonamida;

5 ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

15. Agente de modulação de receptor de corticóide mineral compreendendo um composto da seguinte fórmula [I]:



no qual o Anel A é um anel benzeno opcionalmente tendo substituinte(s) diferente(s) de R¹ ou um anel heterocíclico aromático de 6 membros contendo nitrogênio opcionalmente tendo um substituinte(s) diferente(s) de R¹,

10 R¹ é um grupo da fórmula: R^aSO₂NH-, R^aSO₂NH-CH₂- ou (R^b)(R^c)NSO₂-,

R^a é um grupo alquila, um grupo cicloalquila, um grupo amino opcionalmente substituído por um grupo alquila, um grupo arila opcionalmente substituído, ou um grupo heteroarila opcionalmente substituído, R^b e R^c são os mesmos ou diferentes e são cada um átomo de hidrogênio, um grupo alquila ou um grupo cicloalquila,

R² e R³ são os mesmos ou diferentes e são cada um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila opcionalmente substituído, um grupo alquenila, um grupo carboxila, um grupo alcoxicarbonila, um grupo carbamolila opcionalmente substituído ou um grupo arila opcionalmente substituído, ou ambos R² e R³ se combinam juntos com o átomo de carbono adjacente para formar um grupo cíclico saturado ou insaturado(referido grupo cíclico opcionalmente tendo os mesmos ou diferentes um ou dois heteroátomos selecionados de um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre e um átomo de nitrogênio),

25 X é um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre, um grupo metileno ou um grupo da fórmula: -NR⁴-, R⁴ é um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, um grupo aralquila opcionalmente substituído, ou um grupo acila,

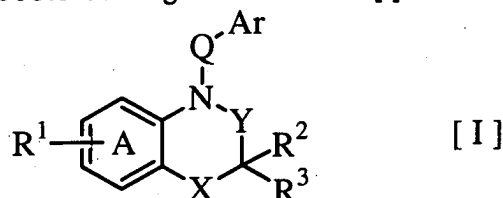
Y é um grupo da fórmula: $-C(=O)-$, $-C(=S)-$ ou $-CH(R^5)-$; R^5 é um átomo de hidrogênio, um grupo alquila ou um grupo arila opcionalmente substituído,

Ar é um grupo arila opcionalmente substituído ou um grupo heteroarila opcionalmente substituído, e

Q é uma ligação simples, um grupo alquilenos ou um grupo alquenileno, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

16. Agente, de acordo com a reivindicação 15, que é um antagonista de receptor de corticóide mineral (aldosterona antagonista).

10 17. Composição farmacêutica compreendendo como um ingrediente ativo um composto da seguinte fórmula [I]:



no qual o Anel A é um anel benzeno opcionalmente tendo substituinte(s) diferente(s) de R^1 ou um anel heterocíclico aromático de 6 membros contendo nitrogênio opcionalmente tendo substituinte(s) diferente(s) de R^1 ,

15 R^1 é um grupo da fórmula: R^aSO_2NH- , $R^aSO_2NH-CH_2-$ ou $(R^b)(R^c)NSO_2-$,

R^a é um grupo alquila, um grupo cicloalquila, um grupo amino opcionalmente substituído por um grupo alquila, um grupo arila opcionalmente substituído, ou um grupo heteroarila opcionalmente substituído, R^b e R^c são os mesmos ou diferentes, e são cada um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, ou um grupo cicloalquila,

20 R^2 e R^3 são os mesmos ou diferentes, e são cada um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alquila opcionalmente substituído, um grupo alquenila, um grupo carboxila, um grupo alcóxicarbonila, grupo carbamoila opcionalmente substituído, ou grupo arila opcionalmente substituído, ou ambos R^2 e R^3 se combinam juntos com o átomo de carbono adjacente para formar um grupo cíclico saturado ou insaturado (referido grupo cíclico opcionalmente tendo os mesmos ou diferentes um ou dois heteroátomo(s) selecionado(s) de um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre e

um átomo de nitrogênio),

X é um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre, um grupo metileno ou um grupo da fórmula: $-NR^4$ -, R^4 é um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, um grupo aralquila opcionalmente substituído ou um grupo acila,

5 Y é um grupo da fórmula: $-C(=O)-$, $-C(=S)-$ ou $-CH(R^5)-$, R^5 é um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, ou um grupo arila opcionalmente substituído,

Ar é um grupo arila opcionalmente substituído, ou um grupo heteroarila opcionalmente substituído, e

10 Q é uma ligação simples, um grupo alquilenos ou um grupo alquenileno, ou um sal farmacologicamente aceitável destes, excluindo

N-(4-benzil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila)(p-toluenossulfonamida);

15 N-[4-(2-fluorobenzil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila][4-(N-acetil-amino)benzenossulfonamida];

N-[4-(4-fluorobenzil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila][4-(N-acetil-amino)benzenossulfonamida];

20 N-[4-(7-amidinonaftalen-2-ila)metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila]benzenossulfonamida;

N-[4-(7-amidinonaftalen-2-ila)metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila](p-metoxifenilsulfonamida);

N-[4-(7-amidinonaftalen-2-ila)metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila](6-bromonaftaleno-2-ila)sulfonamida;

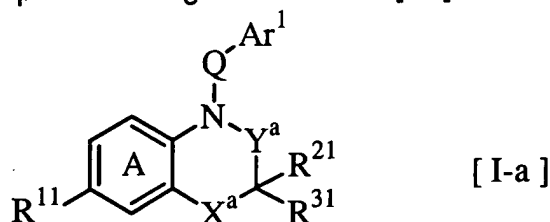
25 N-[4-(7-amidinonaftalen-2-ila)metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila](5-quinolilsulfonamida); e

N-[2,2-dimetil-4-(1-oxidopiridin-2-ila)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-ila]metanossulfonamida.

30 18. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 17, que é um antagonista de receptor de corticóide mineral (antagonista aldosterona).

19. Composição farmacêutica compreendendo como um ingre-

diente ativo um composto da seguinte fórmula [I-a]:



no qual o Anel A é um anel benzeno opcionalmente tendo substituinte(s) diferente(s) de R^{11} , ou um anel heterocíclico aromático de 6 membros contendo nitrogênio opcionalmente tendo substituinte(s) diferente(s) de R^{11} ,

5 R^{11} é um grupo da fórmula: $R^{aa}SO_2NH-$, $R^{aa}SO_2NH-CH_2-$ ou $(R^b)(R^c)NSO_2-$,

R^{aa} é um grupo alquila, um grupo cicloalquila, um grupo amino opcionalmente substituído por um ou dois grupos alquila, um grupo fenila ou um grupo heteroarila monocíclico de 5- ou de 6 membros,

10 R^b e R^c são os mesmos ou diferentes, e são cada um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, ou um grupo cicloalquila,

um de R^{21} e R^{31} é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, ou um grupo alquila, e outro é um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alcóxicarbonila, um grupo fenila, ou um grupo halogenofenila, ou R^{21} e R^{31} se combinam juntos com o átomo de carbono adjacente para formar um grupo cíclico saturado ou insaturado (referido grupo cíclico opcionalmente contendo os mesmos ou diferentes um ou dois heteroátomos selecionados de um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre e um átomo de nitrogênio),

20 X^a é um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre, um grupo metileno, ou um grupo da fórmula: $-NH-$,

Y^a é um grupo da fórmula: $-C(=O)-$, $-C(=S)-$ ou $-CH(R^{51})-$,

R^{51} é um átomo de hidrogênio, ou um grupo fenila,

25 Ar^1 é (a) um grupo fenila (ou naftil) opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo alquila opcionalmente substituído por um a três átomos de halogênio, um grupo hidroxialquila, um grupo aciloxialquila, um grupo alcóxi opcionalmente substituído por um a três

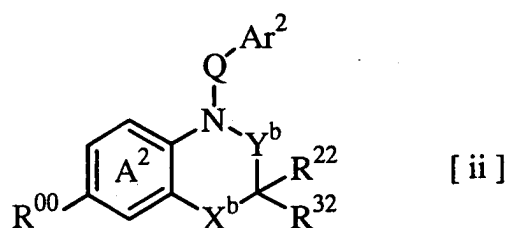
átomos de halogênio, um grupo alcóxicarbonila alcóxi, um grupo alquiltio, um grupo alquilenodióxi opcionalmente substituído por um a dois átomos de halogênio, um grupo amino opcionalmente substituído por um ou dois grupos alquila, um grupo acila amino, um grupo cicloalquila e um grupo alquilsulfonila; (b) um grupo tienila opcionalmente substituído por um a dois grupo(s) selecionado(s) de um átomo de halogênio e um grupo trihalogeno alquila, referido grupo tienila sendo opcionalmente fundido a um anel benzeno; (c) um grupo piridila opcionalmente substituído por um a dois grupo(s) selecionado(s) de um átomo de halogênio, um grupo nitro, um grupo alquila, e um grupo trihalogeno alquila; (d) um grupo pirimidinila opcionalmente substituído por um átomo de halogênio; (e) um grupo quinolila; (f) um grupo piridazinil opcionalmente substituído por um átomo de halogênio; (g) um grupo pirrolila; (h) um grupo furila opcionalmente fundido a um anel benzeno; (i) um grupo tiazolila opcionalmente fundido a um anel benzeno, ou (j) um grupo imidazolila opcionalmente fundido a um anel benzeno, e opcionalmente substituído por um grupo alquila, e

Q é uma ligação simples, um grupo alquilenos ou um grupo alquenileno, ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

20. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, que é um antagonista de receptor de corticóide mineral (antagonista aldosterona).

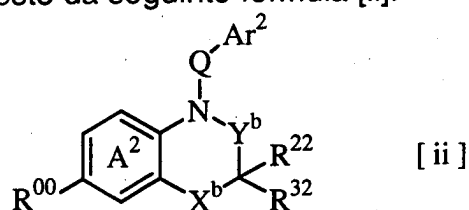
21. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 20, que é um agente para prevenção e/ou tratamento doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão, falha do coração, infarto cardíaco, angina pectoris, hipertrofia cardíaca, cardiomiopatia, fibrose cardíaca/vascular, disfunção baroreceptora, fluido de corpo excessivo e arritmia, ou doenças endócrinas incluindo aldosteronismo primário/secundário, doença de Addison, síndrome de Cushing e síndrome de Bartter.

22. Composto da seguinte fórmula [iii]:



- no qual o Anel A² é um anel benzeno opcionalmente substituído por um a dois grupo(s), diferentes de R⁰⁰, selecionados de um átomo de halogênio e um grupo alcóxi, R⁰⁰ é um grupo nitro ou um grupo amino, um de R²² e R³² é um átomo de hidrogênio, ou um grupo alquila e outro é um grupo alquila, um grupo fenila ou um grupo halogenofenila, X^b é um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre, Y^b é um grupo da fórmula: -C(=O)- ou -CH(R⁵²)-, R⁵² é um átomo de hidrogênio ou um grupo fenila, Ar² é um grupo fenila opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila, um grupo trihalogeno alquila e um grupo alquilenodióxi opcionalmente substituído por um a dois átomos de halogênio, ou um grupo piridila opcionalmente substituído por um a dois grupos selecionados de um átomo de halogênio e um grupo alquila, e Q é uma ligação simples, um grupo alquilenos, ou um grupo alquenileno, ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

23. Composição farmacêutica compreendendo como um ingrediente ativo um composto da seguinte fórmula [ii]:



- no qual o Anel A² é um anel benzeno opcionalmente substituído por um a dois grupos, diferentes de R⁰⁰, selecionados de um átomo de halogênio e um grupo alcóxi, R⁰⁰ é um grupo nitro, ou um grupo amino, um de R²² e R³² é um átomo de hidrogênio, ou um grupo alquila e outro é um grupo alquila, um grupo fenila ou um grupo halogenofenila, X^b é um átomo de oxigênio, ou um átomo de enxofre, Y^b é um grupo da fórmula: -C(=O)- ou -CH(R⁵²)-, R⁵² é um átomo de hidrogênio, ou um grupo fenila, Ar² é um grupo fenila opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de um átomo de halogênio, um grupo ciano, um grupo alquila, um grupo trihalogeno alquila e

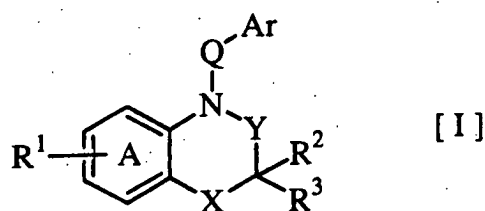
- um grupo alquilenodióxi opcionalmente substituído por um a dois átomos de halogênio, ou um grupo piridila opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de um átomo de halogênio e um grupo alquila, e Q é uma ligação simples, um grupo alquilenos, ou um grupo alquenileno, ou um sal
- 5 farmaceuticamente aceitável destes.

24. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, que é um agente para tratamento de uma doença mediada por receptor de hormônio esteróide nuclear.

RESUMO

Patente de Invenção: "BENZOXAZINAS E COMPOSTOS HETEROBICÍCLICOS CONTENDO NITROGÊNIO RELACIONADOS ÚTEIS COMO AGENTES MODULADORES DE RECEPTORES DE MINERALOCORTICÓIDES".

A presente invenção refere-se a um composto, útil como um agente de modulação de receptor de mineralocorticoide, da seguinte fórmula [I]:

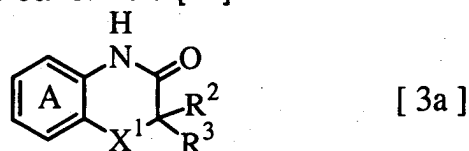


no qual o Anel A é um anel benzeno opcionalmente tendo substituinte(s) diferente(s) de R¹ etc., R¹ é um grupo da fórmula: R^aSO₂NH- etc., R^a é um grupo alquila etc., R² e R³ são cada um átomo de hidrogênio, um grupo fenila, um grupo alquila opcionalmente substituído, etc, X é um átomo de oxigênio, etc., Y é um grupo da fórmula: -C(=O)- etc., Ar é um grupo arila opcionalmente substituído, ou um grupo heteroarila opcionalmente substituído, Q é uma ligação simples, um grupo alquilenos, etc., ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Novas páginas 42 e 53 do pedido para processamento na Fase
Nacional Brasileira.

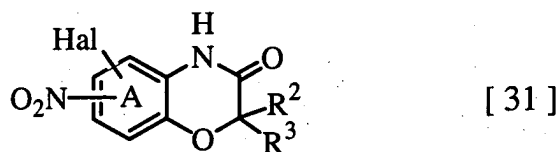


no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima, e um composto [2] na mesma maneira conforme descrita na Etapa de reação A1-1 para dar um composto da fórmula [3a]:



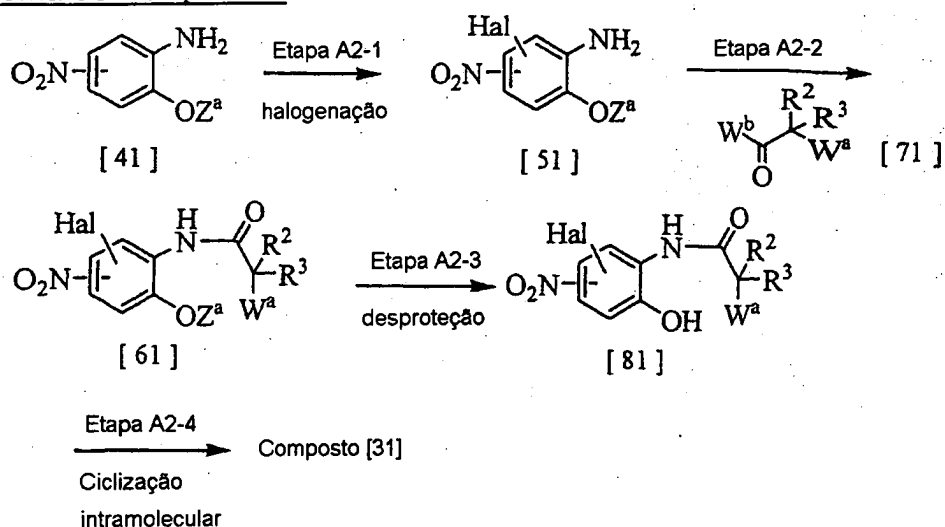
- no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima, e, em seguida, tratando referido produto [3a] em um solvente (por exemplo, ácido acético) com ácido nítrico.

Além disso, entre o composto [3], um composto da seguinte fórmula [31]:

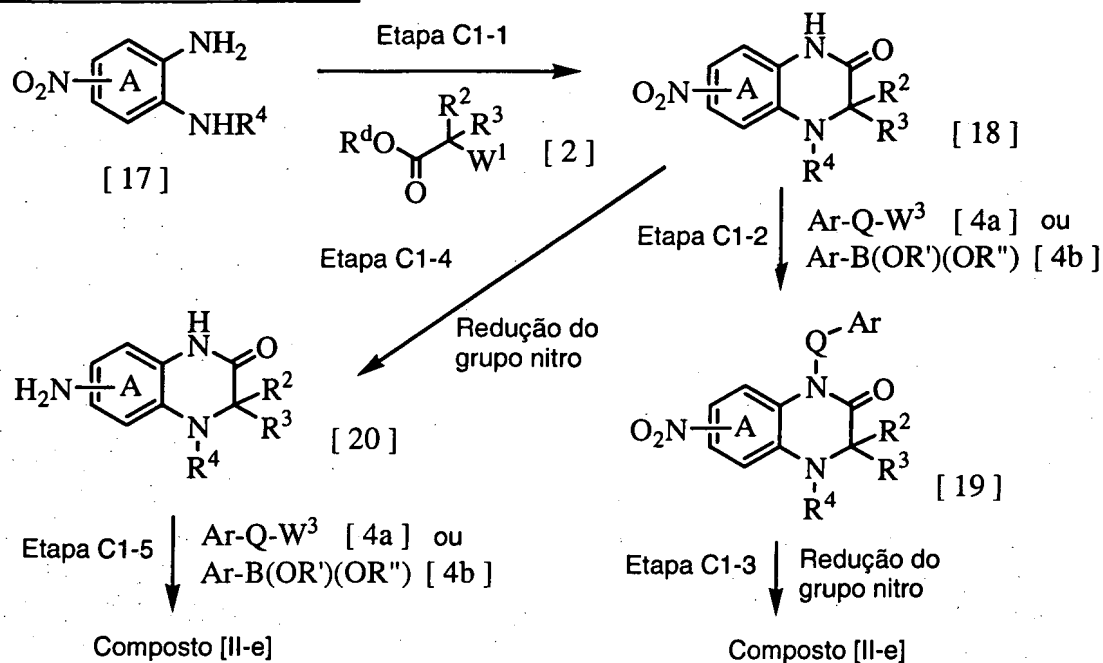


- no qual Hal é um átomo de halogênio, e o outros símbolos são os mesmos conforme definidos acima, pode ser também preparado em uma maneira conforme ilustrada no seguinte esquema de reação A2.

Esquema de Reação A2:



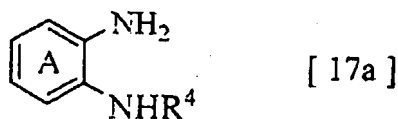
No esquema de reação acima, OZ^a é um grupo hidroxila protegido, W^a e W^b são um átomo de halogênio e os símbolos são os mesmos conforme definidos acima.

Esquema de Reação C1:

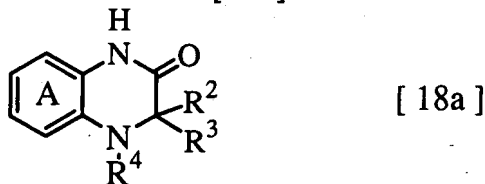
No esquema de reação acima, os símbolos são os mesmos conforme definidos acima.

Etapa C1-1:

- 5 A reação do composto [17] com o composto [2] pode ser efetuada na mesma maneira conforme descrita na Etapa A1-1 acima mencionada. Por outro lado, o composto [18] pode ser também preparado por tratamento de um composto da fórmula [17a]:



- 10 no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima, e o composto [2] na mesma maneira conforme descrita na Etapa de reação A1-1 acima para obter um composto da fórmula [18a]:



no qual os símbolos são os mesmos conforme definidos acima, e, em seguida, tratamento do composto [18a] com ácido nítrico em um solvente (por exemplo, ácido sulfúrico concentrado).