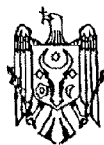




MD/EP 3303331 T2 2019.05.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3303331 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07D 413/14 (2006.01.01)
C07D 413/06 (2006.01.01)
C07D 417/06 (2006.01.01)
C07D 265/36 (2006.01.01)
C07D 279/16 (2006.01.01)
A61K 31/5383 (2006.01.01)
A61K 31/538 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2018 0352	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 05/2019, 2019.05.31
(22) Data de depozit: 2016.06.08	(80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 09/2019, 2019.02.27
(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16738860.2, 2016.06.08	(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 05/2018, 2018.05.31
(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3303331, 2019.02.27	
(31) Numărul cererii prioritare: 2851CH2015	
(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.06.08	
(33) Țara cererii prioritare: IN	
(71) Solicitant: Suven Life Sciences Limited, IN	
(72) Inventatori: NIROGI Ramakrishna, IN; MOHAMMED Abdul Rasheed, IN; SHINDE Anil Karbhari, IN; GAGGINAPALLY Shankar Reddy, IN; JASTI Venkateswarlu, IN	
(73) Titular: Suven Life Sciences Limited, IN	
(74) Mandatar autorizat: FOCȘA Valentin	

(54) Modulatori alosterici pozitivi ai receptorilor muscarinici M1

(57) Rezumat:

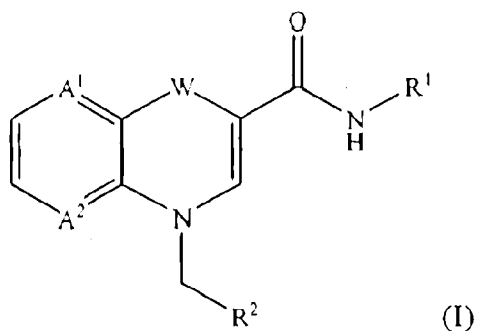
1

Prezenta invenție se referă la un compus cu formula (I) sau la stereoisomeri și săruri acceptabile farmaceutic ca modulatori alosterici pozitivi ai receptorului muscarinic M1. Această invenție se referă de asemenea la

2

metode de preparare a unor astfel de compuși și a compozițiilor farmaceutice cuprinzând astfel de compuși. Compușii acestei invenții sunt utili în tratamentul diferitelor tulburări care sunt legate de receptorul M1 muscarinic.

MD/EP 3303331 T2 2019.05.31



Revendicări: 12

Figuri: 6

(54) Muscarinic M1 receptor positive allosteric modulators

(57) Abstract:

1

The present invention relates to compound of formula (I), or stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts as muscarinic M1 receptor positive allosteric modulators. This invention also relates to methods of preparing such compounds and

2

pharmaceutical compositions comprising such compounds. The compounds of this invention are useful in the treatment of various disorders that are related to muscarinic M1 receptor.

Claims: 12

Fig.: 6

1

2

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)****DOMENIUL INVENȚIEI**

5

Prezenta invenție se referă la compuși din formula (I) sau formele lor izotopice, stereozomerii sau sărurile acceptabile farmaceutic, ca modulatori alosterici pozitivi ai receptorilor muscarinici M1 (M1 PAM). Prezenta invenție descrie de asemenea o metodă de preparare a acestor compuși, a compozițiilor farmaceutice care îi conțin și utilizarea acestora.

10

BAZA INVENȚIEI

Receptorii muscarinici pentru acetilcolină (mAChR) aparțin familiei din clasa A a receptorilor cuplați cu proteina G (GPCR) și sunt larg exprimați în corp. Până acum s-au identificat cinci subtipuri denumite M1 până la M5 care răspund la neurotransmițătorul endogen acetilcolina (ACh). Au un rol esențial în reglarea activității mai multor funcții importante ale sistemului nervos central și periferic, inclusiv funcția cognitivă. M1, M3 și M5 se cuplează cu Gq, iar M2 și M4 se cuplează prin Gi/o de căile de semnalizare din aval și sistemele efectoare asociate (Critical Reviews in Neurobiology, 1996, 10, 69-99; Pharmacology & Therapeutics. 2008,117,232-243). M2 și M3 sunt exprimați la nivel ridicat în sistemul periferic și se știe că sunt implicați în motilitatea gastrointestinală (GI) și răspunsurile parasimpatice precum salivarea (Life Sciences, 1993, 52, 441-448). Receptorul muscarinic M1 este exprimat predominant în regiuni cerebrale precum cortex, hipocamp și amigdală, care sunt implicate în cogniție, și se preconizează așadar că activarea selectivă a receptorului M1 ar îmbunătăți performanța cognitivă (Annals of Neurology, 2003, 54, 144 - 146).

25

30

Xanomelina, un agonist al receptorului muscarinic pentru acetilcolină cu selectivitate rezonabilă pentru subtipurile M1 și M4 a produs efecte semnificative asupra cogniției într-un test clinic pentru boala Alzheimer (AD) (Alzheimer Disease and Associated Disorders, 1998, 12(4), 304-12), cu toate că efectele secundare gastrointestinale au dus la o rată mare de renunțare în testele clinice. Există un grad ridicat de conservare între subtipurile de receptori muscarinici la situsurile ortosterice de legare a ligandului de acetilcolină care îngreunează identificarea unui agonist M1 selectiv.

35

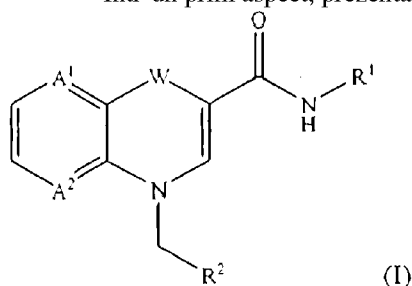
Pentru a depăși această problemă de selectivitate și siguranță, o metodă alternativă constă din dezvoltarea M1 PAM care acționează ca situs de legare alosteric mai puțin conservat. Merck a raportat dezvoltarea modulatorului alosteric pozitiv M1, PQCA (1-{{4-ciano-4-(piridin-2-il)piperidin-1-il}metil}-4-oxo-4H-chinolizin-3-acid carboxilic). Acest compus este foarte selectiv pentru M1 față de celelalte subtipuri de receptori muscarinici și s-a dovedit a fi eficient în câteva

modele preclinice de cogniție (Psychopharmacology, 2013, 225(1), 21-30) fără efecte secundare gastrointestinale la doze egale cu sau mai mici decât o marjă de cinci ori față de doza eficientă minimă necesară pentru îmbunătățirea cogniției. S-a demonstrat în studii preclinice că activarea M1 crește concentrația de neurotransmițător acetilcolină în creier. În plus, activarea M1 are potențial terapeutic pentru AD prin deplasarea procesării APP către calea non-amiloidogenică a a-secretazei și prin scăderea hiperfosforilării tau. S-a demonstrat că modulatorii alosterici pozitivi la receptorul M1 măresc generarea sAPPa in-vitro (The Journal of Neuroscience, 2009, 29, 14271-14286). Prin urmare, M1 PAM asigură o metodă de țintire a tratamentului simptomatic și de modificare a bolii pentru deficiențele cognitive în AD și schizofrenie.

Documentațiile cererilor de brevet PCT W02015080904, W02015049574, W02015028483, W02007067489 și W02011149801 au descris câțiva compuși M1 PAM. Deși au fost descriși până acum în literatură mai mulți M1 PAM, nu s-a lansat pe piață nici un medicament care să acționeze ca M1 PAM. Există așadar o nevoie neîndeplinită de descoperire și dezvoltare a unor M1 PAM noi cu structuri chimice noi, fără efecte secundare, pentru tratarea bolilor reglate de receptori M1.

REZUMATUL INVENȚIEI

Intr-un prim aspect, prezenta invenție se referă la M1 PAM ai compusului din formula (I),

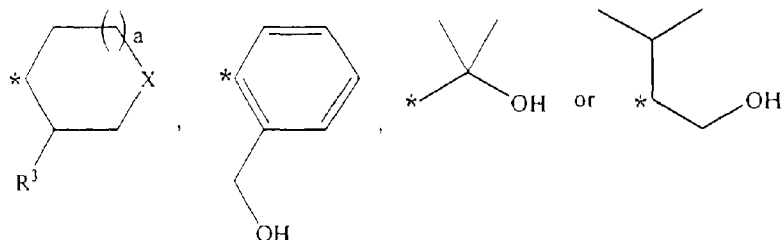


unde:

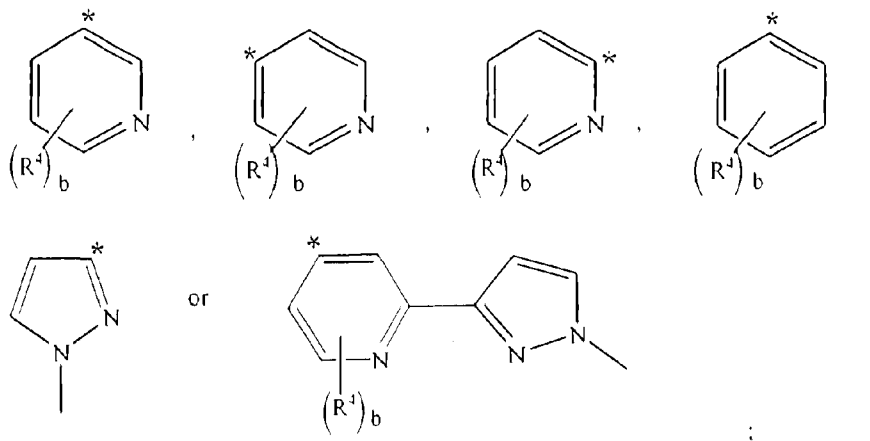
A¹ și A² reprezintă fiecare în mod independent CH, CF sau N;

W este O, S, S(O) sau S(O)₂;

R² este



R¹ is



unde: * reprezintă punctul de atașare;

R³ este OH, F, NH₂ sau H;

R⁴ este selectat, la fiecare apariție, în mod independent dintre halogen, -O-CH₃; -S-CH₃, -N(CH₂)₂, -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OH, -CN, fenil, piridil și hidrogen; unde fenil și piridil sunt opțional substituite cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din halogen sau CH₃;

X este CH₂, O sau NH;

a este 0 sau 1; și b este 1 sau 2;

sau o formă izotopică, un stereoizomer, un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la procesele de preparare a compusului din formula (I) sau a unui stereoizomer și a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică ce conține o cantitate eficientă terapeutic din cel puțin un compus din formula (I) sau un stereoizomer și o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și excipienți sau vehicule acceptabile farmaceutic.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la un compus din formula (I) sau un stereoizomer și o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare ca M1 PAM.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la un compus din formula (I) sau un stereoizomer și o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în tratarea diferitelor boli selectate dintre AD, schizofrenie, tulburări cognitive, dureri sau tulburări de somn.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la utilizarea compusului din formula (I) sau a unui stereoizomer și a sării sale acceptabile farmaceutic pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea afecțiunilor legate de receptorul muscarinic M1.

SCURTĂ DESCRIERE A FIGURILOR

Figura 1: Efectul exemplului 18 cu donepezil în deficitul de memorie indus în timp

Figura 2: Indicele discriminant indicând efectul exemplului 18 în deficitul de memorie indus în timp

Figura 3: Efectul exemplului 18 asupra deficitului de memorie indus de scopolamină

Figura 4: Efectul exemplului 18 asupra nivelurilor sAPP α corticale la șoareci C57BL/6J masculi

Figura 5: Efectul exemplului 18 asupra nivelurilor sAPP α corticale la șoareci Wistar masculi

Figura 6: Efectul exemplului 18 asupra fluxului sanguin cerebral în cortexul frontal

DESCRIERE DETALIATĂ A INVENȚIEI

Dacă nu se indică altceva, următorii termeni folosiți în specificație și revendicări au înțelesurile prezentate mai jos. Termenul "halogen" înseamnă fluor, clor, brom sau iod.

Expresia "cantitate eficientă terapeutic" este definită ca o cantitate a unui compus din prezenta invenție care (i) tratează o anumită boală, afecțiune sau tulburare, (ii) elimină unul sau mai multe simptome ale bolii, afecțiunii sau tulburării, (iii) întârzie declanșarea unuia sau mai multor simptome ale bolii, afecțiunii sau tulburării descrise în prezenta.

Termenul "formă izotopică", în sensul folosit în prezenta, se referă la compusul din formula (I) unde unul sau mai mulți atomi ai compusului din formula (I) sunt înlocuiți cu izotopii lor. De exemplu, izotopii hidrogenului includ ^2H (deuteriu) și ^3H (tritiu).

Termenul "stereoizomeri", în sensul folosit în prezenta, se referă la izomeri ai compusului din formula (I) care se deosebesc prin configurația atomilor în spațiu. Compușii divulgați în prezenta pot exista ca stereoizomeri individuali, racemați și/sau amestecuri de enantiomeri și/sau diastereomeri. Toți acești stereoizomeri individuali, racemați și/sau amestecuri sunt incluse în domeniul de aplicare al prezentei invenții.

Termenul "sare acceptabilă farmaceutic", în sensul folosit în prezenta, se referă la săruri ale compusului activ, adică ale compusului din formula I, și se prepară prin reacție cu acidul corespunzător sau un derivat de acid, în funcție de substituții specifici pe compușii descriși în prezenta.

Aplicări

Prezenta invenție include toți compușii descriși de compusul din formula (I), nelimitativ, însă în prezenta se discută aspecte și elemente preferate ale invenției sub forma următoarelor aplicări.

Intr-o aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde: W este O; sau o formă izotopică, un stereoizomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde: W este S sau S(O); sau o formă izotopică, un stereoizomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde: A¹ este CH sau CF; sau o formă izotopică, un stereoizomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde: A¹ este N; sau o formă izotopică, un stereoizomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde: A² este CH sau CF; sau o formă izotopică, un stereoizomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

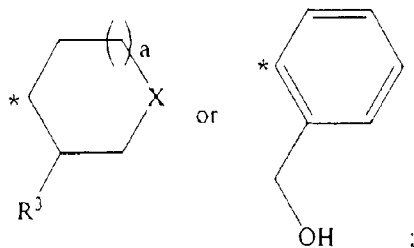
Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde: A² este N; sau o formă izotopică, un stereoizomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde: W este O; A¹ este CH sau CF; sau o formă izotopică, un stereoizomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde: W este O; A² este CH sau CF; sau o formă izotopică, un stereozomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:

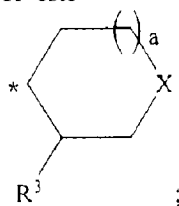
R¹ este



unde * reprezintă punctul de atașare; X, R³ și a corespund definiției din primul aspect; sau o formă izotopică, un stereozomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:

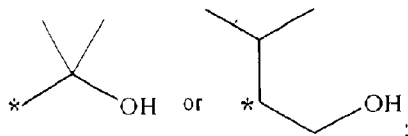
R¹ este



unde * reprezintă punctul de atașare; X, R³ și a corespund definiției din primul aspect; sau o formă izotopică, un stereozomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:

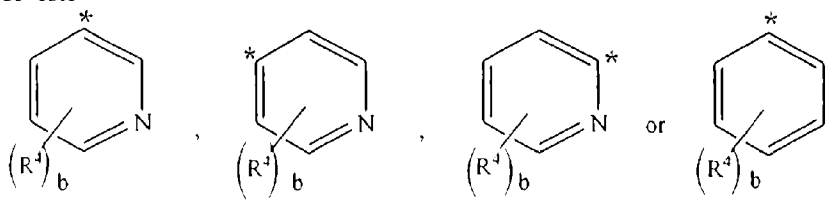
R¹ este



unde * reprezintă punctul de atașare; sau o formă izotopică, un stereozomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:

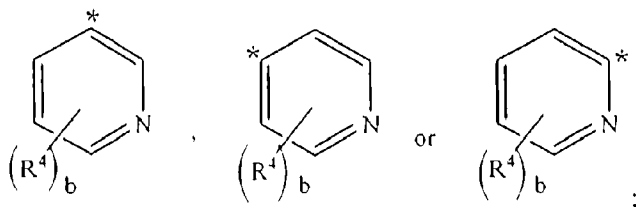
R² este



unde * reprezintă punctul de atașare; R⁴ și b corespund definiției din primul aspect sau o formă izotopică, un stereozomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:

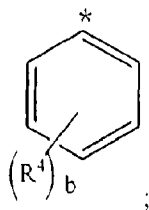
R² este



unde * reprezintă punctul de atașare; R⁴ și b corespund definiției din primul aspect sau o formă izotopică, un stereozomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:

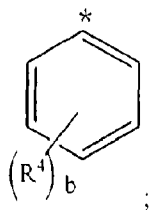
R² este



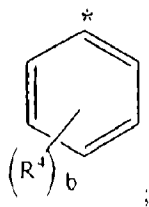
unde * reprezintă punctul de atașare; R^4 și b corespund definiției din primul aspect sau o formă izotopică, un stereoizomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:

R^1 este



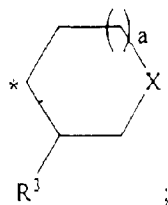
R^2 este



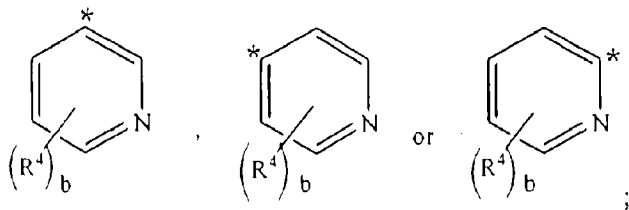
unde * reprezintă punctul de atașare; X este CH_2 ; R^3 , R^4 , a și b corespund definiției din primul aspect; sau o formă izotopică, un stereoizomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:

R^1 este



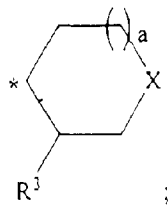
R^2 is



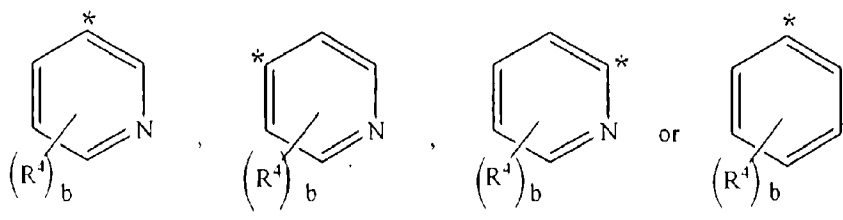
unde * reprezintă punctul de atașare; X este CH_2 ; R^3 , R^4 , a și b corespund definiției din primul aspect, sau o formă izotopică, un stereoizomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:

R^1 este



R^2 este



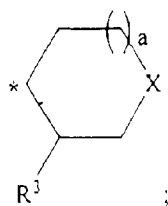
unde * reprezintă punctul de atașare; X este NH; R³, R⁴, a și b corespund definiției din primul aspect, sau o formă izotopică, un stereoisomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:

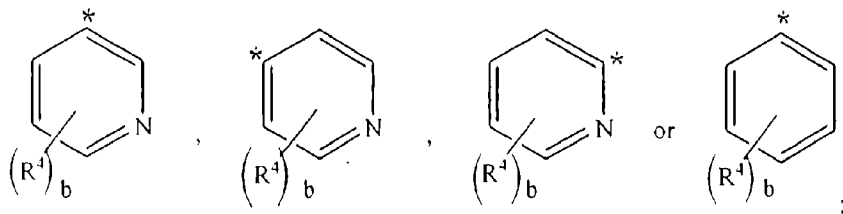
W este O;

A¹ și A² sunt CH;

R¹ este



R² este



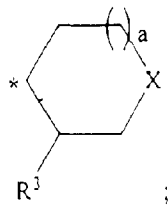
unde * reprezintă punctul de atașare; R³, R⁴, X, a și b corespund definiției din primul aspect; sau o formă izotopică, un stereoisomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:

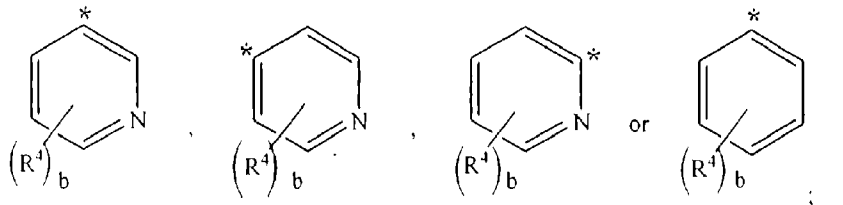
W este S;

A¹ și A² sunt CH;

R¹ este



R² este



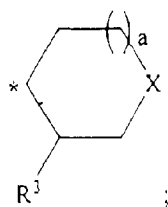
unde * reprezintă punctul de atașare; R³, R⁴, X, a și b corespund definiției din primul aspect; sau o formă izotopică, un stereoisomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:

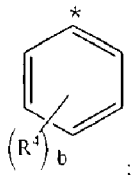
W este O;

A¹ și A² sunt CH;

R¹ este



R² este



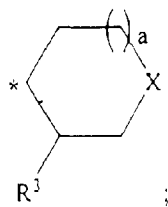
unde * reprezintă punctul de atașare; X este CH₂; R³, R⁴, a și b corespund definiției din primul aspect; sau o formă izotopică, un stereoizomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:

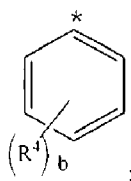
W este S;

A¹ și A² sunt CH;

R¹ este



R² este



unde * reprezintă punctul de atașare; X este CH₂; R³, R⁴, a și b corespund definiției din primul aspect; sau o formă izotopică, un stereoizomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă aplicare, compușii reprezentativi din prezenta invenție includ, nelimitativ,

N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{2-fluorobenzil}-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-benzil-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(4-metoxibenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(4-metoxibenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(3-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-metoxibenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(3-metoxibenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metoxipiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metoxipiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(4-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(4-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metoxipiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-trifluorometilbenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3,4-difluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(2,3-difluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-cloropiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(piridin-3-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;

N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(piridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(piridin-2-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3,4-diclorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,4-diclorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-benzil-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-1-benzil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-1-{2,3-difluorobenzil}-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluorobenzil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(4-fluorobenzil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-1-(3-fluorobenzil)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3-carboxamida;
N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-trifluorometilbenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-clorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(trans-1R, 2R-2-Hidroxiciclopentil)-4-(2,3-difluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(trans-1R, 2R-2-Hidroxiciclopentil)-4-(2-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-clorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(trans-1R,2R-2-Hidroxiciclopentil)-4-(2,3-difluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(2-Hidroxiometilfenil)-4-(2-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(2-Hidroxiometilfenil)-4-(2,3-difluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(2-Hidroxiometilfenil)-4-(2,3-difluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(2-Hidroxiometilfenil)-4-(2-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(1-Hidroxiometil-2-metilpropil)-4-(2-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazine-2-carboxamida;
N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-benzil-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1R,2R-2-Hidroxiciclohexil)-4-{2-fluorobenzil}-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1R, 2R-2-Hidroxiciclohexil)-4-{2-fluorobenzil}-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{3-fluorobenzil}-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-fenilpiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-fenilpiridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-fluorobenzil)-5-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(piridin-2-ilmetil)-5-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(piridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(6'-fluoro-5'-metil-[2,3']bipiridinil-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-piridin-4-ilmetil]-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-fluorobenzil)-5,8-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-fluoropiridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metilpiridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metilpiridin-5-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metilpiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metilpiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(piridin-4-ilmetil)-5,8-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(3-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(4-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(3-trifluorometilbenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(2-metoxipiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(piridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(3-Hidroxiopiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(3-Hidroxiopiperidin-4-il)-4-(2-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluorobenzil)-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;
N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;

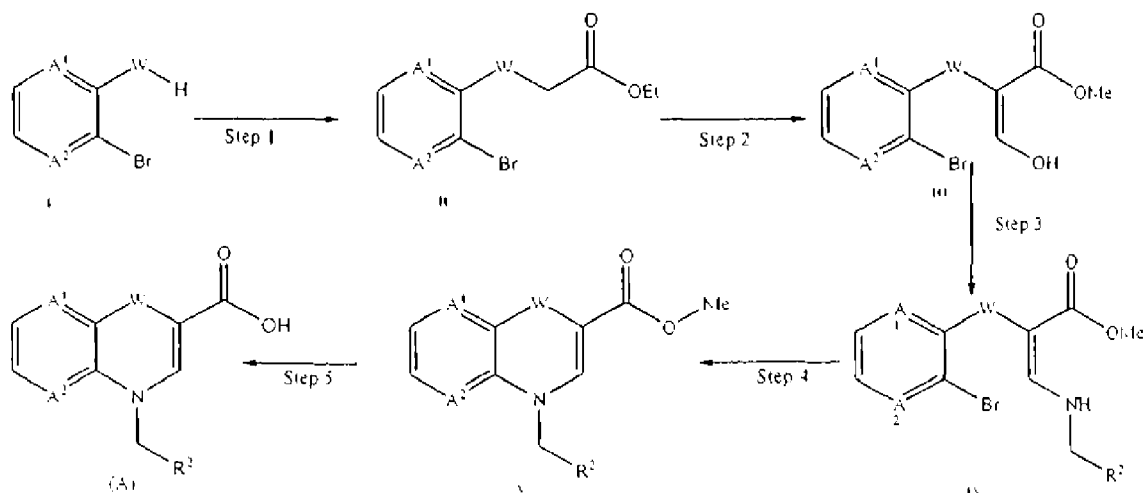
N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-benzil-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{4-metoxibenzil}-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{4-fluorobenzil}-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{piridin-4-ilmetil}-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{2-cloropiridin-5-ilmetil}-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{piridin-2-ilmetil}-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluorobenzil)-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-benzil-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{3-fluorobenzil}-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{piridin-2-ilmetil}-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{2-cloropiridin-5-ilmetil}-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(4-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(4-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida; și
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4] oxazin-2-carboxamida;
 sau sărurile lor acceptabile farmaceutic.

Intr-o altă aplicare, compușii reprezentativi sau sărurile acceptabile farmaceutic din prezenta invenție includ, nelimitativ:

N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida clorhidrat;
 N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida clorhidrat;
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida trifluoroacetat;
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida trifluoroacetat;
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(4-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida trifluoroacetat;
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(4-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida trifluoroacetat;
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida trifluoroacetat; și
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida trifluoroacetat.

Schema generală-1 indică procese de preparare a intermediarilor, unde W este O și S; A¹, A², și R² corespund definiției din primul aspect.

General Scheme-1



Etapa 1: Prepararea compusului din formula (ii)

Compusul din formula (i) este reacționat cu bromoacetat de etil în prezența bazei selectate dintre carbonat de cesiu, carbonat de potasiu, carbonat de sodiu, bicarbonat de sodiu, hidroxid de sodiu și hidroxid de potasiu într-un solvent selectat dintre acetonitril, DCM, DCE, acetonă, THF, DMF și DMSO la un interval de temperatură de 80-100°C timp de 15-17 ore pentru a obține compusul din formula (ii).

Etapa 2: Prepararea compusului din formula (iii)

Compusul din formula (ii) obținut în etapa 1 este reacționat cu format de metil în prezența hidrurii de sodiu, tert-butoxidului de sodiu, tert-butoxidului de potasiu, diizopropilamidei de litiu (LDA) sau hexametildisilazidei de litiu (LiHMDS) la 0°C la TC timp de 3-5 ore pentru a obține compusul din formula (iii).

Etapa 3: Prepararea compusului din formula (iv)

Compusul din formula (iii) obținut în etapa 2 este reacționat cu amină, R²-CH₂-NH₂ într-un solvent selectat dintre metanol, etanol și izopropanol la intervalul de temperatură de 25-30°C, timp de 10-14 ore,

pentru a obține compusul din formula (iv). Aminele, $R^2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, s-au procurat din comerț sau s-au preparat din halogenurile/mesilații/tosilații corespunzători prin azide sau prin reducerea nitrililor respectivi. Halogenurile/mesilații/tosilații au fost deplasați cu azida folosind azidă de sodiu în solvenți selectați dintre DMSO, DMF, DMA și NMP la intervalul de temperatură de la TC la 110°C . Azidele și nitrilii au fost reduși în amine folosind agenți reducători selectați dintre $\text{PPh}_3/\text{H}_2\text{O}$, $\text{Pd/C}/\text{H}_2$, nichel Raney și $\text{NaBH}_4\text{NiCl}_2$ în solvenți selectați dintre THF, MeOH, EtOH și H_2O la intervalul de temperatură de 0°C până la TC.

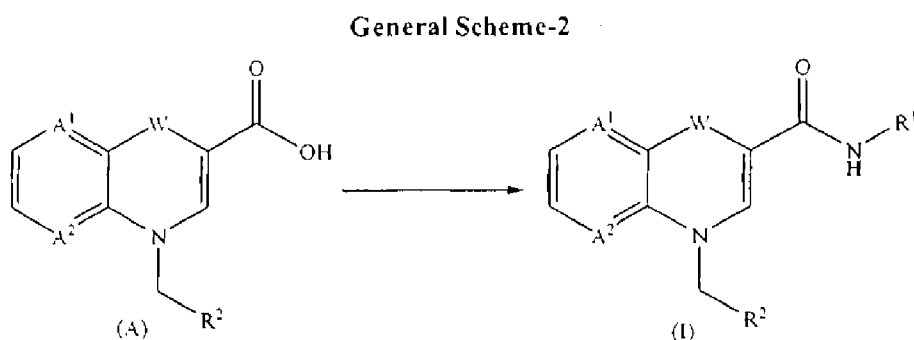
Etapa 4: Prepararea compusului din formula (v)

Compusul din formula (iv) obținut în etapa 3 este reacționat cu iodură de cupru, cloură de cupru sau bromură de cupru în prezența bazei selectate dintre carbonat de cesiu, carbonat de potasiu sau fosfat de potasiu într-un solvent selectat dintre DMF, NMP, DMA, DMSO, THF și DCE la temperatură între TC și 90°C timp de 5-7 ore pentru a obține compusul din formula (v).

Etapa 5: Prepararea compusului din formula (A)

Compusul din formula (v) obținut în etapa 4 este reacționat cu hidroxid de sodiu într-un amestec 1:1 de apă și metanol în reflux 3-5 ore pentru a obține compusul din formula (A).

Schema generală-2 indică procese de preparare a compusului din formula (I), unde A^1 , A^2 , W, R^1 , R^2 , R^3 și R^4 corespund definițiilor de mai sus.



Prepararea compusului din formula (I)

Compusul din formula (A) este cuplat cu amină, $R^1\text{-NH}_2$, în prezența reactivilor de cuplare cum ar fi HATU, DCC, DIC, TBTU sau EDC și a bazelor organice precum DIPEA, TEA, DABCO și DBU într-un solvent selectat dintre DCM, DMF, DMA, NMP și THF la un interval de temperatură de $25\text{-}30^\circ\text{C}$ timp de 15-17 ore pentru a obține compusul din formula (I). Aminele $R^1\text{-NH}_2$, cum ar fi (1S,2S)-2-aminociclohexanol (CAS No. 13374-30-6), (1R,2R)-2-aminociclohexanol (CAS No. 931-16-8), 1-amino-2-metil-2-propanol, 2-amino-3-metil-1-butanol, alcool 2-aminobenzilic, (1R,2R)-trans-2-aminociclopentanol (CAS No. 68327-11-7) și trans 4-amino tetrahidropiran-3-ol (CAS No. 215940-92-4), au fost procurate din comerț, iar tert-butil 4-amino-3-hidroxi piperidin-1-carboxilatul s-a preparat folosind procedurile descrise în EP0076530A2 și tert-butil 4-amino-3-fluoro piperidin-1-carboxilatul s-a preparat folosind procedurile descrise în WO2012108490A1.

Prepararea compusului din formula (I) (unde W este S(=O))

Compusul din formula (I) (unde W este S) este reacționat cu NaIO_4 într-un solvent selectat dintre un amestec 1:1:2 de metanol, THF și apă la un interval de temperatură de $25\text{-}30^\circ\text{C}$ timp de 14-17 ore pentru a obține compusul din formula (I) (unde W este S(=O)).

Prepararea sării acceptabile farmaceutice compusului din formula (I)

Compusul din formula (I) poate fi convertit opțional în sarea sa acceptabilă farmaceutic prin reacție cu acidul sau derivatul de acid corespunzător.

Sărurile acceptabile farmaceutic corespunzătoare vor fi evidente persoanelor cu competențe în domeniu. Sărurile sunt formate cu acizi anorganici, de ex. acid clorhidric, bromhidric, sulfuric, nitric și fosforic, sau acizi organici, de ex., acid oxalic, succinic, maleic, acetic, fumaric, citric, malic, tartaric, benzoic, p-toluic, p-toluensulfonic, benzensulfonic, metansulfonic sau naftalensulfonic.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică a compusului din formula (I). Pentru utilizarea terapeutică a compusului din formula (I) sau a stereoisomerilor și sărurilor acceptabile farmaceutic ale acestora, se vor prepara în mod normal într-o compoziție farmaceutică în conformitate cu practica farmaceutică standard.

Compozițiile farmaceutice din prezenta invenție pot fi preparate într-o manieră convențională folosind unul sau mai mulți excipienți farmaceutic. Excipientul acceptabil farmaceutic este un vehicul sau solvent. Astfel, compușii activi din invenție pot fi preparați pentru dozaj oral. Aceste compoziții farmaceutice și procesele lor de preparare sunt bine cunoscute în domeniu.

Doza de compuși activi poate varia în funcție de factori precum vârsta și greutatea pacientului, natura și gravitatea bolii tratate și alți astfel de factori. Prin urmare, orice referință privind cantitatea eficientă

farmacologic a compușilor din formula generală (I), a stereoisomerilor și a sărurilor lor acceptabile farmaceutic se referă la factorii menționați mai sus.

Intr-o altă aplicare, afecțiunile legate de receptorii muscarinici M1 sunt selectate din grupul constând din AD, schizofrenie, tulburări cognitive, durere sau tulburări de somn.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție descrie o metodă de tratare a afecțiunilor legate de receptorii muscarinici M1 cuprinzând compusul din formula (I) în combinație cu alți agenți terapeutici selectați dintre inhibitorii de colinesterază, de ex., donepezil, și antagoniști ai receptorilor NMDA, de ex. memantina.

Pentru purificare s-au folosit reactivi din comerț. TC este definită ca un interval al temperaturii ambiante, în mod tipic de la 25°C la 35°C. Toate spectrele de masă s-au obținut folosind condițiile ESI, dacă nu se menționează altceva. Spectrele ¹H-NMR s-au înregistrat la 400 MHz pe un instrument Bruker. Ca solvent s-au folosit cloroform deuterat, metanol sau dimetil sulfoxid. TMS s-a folosit ca standard de referință intern. Valorile deplasării chimice sunt exprimate în părți per milion (8). Se folosesc următoarele abrevieri pentru multiplicitatea semnalelor NMR: s=singlet, bs=singlet larg, d=dublet, t=triplet, q=cvartet, qui=cvintet, h=heptet, dd=dublet dublu, dt=triplet dublu, tt=triplet de tripleți, m=multiplu. Cromatografia se referă la cromatografie în coloană efectuată cu silica gel la mărimea 100 - 200 și executată în condiții de presiune de azot (cromatografie rapidă).

Stereoizomerii se obțin de regulă în general ca racemați care pot fi separați în izomeri optic activi într-o manieră cunoscută. În cazul compușilor din formula generală (I) având un atom de carbon asimetric, prezenta invenție se referă la forma D, forma L și amestecuri D, L și, în cazul compusului din formula generală (I) conținând un număr de atomi de carbon asimetrici, la formele diastereomerice și invenția se extinde la fiecare dintre aceste forme stereoisomerice și la amestecuri ale acestora, inclusiv racemați. Acei compuși din formula generală (I) care au un carbon asimetric sunt obținuți de regulă ca racemați care pot fi separați prin metode uzuale sau orice izomer dat poate fi obținut prin sinteză stereo specifică sau asimetrică. Totuși, este posibil să se utilizeze un compus optic activ de la început, obținându-se apoi ca un compus final un compus enantiomeric sau diastereomeric optic activ corespunzător.

Stereoizomerii compușilor din formula generală (I) pot fi preparați printr-una sau mai multe căi, prezentate mai jos:

- i) Se pot folosi unul sau mai mulți reactivi în forma optic activă.
- ii) Se pot folosi catalizatori optic puri sau liganzi chirali împreună cu catalizatori metalici în procesul de reducere. Catalizatorul metalic poate fi rodiiu, ruteniu, indiu etc.. Liganzii chirali pot fi de preferință fosfine chirale. (Principles of Asymmetric synthesis, J. E. Baldwin Ed., Tetrahedron series, 14, 311-316).
- iii) Amestecul de stereoisomeri poate fi descompus prin metode convenționale, cum ar fi formarea sărurilor diastereomerice cu acizi chirali sau amine chirale sau amino alcoolii chirali, aminoacizi chirali. Amestecul de diastereomeri rezultat poate fi separat apoi prin metode precum cristalizare fracționată, cromatografie etc., urmată de o etapă suplimentară de izolare a produsului optic activ prin hidroliza derivatului.
- iv) Amestecul de stereoisomeri poate fi descompus prin metode convenționale, cum ar fi descompunere microbiană, descompunerea sărurilor diastereomerice formate cu acizi chirali sau baze chirale.

Acizii chirali care se pot folosi pot fi acid tartaric, mandelic, lactic, camforsulfonic, aminoacizi etc.. Bazele chirale care se pot folosi pot fi alcaloizi cinchona, brucina sau un aminoacid bazic cum ar fi lizina, arginina etc.. În cazul compușilor din formula generală (I) conținând izomerism geometric, prezenta invenție se referă la toți acești izomeri geometrici.

În prezenta se folosesc următoarele abrevieri:

Cul: iodură de cupru

CS₂CO₃: carbonat de cesiu

DCM: diclorometan

DCE: dicloroetan

DCC: N,N'-d ciclohexilcarbodiimidă

DIC: N,N'-diizopropilcarbodiimidă

DIPEA: N,N-diizopropiltilamină

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

DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan

DMA: dimetilacetamidă

DMF: N,N-dimetilformamidă

DMSO: dimetil sulfoxid

EDC: diclorură de etilenă

H₂: hidrogen

HATU: 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniu hexafluorofosfat

HCl: acid clorhidric

IPA: alcool izopropilic

K₃PO₄: fosfat de potasiu

MeOH: metanol
 NaHCO₃: bicarbonat de sodiu
 NaIO₄: metaperiodat de sodiu
 NaOH: hidroxid de sodiu
 Na₂SO₄: sulfat de sodiu
 NMP: N-metil-2-pirolidinonă
 NiCl₂: clorură de nichel
 NaBH₄: borohidruță de sodiu
 PPh₃: trifenilfosfină
 TC: temperatura camerei (25-30 °C)
 TBTU: O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniu tetrafluoroborat
 TEA: trietilamină
 THF: tetrahidrofuran
 TMS: tetrametilsilan

Prepararea intermediarilor

Intermediarul 1: 2,3-Difluorobenzilamina (I-1)

Etapa 1: Prepararea 1-azidometil-2,3-difluorobenzenului

Intr-o soluție agitată de 1-bromometil-2,3-difluorobenzen (50.0 g, 241.5 mmol) în DMF (483.0 mL) la TC, s-a adăugat azidă de sodiu (23.5 g, 362.3 mmol) într-o perioadă de 15 minute și amestecul de reacție s-a agitat la TC 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu eter și spălat cu apă. Stratul organic a fost uscat cu Na₂SO₄ anhidru și compușii volatili s-au îndepărtat la presiune redusă pentru a obține compusul de mai sus. Randament: 43.4 g. ¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.22-7.05 (m, 3H), 4.44 (s, 2H).

Etapa 2: Prepararea 2,3-difluorobenzilaminei:

Intr-o soluție agitată de 1-azidometil-2,3-difluorobenzen (41.3 g, 244.3 mmol) obținut în etapa de mai sus în THF (490.0 mL) la 0°C, s-au adăugat trifenilfosfină (70.4 g, 268.8 mmol) și apă (13.2 mL, 733.0 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la TC 16 ore și s-a diluat cu acetat de etil. Masa de reacție a fost spălată cu apă și soluție salină, uscată cu Na₂SO₄ anhidru și solventul a fost îndepărtat la presiune redusă. Masa brută obținută a fost purificată prin cromatografie în coloană de silicagel pentru a obține compusul de mai sus.

Randament: 23.1 g; ¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.15-7.0 (m, 3H), 3.93 (s, 2H); Masă (m/z): 144.1 (M+H)+.

Folosind procedura experimentală de mai sus, s-au preparat următoarele benzil amine substituie pornind de la halogenuri benzil din comerț prin intermediari de azidă.

Intermediarul 2: 3-Trifluorometilbenzilamina (I-2)

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (s, 1H), 7.58-7.43 (m, 3H), 3.95 (s, 2H); Masă (m/z): 176.4 (M+H)+.

Intermediarul 3: 4-Pirazol-1-il benzilamina (I-3)

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H); Masă (m/z): 174.0 (M+H)+.

Intermediarul 4: 3,4-Difluorobenzilamina (I-4)

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.22-7.08 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 1H), 3.85 (s, 2H); Masă (m/z): 144.1 (M+H)+.

Intermediarul 5: 2,4-Diclorobenzilamina (I-5)

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70-7.50 (m, 3H), 3.75 (s, 2H). Masă (m/z): 176.2, 178.1 (M+H)+.

Intermediarul 6: 4-Piridilmetilamina (I-6)

Intr-o soluție agitată de 4-cianopiridină (100.0 mg, 0.96 mmol) în metanol (4.0 mL) la TC, s-a adăugat 10% Pd/C (50.0 mg) și s-a agitat 3 ore în atmosferă de hidrogen. Masa de reacție a fost filtrată printr-un strat de celite și compușii volatili s-au îndepărtat la presiune redusă pentru a obține compusul de mai sus. Randament: 63.6 mg; ¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.52 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H); Masă (m/z): 109.2 (M+H)+.

Folosind procedura experimentală de mai sus, s-au preparat următoarele piridil amine substituie pornind de la piridil nitrili din comerț.

Intermediarul 7: 3-Aminometilpiridina (I-7)

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.58 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H); Masă (m/z): 109.1 (M+H)+.

Intermediarul 8: 2-Aminometil-6-metilpiridina (I-8)

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62-7.51 (m, 1H), 7.20-7.0 (m, 2H), 4.12-4.0 (m, 2H), 2.54 (s, 3H); Masă (m/z): 123.0 (M+H)+.

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

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43-7.36 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 1H), 3.91 (s, 2H); Masă (m/z): 127.1 (M+H)+.

Intermediarul 10: 2-Fenil-4-aminometilpiridina (I-10)

Etape 1: Prepararea 2-fenil-4-cianopiridinei

Intr-o soluție agitată de 2-cloro-4-cianopiridină (500 mg, 3.61 mmol) într-un amestec 1:1 de DMF și apă (18 mL) la TC, s-au adăugat succesiv acid fenilboronic (524.1 mg, 4.33 mmol), PPh₃ (2.8 mg, 0.01 mmol), Pd₂(dba)₃ (16.5 mg, 0.018 mmol). Temperatura reacției a fost crescută la 110°C și conținutul s-a agitat la această temperatură 1 oră. Masa de reacție a fost diluată cu eter, spălată cu apă, soluție salină, uscată cu Na₂SO₄ anhidru și solvenții au fost îndepărtați la presiune redusă pentru a obține compusul de mai sus.

Randament: 43.4 g; ¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.58-7.48 (m, 3H), 7.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H); Masă (m/z): 181.2 (M+H)+.

Etape 2: Prepararea 2-fenil-4-aminometilpiridinei

Intr-o soluție agitată de 2-fenil-4-cianopiridină (625.0 mg, 3.4 mmol) în metanol (17.0 mL) la TC, s-a adăugat 10% Pd/C (312.0 mg) și s-a agitat 3 ore în atmosferă de hidrogen. Masa de reacție a fost filtrată printr-un strat de celite și compușii volatili s-au îndepărtați la presiune redusă pentru a obține compusul de mai sus.

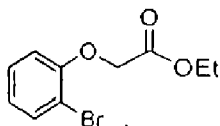
Randament: 63.6 mg; ¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.63 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50-7.36 (m, 5H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H); Masă (m/z): 185.1 (M+H)+.

Folosind procedura experimentală de mai sus, s-a preparat următorul intermediar cu unele modificări neesențiale.

Intermediarul 11: 2-(2-Fluoro-3-metilpiridin-5-il)-4-aminometilpiridinei (I-11)

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.63 (dd, J = 5.0, 7.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.32-8.26 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.36 (s, 3H);

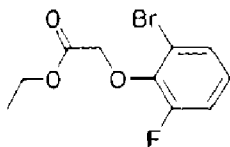
Masă (m/z): 218.1 (M+H)+.

Intermediarul 12: Etil 2-bromofenoxi acetat (I-12)

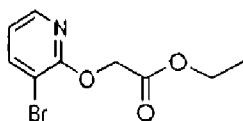
Intr-o soluție de 2-bromofenol (30.2 g, 174.6 mmol), Cs₂CO₃ (85.3 g, 261.8 mmol) în acetonitril (350 mL), s-a adăugat bromoacetat de etil (23.2 mL, 209.5 mmol) într-o perioadă de 15 minute la TC și amestecul de reacție s-a agitat la TC 15 minute. Temperatura amestecului de reacție a fost crescută treptat la reflux și s-a agitat 16 ore în reflux până când fenolul inițial s-a consumat, așa cum o arată TLC. Masa de reacție s-a răcit la TC, s-a filtrat printr-un strat de celite și filtratul a fost concentrat în vid la uscare. Rezidulul s-a dizolvat în acetat de etil, s-a spălat cu apă și soluție salină, s-a uscat cu Na₂SO₄ anhidru și solvenții s-au evaporat la presiune redusă pentru a obține compusul de mai sus.

Randament: 43.8 g; ¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.27 (q, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H); Masă (m/z): 281.1, 283.1 (M+Na)+.

Folosind procedura experimentală de mai sus, s-au preparat următorii intermediari, I-13 - I-17.

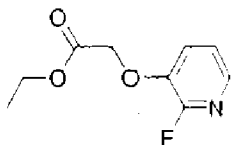
Intermediarul 13: Etil 2-bromo-6-fluorofenoxi acetat (I-13)

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 7.0-6.91 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.28 (q, 2H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H); Masă (m/z): 299.0, 301.1 (M+Na)+.

Intermediarul 14: Etil 3-bromo-2-piridin-5-iloxi acetat (I-14)

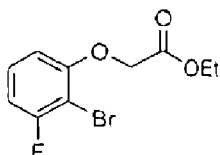
¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.36 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 1.29 (t, J = 6.9 Hz, 3H); Masă (m/z): 260.1, 262.1 (M+H)+.

Intermediarul 15: Etil 2-fluoro-3-piridin-5-iloxi acetat (I-15)



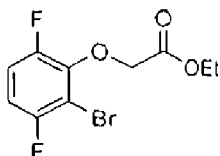
^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.82 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.24 (q, 2H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); Masă (m/z): 200.2 (M+H)+.

Intermediarul 16: Etil 2-bromo-3-fluoro fenoxi acetat (I-16)



^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.25-7.0 (m, 1H), 6.81 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.27 (q, 2H), 1.30 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); Masă (m/z): 277.0, 279.0 (M+H)+.

Intermediarul 17: Etil 2-bromo-3,6-difluoro fenoxi acetat (I-17)



^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.10-7.0 (m, 1H), 6.90-6.82 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.27 (q, 2H), 1.30 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); Masă (m/z): 294.0, 296.0 (M+H)+.

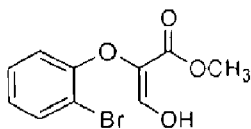
Intermediarul 18: Etil 2-bromofenilsulfanil acetat (I-18)



Intr-o soluție de 2-bromotiofenol (10.0 g, 52.9 mmol), Cs_2CO_3 (25.8 g, 79.4 mmol) în acetonitril (210 mL) la TC, s-a adăugat bromoacetat de etil (7.0 mL, 63.5 mmol) într-o perioadă de 15 minute. Amestecul de reacție s-a agitat la TC 15 minute și amestecul de reacție a fost lăsat în reflux (80-85°C) timp de 16 ore până când fenolul inițial s-a consumat, așa cum o arată TLC. Amestecul de reacție a fost răcit la TC, filtrat printr-un strat de celite și filtratul a fost concentrat în vid la uscare. Reziduuul s-a dizolvat în acetat de etil, s-a spălat cu apă, soluție salină, s-a uscat cu Na_2SO_4 anhidru și solventul a fost evaporat la presiune redusă pentru a obține compusul de mai sus.

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

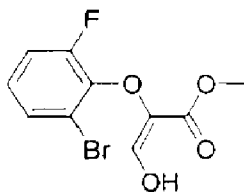
Intermediarul 19: Metil 2-(2-bromofenoxi)-3-hidroxi acrilat (I-19)



Intr-o soluție agitată de intermediar 1-12 (18.02 g, 69.5 mmol) în metil format (105.3 mL) răcită la 0°C, s-a adăugat încet o suspensie de hidruură de sodiu (11.1 g, 278.0 mmol, 60% dispersie uleioasă) în 0.5 ore și s-a agitat 4 ore. Amestecul de reacție a fost tratat cu apă rece (400 mL) și stratul apos s-a separat. Stratul apos a fost acidificat cu HCl și extras apoi cu acetat de etil. Straturile organice au fost combinate, spălate cu apă, soluție saturată de NaHCO_3 și în sfârșit cu soluție salină. Stratul organic a fost uscat cu Na_2SO_4 anhidru și solventul a fost îndepărtat la presiune redusă pentru a obține un produs brut (18.9 g) ca un amestec de izomeri cu puritate suficientă pentru utilizare în următoarele reacții fără purificare suplimentară. ^1H - NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.1 (bs, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H); Masă (m/z): 271.2, 273.1 (M-H)+.

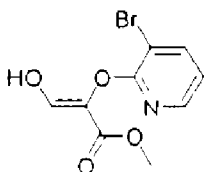
Folosind procedura de reacție de mai sus, s-au preparat următorii intermediari, I-20 - 1-24, folosind intermediarii I-13 - 1-17.

Intermediarul 20: Metil 2-(2-bromo-6-fluorofenoxi)-3-hidroxi acrilat (I-20)



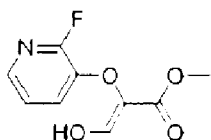
^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.45-7.32 (m, 2H), 7.18-6.95 (m, 2H), 3.68 (s, 3H); Masă (m/z): 313.0, 315.1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Intermediarul 21: Metil 2-(3-bromopiridin-2-iloxi)-3-hidroxi acrilat (I-21)



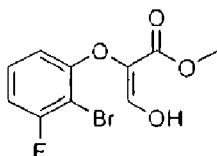
^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.04 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.84 (t, 1H), 3.78 (s, 3H); Masă (m/z): 246.0, 248.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermediarul 22: Metil 2-(2-fluoropiridin-3-iloxi)-3-hidroxi acrilat (I-22)



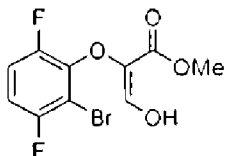
Masă (m/z): 213.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermediarul 23: Metil 2-(2-bromo-3-fluorofenoxi)-3-hidroxi acrilat (I-23)



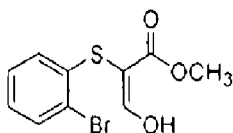
^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.26-7.15 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 1H), 6.70-6.60 (m, 1H), 3.82 (s, 3H); Masă (m/z): 289.0, 291.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermediarul 24: Metil 2-(2-bromo-3,6-difluorofenoxi)-3-hidroxi acrilat (I-24)



^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.15-6.80 (m, 3H), 3.90 (s, 3H); Masă (m/z): 307.0, 309.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermediarul 25: Metil 2-(2-bromofenilsulfanil)-3-hidroxi acrilat (I-25)

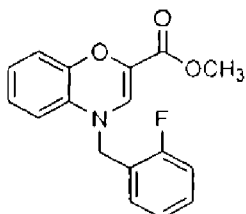


Intr-o soluție agitată de intermediar 1-18 (16.0 g, 58.2 mmol) în metil format (88.1 mL) răcită la 0°C, s-a adăugat încet o suspensie de hidruură de sodiu (9.3 g 232.7 mmol, 60% dispersie uleioasă) în 0.5 h. Amestecul de reacție s-a agitat 4 ore și s-a tratat cu apă rece (400 mL). Cele două straturi s-au separat. Stratul

após a fost acidificat cu HCl și extras apoi cu acetat de etil. Straturile organice s-au combinat, s-au spălat succesiv cu apă, soluție saturată de NaHCO_3 și soluție salină. Stratul organic a fost uscat cu Na_2SO_4 anhidru; solventul a fost îndepărtat la presiune redusă pentru a obține compusul de mai sus.

^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 12.49 (bs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.62 (bs, 1H); Masă (m/z): 287.1, 289.1 (M+H)+.

Intermediarul 26: Metil 4-(2-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxilat (I-26)



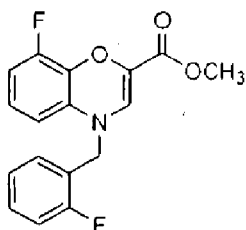
Intr-o soluție de intermediar 1-19 (1.2 g, 4.4 mmol) în MeOH (18 mL) s-a adăugat 2-fluorobenzilamină (0.55 g, 4.4 mmol) și s-a agitat 12 ore la temperatura ambiantă. Compușii volatili s-au evaporat la uscare. Reziduu brut (1.79 g) a fost redizolvat în DMF (4.4 mL) și s-au adăugat CuI (175.6 mg, 0.92 mmol) și CS_2CO_3 (3.1 g, 9.2 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat puternic la 85-90°C timp de 6 ore. După încheierea reacției, amestecul a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă și extras cu acetat de etil. Extractele organice combinate au fost spălate cu soluție 10% de HCl , cu soluție salină și uscate cu Na_2SO_4 anhidru. Solventul a fost evaporat la presiune redusă pentru a obține compusul de mai sus.

Randament: 1.48 g;

^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.40-7.25 (m, 1H), 7.20-7.0 (m, 3H), 6.70-6.60 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.24 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.75 (s, 3H); Masă (m/z): 300.2 (M+H)+.

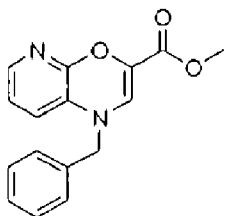
Folosind procedura de reacție de mai sus, s-au preparat următorii intermediari I-27 - I-31 prin reacția intermediarilor I-20 - I-24 cu benzil aminele corespunzătoare.

Intermediarul 27: Metil 8-fluoro-4-(2-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxilat (I-27)



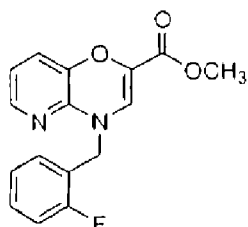
^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.60-6.50 (m, 3H), 6.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); Masă (m/z): 318.2 (M+H)+.

Intermediarul 28: Metil 1-benzil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3-carboxilat (I-28)



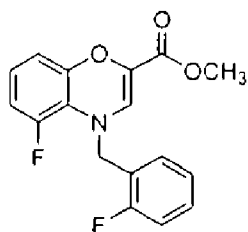
^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.54 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 5H), 6.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.60-6.50 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.72 (s, 3H); Masă (m/z): 283.2 (M+H)+.

Intermediarul 29: Metil 4-(2-fluorobenzil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-2-carboxilat (I-29)



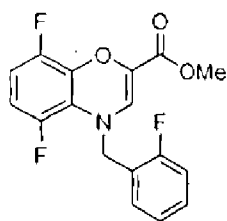
^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.54 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 1H), 7.10-7.0 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.54 (dd, $J = 5.1, 7.5$, Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.73 (s, 3H); Masă (m/z): 301.1 (M+H)+.

Intermediarul 30: Metil 5-fluoro-4-(2-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxilat (I-30)



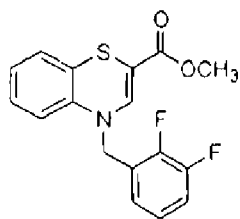
^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.49 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.70-6.62 (m, 1H), 6.55-6.40 (m, 3H), 4.64 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); Masă (m/z): 318.3 (M+H)+.

Intermediarul 31: Metil 5,8-difluoro-4-(2-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxilat (I-31)



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

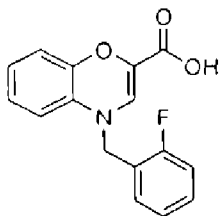
Intermediarul 32: Metil 4-(2,3-difluorobenzil)-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxilat (I-32)



Intr-o soluție de intermediar I-25 (0.8 g, 2.77 mmol) în MeOH (11 mL) s-a adăugat 2,3-difluorobenzilamină (I-1, 0.4 g, 2.77 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat 12 ore la temperatura ambiantă. Compușii volatili s-au evaporat la uscare. Reziduu brut (1.21 g) a fost redizolvat în DMF (5.4 mL) și în soluție s-au adăugat CuI (55.6 mg, 0.29 mmol) și K_3PO_4 (1.24 g, 5.86 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat puternic la 100-110°C timp de 16 ore. După încheierea reacției, amestecul a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă și extras cu acetat de etil. Extractele organice combinate au fost spălate cu soluție 10% de HCl, cu soluție salină și uscate cu Na_2SO_4 anhidru. Solventul a fost evaporat la presiune redusă și produsul brut astfel obținut a fost purificat prin cromatografie în coloană de silicagel pentru a obține compusul de mai sus. Randament: 0.55 g;

^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.20 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.90-6.78 (m, 3H), 6.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.74 (s, 3H); Masă (m/z): 333.0 (M+H)+.

Intermediarul 33: 4-(2-Fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-acid carboxilic (I-33)



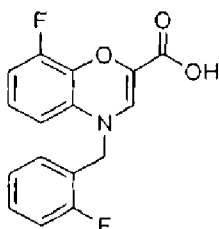
Intr-o soluție agitată de intermediar 1-26 (1.45 g, 4.86 mmol) într-un amestec 1:1 de metanol și apă (24 mL), s-a adăugat NaOH (0.39 g, 9.7 mmol). Amestecul de reacție a fost lăsat în reflux (85-90°C) 4 ore. După răcirea masei de reacție la TC, compușii volatili s-au evaporat la jumătate din volum la presiune redusă. Masa de reacție obținută a fost spălată o dată cu eter, răcită la 5°C, acidificată cu IN HCl și extrasă cu diclorometan. Stratul organic combinat a fost uscat cu Na₂SO₄ anhidru și solvenul a fost evaporat la presiune redusă pentru a obține compusul de mai sus.

Randament: 0.4 g;

¹H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.1 (bs, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 6.7, 13.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.70-6.62 (m, 2H), 6.50-6.42 (m, 1H), 6.42-6.36 (m, 1H), 4.61 (s, 2H); Masă (m/z): 286.2 (M+H)+.

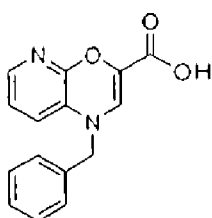
Folosind procedura de reacție de mai sus, s-au preparat următorii intermediari I-34 - I-38 folosind intermediarii I-27 - I-31.

Intermediarul 34: 8-Fluoro-4-(2-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-acid carboxilic (I-34)



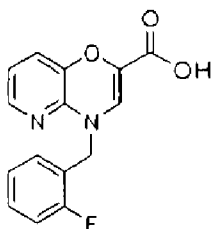
¹H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.33 (bs, 1H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42-7.33(m, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.70-6.62 (m, 2H), 6.28-6.22 (m, 1H), 4.64 (s, 2H); Masă (m/z): 304.2 (M+H)+.

Intermediarul 35: 1-Benzil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3-acid carboxilic (I-35)



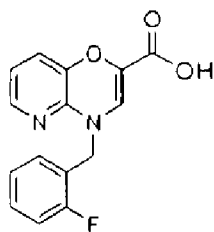
¹H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.33 (bs, 1H), 7.52 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 4H), 7.28 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.78 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 5.0, 7.7 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H); Masă (m/z): 269.2 (M+H)+.

Intermediarul 36: 4-(2-Fluorobenzil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-2-acid carboxilic (I-36)



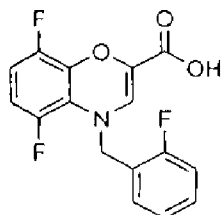
¹H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.18-7.03 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 5.1, 7.6 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H); Masă (m/z): 287.2 (M+H)+.

Intermediarul 37: 5-Fluoro-4-(2-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-acid carboxilic (I-37)



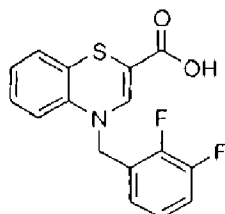
^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.42 (bs, 1H), 7.53 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.42-7.32 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 6.68-6.58 (m, 1H), 6.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H); Masă (m/z): 304.3 (M+H)+.

Intermediarul 38: 5,8-Difluoro-4-(2-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-acid carboxilic (I-38)



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

Intermediarul 39: 4-(2,3-Difluorobenzil)-4H-benzo[1,4]tiazin-2-acid carboxilic (I-39)



Intr-o soluție agitată de intermediar 1-32 (0.23 g, 0.69 mmol) într-un amestec 1:1 de metanol și apă (2.8 mL), s-a adăugat NaOH (55.2 mg, 1.4 mmol). Amestecul de reacție a fost lăsat în reflux (85-90°C) 6 ore. După răcirea masei de reacție la TC, compușii volatili s-au evaporat la jumătate din volum la presiune redusă. Masa de reacție obținută a fost spălată cu eter, răcită la 0-5°C, acidificată cu IN HCl și extrasă cu diclorometan. Stratul organic combinat a fost uscat cu Na_2SO_4 anhidru și solventul a fost evaporat la presiune redusă pentru a obține compusul de mai sus.

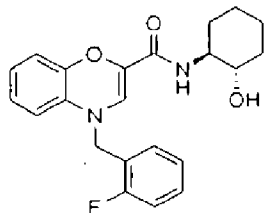
Randament: 0.21 g;

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

Prepararea compușilor reprezentativi din formula (I).

Exemplul 1:

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

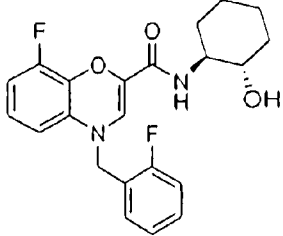
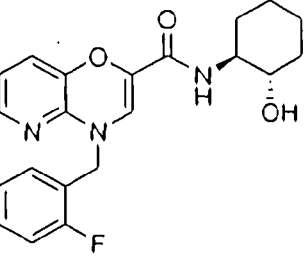
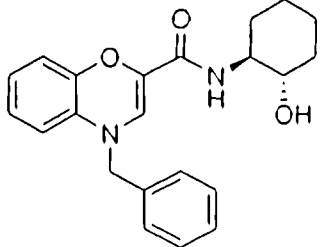


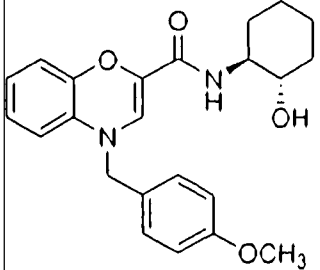
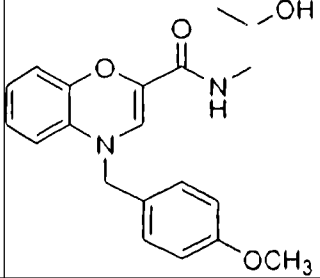
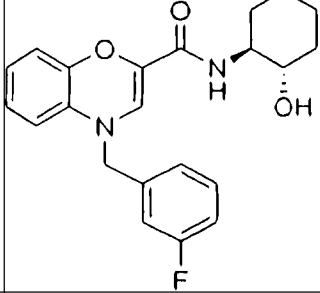
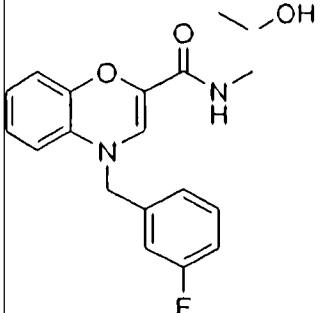
Intr-o soluție de intermediar I-33 (100.8 mg, 0.35 mmol) în diclorometan (2.0 mL) la TC, s-au adăugat succesiv, agitând puternic, DIPEA (0.15 mL, 0.88 mmol), HATU (0.15 g, 0.39 mmol) și (1S,2S) 2-aminociclohexanol clorhidrat (53.5 mg, 0.35 mmol). După finalizarea adăugării, amestecul de reacție s-a agitat 16 ore înaintea diluării cu diclorometan. Masa de reacție a fost spălată cu apă, soluție salină, uscată cu Na_2SO_4 anhidru și solventul a fost evaporat în vid. Masa brută obținută a fost purificată pe coloană de silicagel pentru a obține compusul de mai sus.

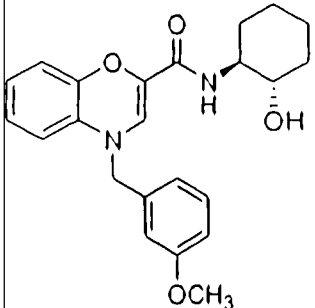
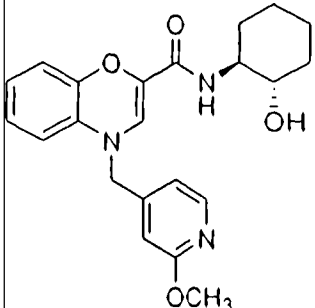
Randament: 106.4 mg;

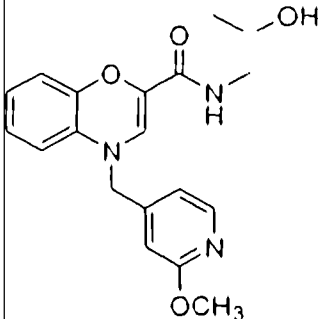
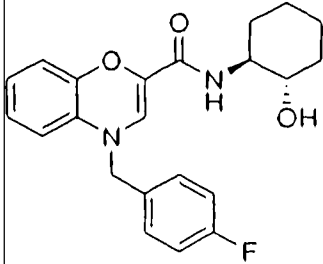
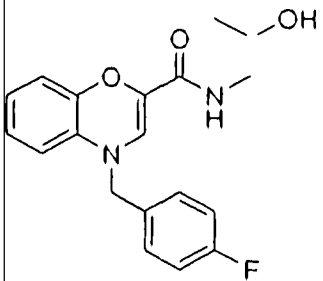
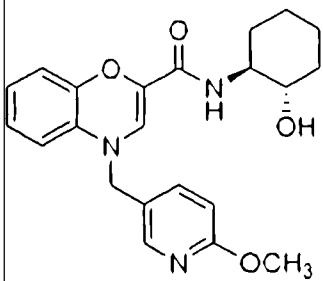
^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.17-7.05 (m, 2H), 6.72-6.62 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.56-6.49 (m, 1H), 6.30-6.23 (m, 1H), 5.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.83 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.42-1.18 (m, 4H); Masă (m/z): 383.4 (M+H)⁺.

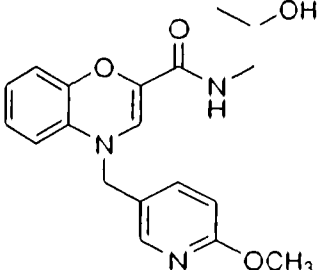
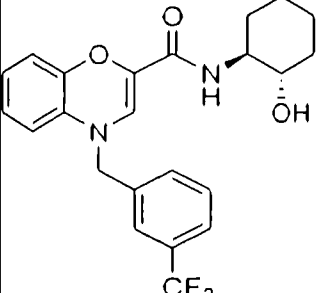
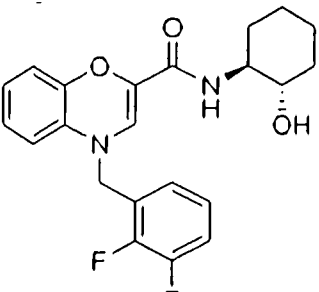
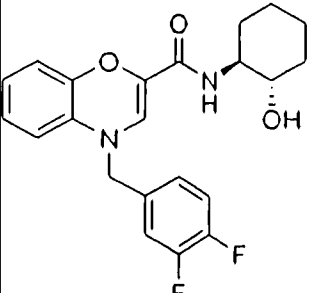
Exemplele 2 - 72: Compușii din Exemplele 2 - 72 s-au preparat urmând procedura experimentală descrisă în Exemplul 1 de mai sus, cu unele modificări neesențiale, folosind acizii corespunzători, de exemplu, I-33 - I-38 cu R^1NH_2 adecvat.

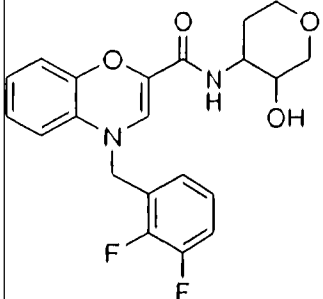
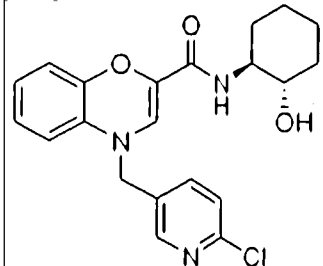
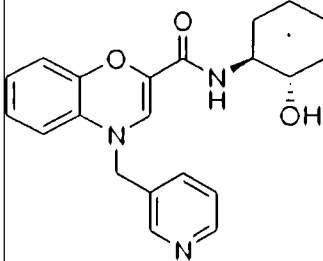
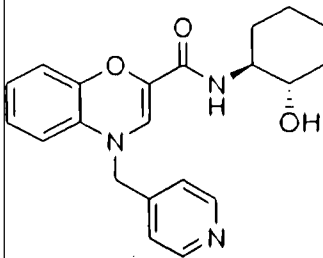
Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
2	N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-(2-fluorobenzil)-8-fluoro -4H-benzo [1,4]oxazin-2-carboxamida 	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.63-6.48 (m, 3H), 6.08-6.02 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.78-3.64 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 401.3 (M+H) ⁺ .
3	N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-{2-fluorobenzil}-4H-pirido[3,2-b] [1,4]oxazin-2-carboxamida 	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.58 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 6.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.54 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.66-3.65 (m, 1H), 3.38-3.37 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.38-1.21 (m, 4H); Masă (m/z): 384.3 (M+H) ⁺ .
4	N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-benzil-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida 	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.32 (m, 4H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.70-6.58 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.52-6.48 (m, 1H), 6.23 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.0 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.89 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.77-3.65 (m, 1H), 3.45-3.33 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 365.2 (M+H) ⁺ .
	N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(4-metoxibenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.68-6.61 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.53-6.48 (m, 1H), 6.30-6.24 (m, 1H), 5.98 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.34 (s,

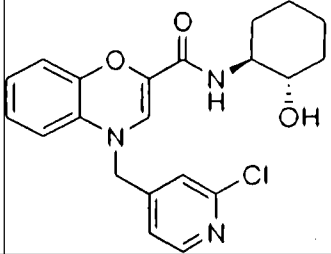
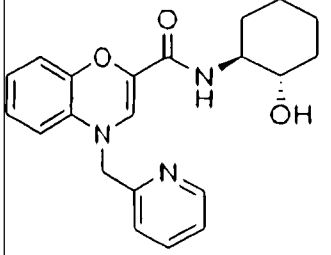
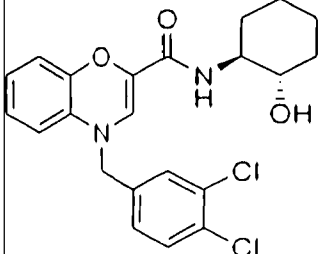
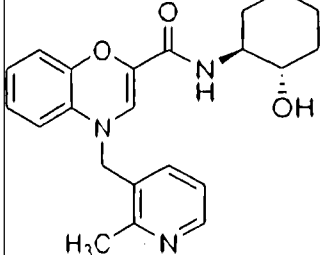
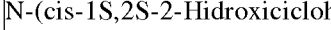
5		2H), 3.90 (bs, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75-3.62 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.42-1.18 (m, 4H); Masă (m/z): 395.1 (M+H) ⁺ .
Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
6	<p>N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(4-metoxibenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.68-6.62 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.54-6.49 (m, 1H), 6.49-6.42 (m, 1H), 6.30-6.23 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.35 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.25 (s, 6H); Masă (m/z): 369.3 (M+H)⁺.</p>
7	<p>N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48-7.30 (m, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.70-6.60 (m, 2H), 6.58-6.51 (m, 2H), 6.18 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 6.01 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.80 (bs, 1H), 3.78-3.66 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.43-1.18 (m, 4H); Masă (m/z): 383.4 (M+H)⁺.</p>
8	<p>N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(3-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.28 (m, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.70-6.60 (m, 2H), 6.58-6.43 (m, 3 H), 6.18 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.36 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.26 (s, 6H); Masă (m/z): 357.3 (M+H)⁺.</p>

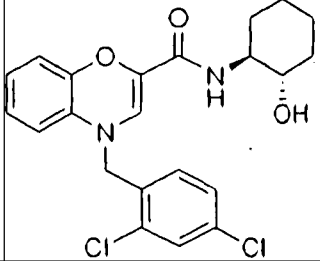
9	N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-metoxibenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.26 (m, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.68-6.60 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.52-6.48 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 5.99 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.89 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.41-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 395.2 (M+H) ⁺ .
Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
10	N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(3-metoxibenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida 	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.25 (m, 1H), 6.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.68-6.60 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.55-6.50 (m, 1H), 6.50-6.43 (m, 1H), 6.26-6.21 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.35 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.25 (s, 6H); Masă (m/z): 369.1 (M+H) ⁺ .
11	N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metoxipiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida 	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.14 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.72-6.62 (m, 2H), 6.58-6.52 (m, 2H), 6.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (bs, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 396.1 (M+H) ⁺ .
12	N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metoxipiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72-6.60 (m, 2H), 6.58-6.43 (m, 3H), 6.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.36 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.68 (s, 1H), 1.26 (s, 6H); Masă (m/z):

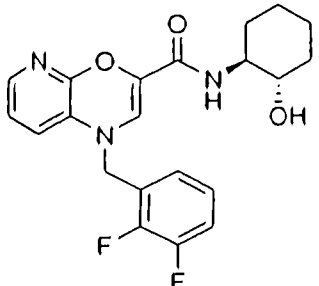
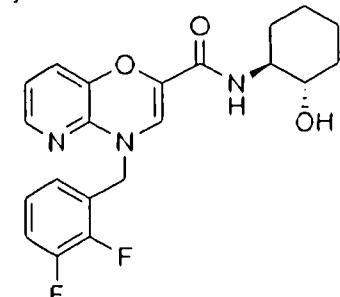
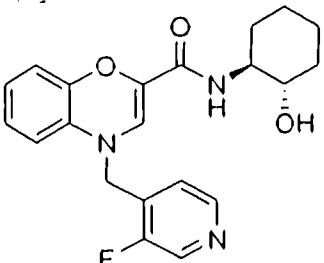
Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
		370.3 (M+H) ⁺ .
13	N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(4-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida 	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.38-7.32 (m, 2H), 7.04 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.70-6.62 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.55-6.50 (m, 1H), 6.21 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.80 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.78-3.65 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.43-1.18 (m, 4H); Masă (m/z): 383.4 (M+H) ⁺ .
14	N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(4-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida 	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.70-6.50 (m, 2H), 6.60-6.38 (m, 3H), 6.19 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.36 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 2.75 (bs, 1H), 1.26 (s, 6H); Masă (m/z): 357.3 (M+H) ⁺ .
15	N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metoxipiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida 	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.18 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74-6.66 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.56-6.52 (m, 1H), 6.36-6.30 (m, 1H), 6.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.81 (bs, 1H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.41-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 396.1 (M+H) ⁺ .
Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
	N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metoxipiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.18 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.74-6.66 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.55-5.45 (m, 2H), 6.34-6.26 (m, 1H), 4.36 (s, 3H), 3.94

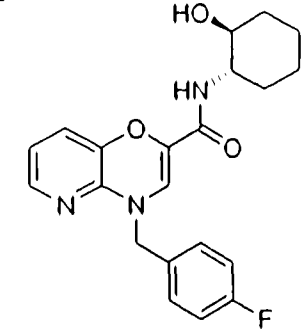
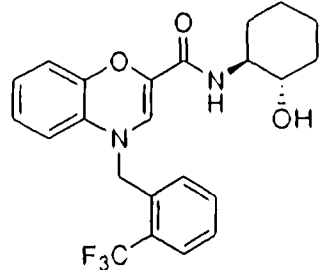
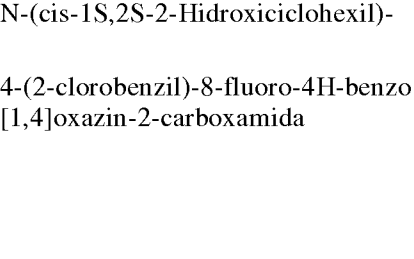
16		(s, 3H), 3.37 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 2.76 (bs, 1H), 1.27 (m, 6H); Masă (m/z): 370.3 (M+H) ⁺
17	<p>N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-trifluoromelhilbenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.66-7.58 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76-6.62 (m, 2H), 6.62-6.53 (m, 2H), 6.18 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 433.1 (M+H) ⁺ .
18	<p>N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H) 7.16-7.03 (m, 2H), 6.72-6.63 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.55-6.50 (m, 1H), 6.26-6.18 (m, 1H), 6.01 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.76 (bs, 1H), 3.75-3.64 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 401.3 (M+H) ⁺ .
Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
19	<p>N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3,4-difluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.25-7.08 (m, 3H), 6.72-6.62 (m, 2H), 6.58-6.52 (m, 2H), 6.16 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.73 (bs, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 401.3 (M+H) ⁺ .

20	<p>N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-(2,3-difluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>4-¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.23 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.18-7.05 (m, 2H), 6.73-6.64 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.58-6.50 (m, 1H), 6.28-6.22 (m, 1H), 6.06 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4:55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 5.0, 11.3 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 4.3, 11.6 Hz, 1H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.45 (dt, J = 1.7, 11.6 Hz, 1H), 3.16 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.0-1.92 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H); Masă (m/z): 403.3 (M+H)⁺.</p>
21	<p>N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-(2-cloropiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>4-¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.39 (bs, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.75-6.63 (m, 2H), 6.60-6.50 (m, 2H), 6.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 400.3, 402.3 (M+H)⁺.</p>
22	<p>N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(piridin-3-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>4-¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.62 (bs, 1H), 8.55 (bs, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 6.70-6.60 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.56-6.50 (m, 1H), 6.21-6.18 (m, 1H), 6.07-6.0 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.78-3.65 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.99 (bs, 1H), 2.18-1.95 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 366.4 (M+H)⁺.</p>
Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
23	<p>N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-(piridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>4-¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 8.59 (bs, 2H), 7.3 (bs, 2H), 6.75-6.60 (m, 2H), 6.59-6.52 (m, 2H), 6.15-6.0 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.78-3.65 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.05 (bs, 1H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 366.4 (M+H)⁺.</p>
	<p>N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4H-</p>	<p>4-¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.76-6.62 (m, 2H), 6.57 (d, J = 7.4</p>

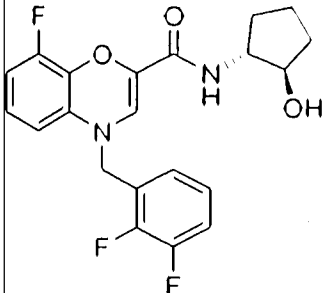
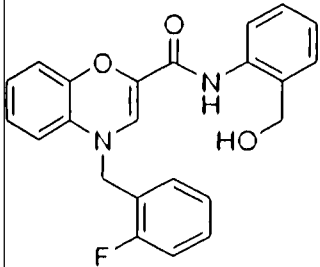
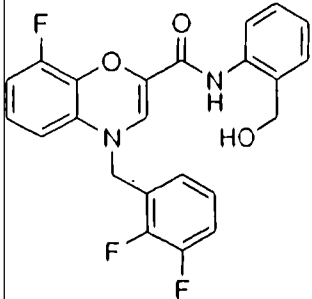
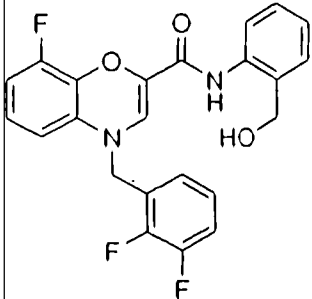
24	benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida 	¹ H, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.10-6.0 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.60 (bs, 1H), 3.48-3.36 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 1.41-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 400.2,402.2 (M+H) ⁺ .
25	N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-(piridin-2-ilmetil)-4H-bertzo[1,4]oxazin-2-carboxamida 	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.59 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21(t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.72-6.60 (m, 3H), 6.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.746 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.85 (bs, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.15-1.94 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 366.4 (M+H) ⁺ .
Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
26	N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-(3,4-diclorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida 	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.48-7.42 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.74-6.61 (m, 2H), 6.58-6.52 (m, 2H), 6.14 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.36-(s, 2H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.45-3.36 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 433.2, 435.2 (M+H) ⁺ .
27	N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-(2-metil piridin-3-ilmelhil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida 	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10-6.95 (m, 2H), 6.70-6.50 (m, 4H), 6.22 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.78-3.58 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.15-1.94 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 380.4 (M+H) ⁺ .
	N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-(2,4-diclorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida 	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.48-7.43 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 1H), 6.73-6.62 (m, 2H), 6.58-6.52 (m, 2H), 6.09 (d, 7.3 Hz,

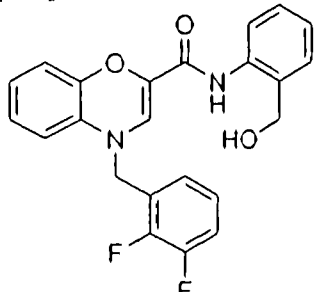
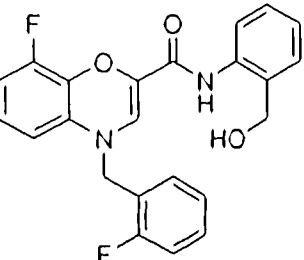
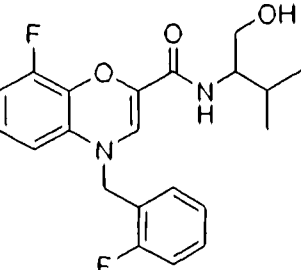
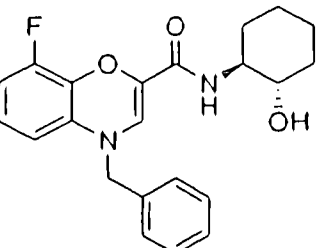
28	oxazin-2-carboxamida	1H), 6.02 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 1H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 433.3, 435.3 (M+H) ⁺ .
		
Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
29	N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida	1H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.21 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18-7.05 (m, 2H), 6.65-6.50 (m, 3H), 6.08-6.0 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.61 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.43-1.22 (m, 4H); Masă (m/z): 419.2 (M+H) ⁺ .
30	N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-benzil-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-2-carboxamida	1H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 4H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 1H), 2.08 (d, 1H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.38-1.21 (m, 4H); Masă (m/z): 366.2 (M+H) ⁺ .
31	N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-1-benzil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3-carboxamida	1H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 4H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 5.4 Hz, 1H); 6.52 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 1H), 2.08 (d, 1H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.38-1.21 (m, 4H); Masă (m/z): 419.2 (M+H) ⁺ .
	N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-1-{2,3-difluorobenzil}-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3-carboxamida	1H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.06 (bs, 1H), 7.57 (bs, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.82 (d, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.70-3.69 (m, 1H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.11

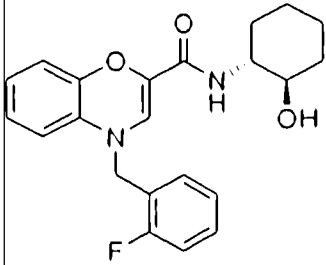
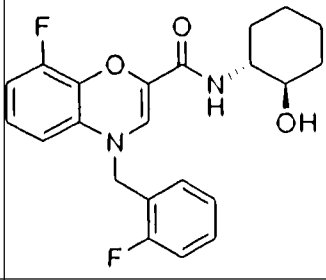
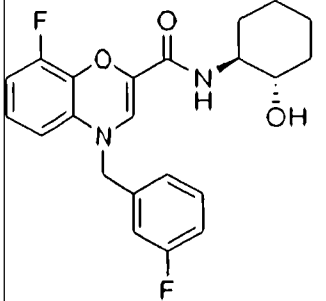
32		(m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.40-1.23 (m, 4H); Masă (m/z): 402.2 (M+H) ⁺ .
Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
33	<p>N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-(2,3-difluorobenzil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>4-¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.94 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 1H), 2.09-2.06 (d, 1H), 1.98-1.96 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.39-1.21 (m, 4H); Masă (m/z): 402.2 (M+H)⁺.</p>
34	<p>N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-(3-fluoro piridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>4-¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.47 (s, 1H), 8.40 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 6.73-6.60 (m, 2H), 6.56-6.52 (m, 2H), 6.13 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.45-3.30 (m, 1H), 2.15-2.06 (d, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.42-1.21 (m, 4H); Masă (m/z): 384.3 (M+H)⁺.</p>
35	<p>N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil-4-4-fluorobenzil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-2-carboxamida</p>	<p>4-¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60-7.55 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.10-6.97 (m, 2H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.60-6.50 (m, 2H), 5.97-5.90 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 2.0-1.90 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.39-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 384.2 (M+H)⁺.</p>

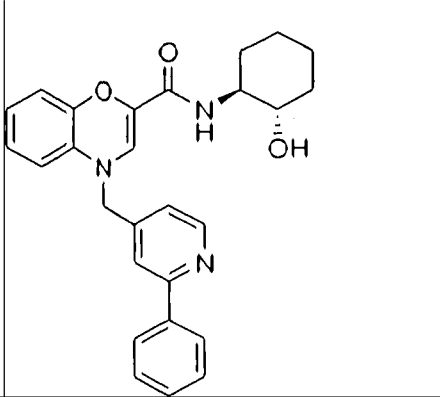
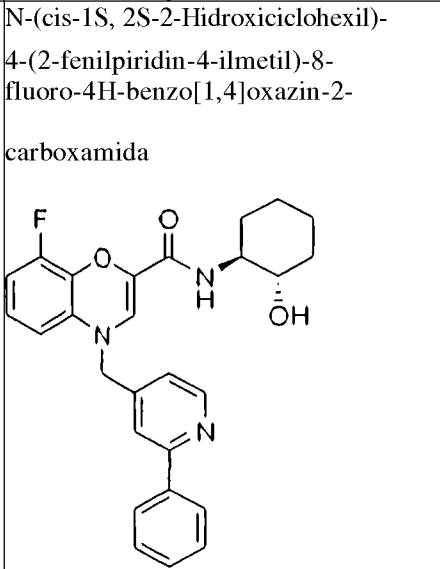
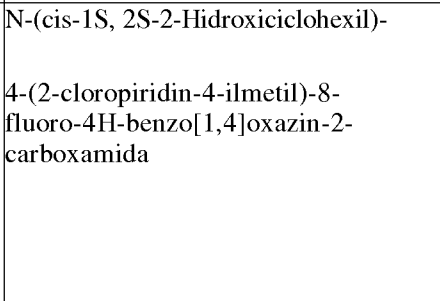
Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
36	<p>N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-1-(3-fluorobenzil)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3-carboxamida</p> 	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60-7.50 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.10-6.97 (m, 2H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.60-6.50 (m, 2H), 6.05-5.90 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 2.0-1.90 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.39-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 384.3 (M+H)⁺.</p>
37	<p>N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-(2-trifluorometilbenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78-7.68 (m, 2H), 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.70-6.50 (m, 4H), 6.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.82-3.68 (m, 2H), 3.45-3.36 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.0-1.90 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 433.3 (M+H)⁺.</p>
38	<p>N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-clorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.62-6.47 (m, 3H), 6.06 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.45-1.22 (m, 4H); Mass (m/z): 417.2 (M+H)⁺.</p>

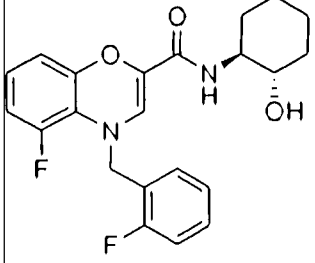
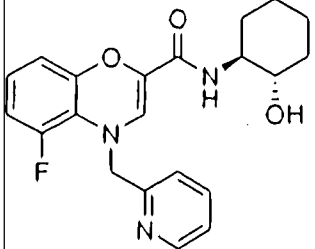
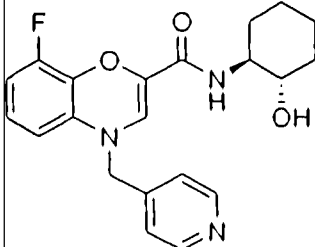
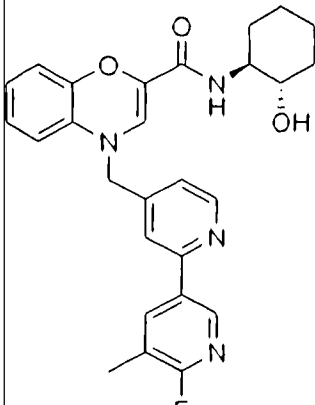
Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
39	N-(trans-1R,2R-2-Hidroxiciclopentil)-4-(2,3-difluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida 	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15-7.03 (m, 2H), 6.70-6.63 (m, 2H), 6.55-6.50 (m, 2H), 6.28-6.20 (m, 1H), 6.15-6.10 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.80-1.63 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 1H); Masă (m/z): 387.2 (M+H) ⁺ .
40	N-(trans-1R,2R-2-Hidroxiciclopentil)-4-(2-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida 	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.09 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.70-6.60 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.52-6.48 (m, 1H), 6.30-6.26 (m, 1H), 6.15-6.08 (m, 1H), 4.66 (bs, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.10-2.0 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 1H); Masă (m/z): 369.3 (M+H) ⁺ .
41	N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-clorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida 	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.52-7.46 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.68-6.58 (m, 2H), 6.53-6.48 (m, 2H), 6.14-6.10 (m, 1H), 5.98 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.74 (bs, 1H), 3.73-3.60 (m, 1H), 3.43-3.32 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 399.3 (M+H) ⁺ .

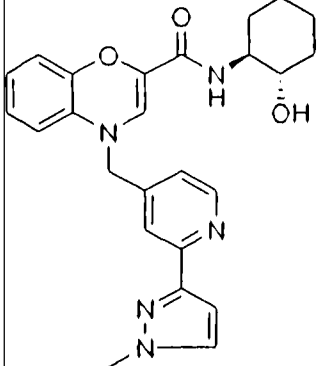
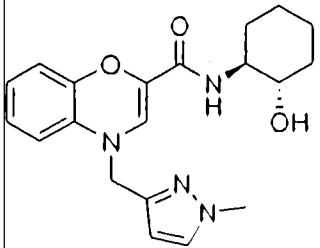
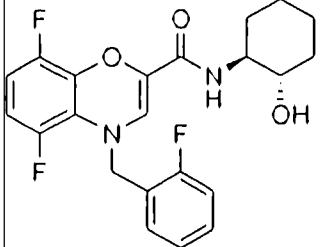
Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
42	N-(trans-1R,2R-2-Hidroxiciclopentil)-4-(2,3-difluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida 	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.24-7.18 (m, 1H), 7.16-7.04 (m, 2H), 6.65-6.56 (m, 1H), 6.55-6.48 (m, 2H), 6.21-6.16 (m, 1H), 6.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.08-3.98 (m, 1H), 4.41-4.31 (m, 1H), 2.33-2.13 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.79-1.62 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H); Masă (m/z): 405.2 (M+H) ⁺ .
43	N-(2-Hidroximetilfenil)-4-(2-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida 	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.0 (bs, 1H), 8.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.42-7.25 (m, 3H), 7.22-7.05 (m, 3H), 6.75-6.62 (m, 3H), 6.62-6.57 (m, 1H), 6.36-6.27 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (bs, 1H); Masă (m/z): 391.2 (M+H) ⁺ .
44	N-(2-Hidroximetilfenil)-4-(2,3-difluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida 	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.27 (bs, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 3H), 6.70-6.55 (m, 3H), 6.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.29 (bs, 1H); Masă (m/z): 427.2 (M+H) ⁺ .
Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
	N-(2-Hidroximetilfenil)-4-(2,3-difluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida 	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.07 (bs, 1H), 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20-7.02 (m, 4H), 6.70-6.55 (m, 5H), 6.30-6.25 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.31 (bs,

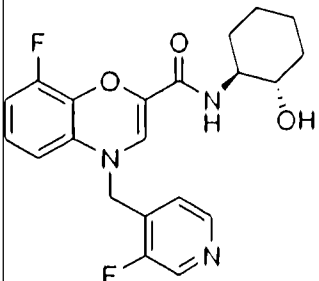
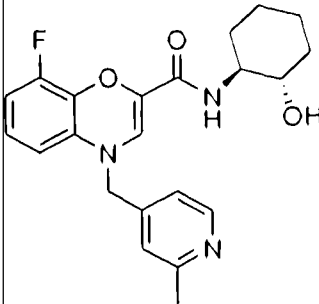
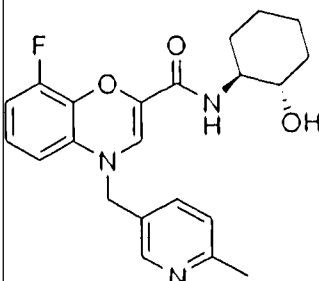
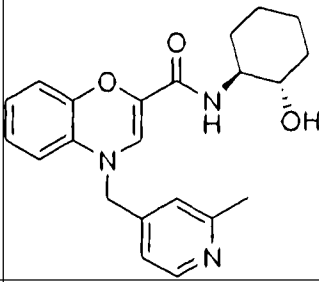
45		1H); Masă (m/z): 409.1 (M+H) ⁺ .
46	<p>N-(2-Hidroximetilfenil)-4-(2-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	1H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.24 (bs, 1H), 8.18-8.08 (m, 1H), 7.60-7.10 (m, 7H), 6.75-6.50 (m, 3H), 6.10 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.32 (bs, 1H); Masă (m/z): 409.1 (M+H) ⁺ .
47	<p>N-(1-Hidroximetil-2-metilpropil)-(2-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	4- 1H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.44 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.14 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.65-6.50 (m, 3H), 6.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.76-3.64 (m, 1H), 2.89 (bs, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.06-0.96 (m, 6H); Masă (m/z): 389.2 (M+H) ⁺ .
48	<p>N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-benzil-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p>	4- 1H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.43-7.36 (m, 5H), 7.36-7.26 (m, 2H), 6.62-6.46 (m, 2H), 6.10-6.02 (m, 1H), 4.41(s, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 383.3 (M+H) ⁺ .
Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
		

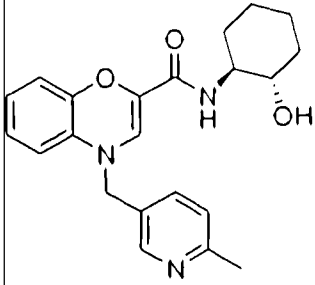
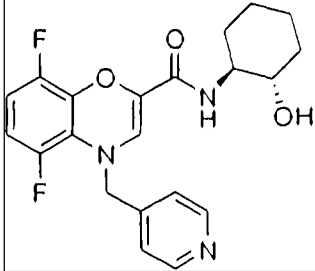
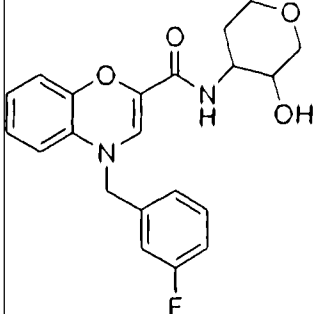
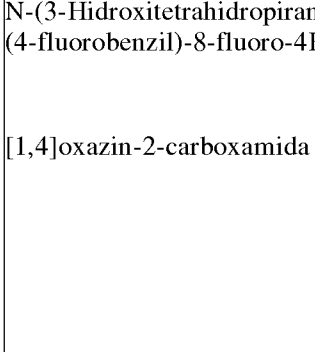
49	<p>N-(cis-1R, 2R-2-Hidroxiciclohexil)-4-{2-fluorobenzil}-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.17-7.05 (m, 2H), 6.72-6.62 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.56-6.49 (m, 1H), 6.30-6.23 (m, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.83 (bs, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.42-1.18 (m, 4H); Masă (m/z): 383.4 (M+H)⁺.</p>
50	<p>N-(cis-1R, 2R-2-Hidroxiciclohexil)-4-{2-fluorobenzil}-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.14 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.63-6.48 (m, 3H), 6.08-6.02 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.78-3.64 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 401.3 (M+H)⁺.</p>
51	<p>N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{3-fluorobenzil}-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.30 (m, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.62-6.50 (m, 3H), 6.06 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 5.98 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.78-3.64 (m, 2H), 3.46-3.37 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 401.3 (M+H)⁺.</p>
Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
	<p>N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-fenilpiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p>	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.67 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.52-7.40 (m, 4H), 6.70-6.60 (m, 3H), 6.55 (dd, <i>J</i> = 1.2, 7.4 Hz, 1H), 6.14 (dd, <i>J</i> = 1.2, 7.3</p>

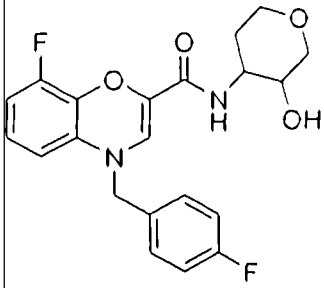
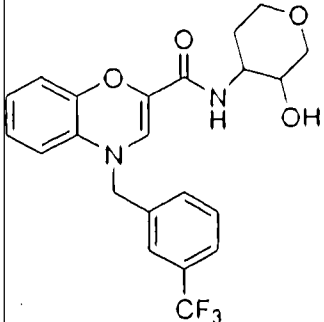
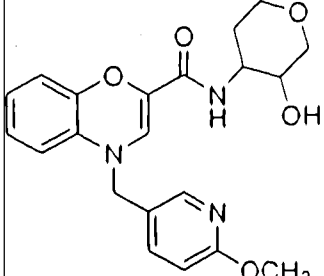
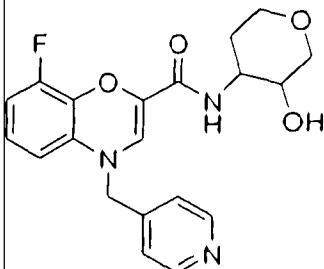
52		<p>Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.80-3.63 (m, 1H), 3.49 (bs, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.41-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 442.2 (M+H)⁺.</p>
53	<p>N-(cis-1S, 2S-2-Hydroxiciclohexil)-4-(2-fenilpiridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.68 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.02-7.96 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.55-7.42 (m, 4H), 6.62-6.52 (m, 2H), 6.08 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.59 (bs, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.41-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 460.1 (M+H)⁺.</p>
54	<p>N-(cis-1S, 2S-2-Hydroxiciclohexil)-4-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.39 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.65-6.55 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.08 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.49 (bs, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 1.41-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 418.2, 420.2 (M+H)⁺</p>
Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare

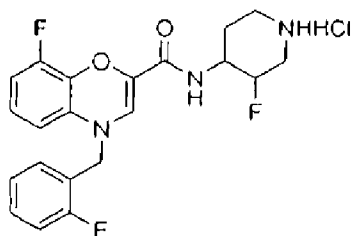
55	<p>N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)- 4-(2-fluorobenzil)-5-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p>  <p style="text-align: right;">55</p>	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.12 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 6.70-6.63 (m, 1H), 6.58-6.52 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.95 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 401.2 (M+H)⁺.</p>
56	<p>N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)- 4-(piridin-2-ilmetil)-5-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.58 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 6.70-6.62 (m, 1H), 6.55-6.45 (m, 2H), 6.37(d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 5.97 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 384.3 (M+H)⁺.</p>
57	<p>N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)- 4-(piridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.60 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 6.62-6.52 (m, 3H), 6.07 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 5.88 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.78-3.65 (m, 1H), 3.56 (bs, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 384.3 (M+H)⁺.</p>
Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
58	<p>N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)- 4-(6'-fluoro-5'-metil-[2,3']bipiridinil-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.67 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 8.05-8.0 (m, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 6.73-6.55 (m, 4H), 6.13 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.04 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.01 (bs, 1H), 3.80-3.63 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.16-2.06 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.41-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 475.2 (M+H)⁺.</p>

59	<p>N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)- 4-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-piridin-4-ilmetil]-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 6.72-6.60 (m, 2H), 6.60-6.53 (m, 2H), 6.13 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.03 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.47-3.37 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.41-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 446.4 (M+H)⁺.</p>
60	<p>N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.72-6.60 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.52-6.45 (m, 2H), 6.26 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.96 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.91 (bs, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 369.3 (M+H)⁺.</p>
Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
61	<p>N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-fluorobenzil)-5,8-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.13 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.07 (t, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 6.56-6.42 (m, 3H), 6.01 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.80-3.65 (m, 1H), 3.52 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 419.2 (M+H)⁺.</p>
	<p>N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-fluoropiridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p>	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (bs, 1H), 8.42 (bs, 1H), 7.44 (bs, 1H), 6.68-6.43 (m, 3H), 6.08 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 5.93 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.51 (bs, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H),</p>

62		1.80-1.72 (m, 2H), 1.42-1.21 (m, 4H); Masă (m/z): 402.2 (M+H) ⁺ .
63	<p>N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)- 4-(2-metilpiridm-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.68-6.43 (m, 3H), 6.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.51 (bs, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.42-1.21 (m, 4H); Masă (m/z): 398.3 (M+H) ⁺ .
Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
64	<p>N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)- 4-(2-metilpiridin-5-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.39 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68-6.43 (m, 3H), 6.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.51 (bs, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.42-1.21 (m, 4H); Masă (m/z): 398.2 (M+H) ⁺ .
65	<p>N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)- 4-(2-metilpiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.10-6.95 (m, 2H), 6.70-6.50 (m, 3H), 6.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.78-3.58 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.15-1.94 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 380.3 (M+H) ⁺ .
	<p>N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)- 4-(2-metilpiridin-5-ilmetil)-4H-</p>	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.41 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10-6.95 (m, 2H), 6.70-6.50

66	benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida	(m, 3H), 6.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.78-3.58 (m, 2H), 3.45-3.35, (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.15-1.94 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.40-1:20 (m, 4H); Masă (m/z): 380.1 (M+H) ⁺ .
		
Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
67	N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-(piridin-4-ilmetil)-5,8-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.60 (bs, 2H), 7.32(d, J = 4.3 Hz, 2H), 6.62-6.42 (m, 3H), 6.04(d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.78-3.65 (m, 1H), 3.46-3.35 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.43-1.22 (m, 4H); Masă (m/z): 402.3 (M+H) ⁺ .
		
68	N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-(3-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.38-7.30 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72-6.62 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.55 (dd, J = 1.6, 7.4 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 1.6, 7.4 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 4.8, 11.2 Hz, 1H), 4.0 (dd, J = 4.1, 11.2 Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.45 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.16 (t, J = 10.7Hz, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H); Masă (m/z): 385.3 (M+H) ⁺ .
		
69	N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-(4-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.38-7.32 (m, 2H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.63-6.51 (m, 3H), 6.10 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 4.9, 11.3 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 4.0, 11.3 Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.42 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.0-1.92 (m, 1H), 1.78-1.62 (m, 1H); Mass (m/z): 403.4 (M+H) ⁺ .
		

Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
		
70	<p>N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-(3-trifluorometilbenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64-7.56 (m, 3H), 7.55-7.48 (m, 1H), 6.75-6.63 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 4.8, 11.3 Hz, 1H), 4.0 (dd, J = 3.4, 11.3 Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.42 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.16 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H); Masă (m/z): 435.3 (M+H)⁺.</p>
71	<p>N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(2-metoxipiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (bs, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.72-6.65 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.56-6.52 (m, 1H), 6.35-6.28 (m, 1H), 6.03 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 4.9, 11.4 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 4.1, 11.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.42 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.0-1.92 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H); Masă (m/z): 398.4 (M+H)⁺.</p>
72	<p>N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-(piridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.61 (bs, 2H), 7.30 (bs, 2H), 6.65-6.52 (m, 3H), 6.12 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.36 (bs, 1H), 4.07 (dd, J = 4.9, 11.3 Hz, 1H), 4.0 (dd, J = 4.2, 11.3 Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.42 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.16 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 1H); Masă (m/z): 386.0 (M+H)⁺.</p>

Exemplul 73:**N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida clorhidrat****Etapa 1:** Prepararea N-(1-tertbutoxicarbonil-3-fluoropiperidin-4-il)-4-(2-fluoro benzil)-8-fluoro-4H-benzo [1,4]oxazin-2-carboxamidei

4-(2-Fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-acidul carboxilic (I-34) a fost tratat cu tert-butil 4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilat in prezența HATU urmând procedura descrisă în prepararea exemplului 1 pentru a obține compusul de mai sus.

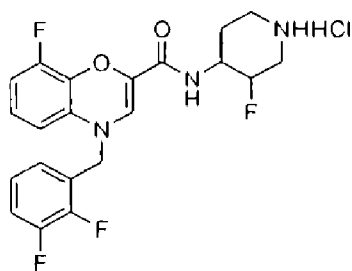
¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.14 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.67-6.50 (m, 3H), 6.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.38-4.10 (m, 3H), 3.10-2.80 (m, 2H), 1.91-1.72 (m, 2H), 1.47 (s,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

Etapa 2: Prepararea clorhidratului de N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamidă

Intr-o soluție agitată de compus obținut în etapa de mai sus 1 (50.0 mg, 0.1 mmol) în IPA (1.0 mL) răcită la 0°C, s-a adăugat o soluție de 3N HCl în IPA (0.5 mL). Amestecul de reacție s-a agitat 1 oră și compușii volatili s-au îndepărtat la presiune redusă pentru a obține o masă care s-a spălat de câteva ori cu eter pentru a obține compusul de mai sus.

Randament: 43 mg;

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

Exemplul 74: N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida clorhidrat**Etapa 1:** Prepararea N-(1-tertbutoxicarbonil-3-fluoropiperidin-4-il)-4-(2,3-difluoro benzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamidei

Acest compus s-a preparat folosind procedura etapei 1 din exemplul 73.

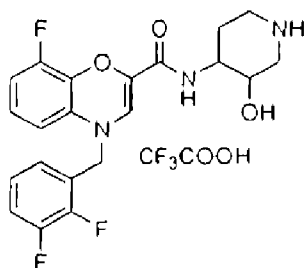
¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28-7.20 (m, 1H), 7.20-7.06 (m, 2H), 6.68-6.50 (m, 3H), 6.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 49.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.40-4.10 (m, 3H), 3.12-2.78 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); Masă (m/z): 522.3 (M+H)+.

Etapa 2: Prepararea clorhidratului de N-(3-fluoro piperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo [1,4]oxazin-2-carboxamidă

Acest compus s-a preparat folosind procedura etapei 2 din exemplul 73.

¹H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.16 (bs, 1H), 8.62 (bs, 1H), 7.50-7.10 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.80-6.70 (m, 2H), 6.68-6.40 (m, 1H), 6.29 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 48.3 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.35-4.10 (m, 2H), 3.20-3.0 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H); Masă (m/z): 422.3 (M+H)+.

Exemplul 75:**N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida trifluoroacetat**



Etapa 1: Prepararea N-(1-tertbutoxicarbonil-3-hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluoro benzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamidei

Compusul de mai sus s-a preparat folosind procedura etapei 1 din exemplul 73.

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

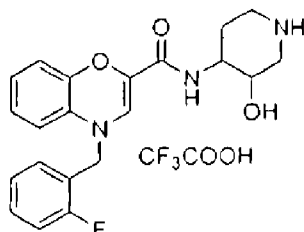
Etapa 2: Prepararea trifluoroacetatului de N-(3-hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluoro benzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamidă

În soluția agitată de compus obținut în etapa 1 (75.0 mg, 0.14 mmol) în DCM (0.7 mL) răcit la 0°C s-a adăugat acid trifluoroacetic (0.7 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la TC o oră și compușii volatili s-au îndepărtat la presiune redusă pentru a obține o masă brută care a fost triturată de câteva ori cu eter pentru a obține compusul de mai sus.

^1H - NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.64 (bs, 2H), 7.50-7.10 (m, 3H), 6.80-6.70 (m, 3H), 6.35-6.25 (m, 1H), 5.60-5.50 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.60-3.20 (m, 3H), 3.20-3.0 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H); Masă (m/z): 420.3 (M+H)+.

Exemplul 76:

N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida trifluoroacetat



Etapa 1: Prepararea N-(1-tertbutoxicarbonil-3-hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamidei

Compusul de mai sus s-a preparat folosind procedura etapei 1 din exemplul 73.

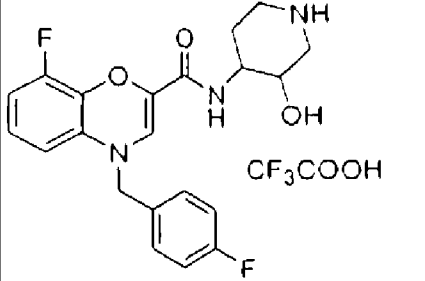
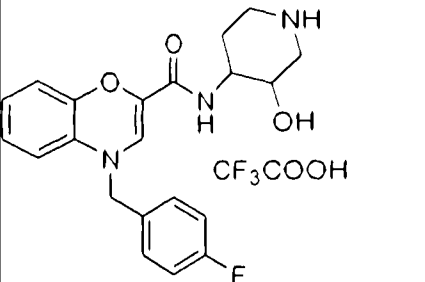
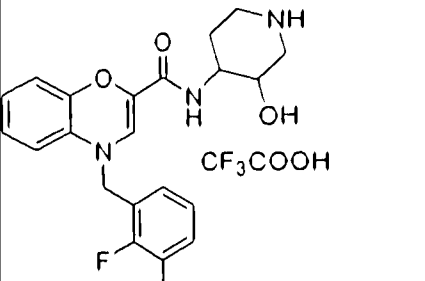
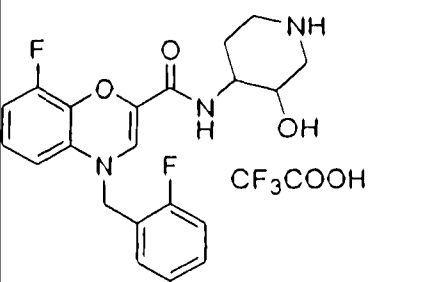
^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.50-7.40 (m, 1H), 7.20-7.20 (m, 1H), 7.18-7.02 (m, 2H), 6.72-6.62 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.55-6.48 (m, 1H), 6.32-6.25 (m, 1H), 6.02 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.40-4.10 (m, 3H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.70-2.57 (m, 1H), 1.98-1.90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

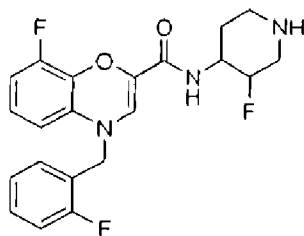
Etapa 2: Prepararea trifluoroacetatului de N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamidă

Compusul de mai sus s-a preparat folosind procedura etapei 2 din exemplul 75.

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

Exemplele 77 - 80: Compușii din Exemplul 77 - 80 s-au preparat urmând procedura experimentală descrisă în Exemplele 75 și 76 de mai sus, cu unele modificări neesențiale.

Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
77	<p>N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(4-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida trifluoroacetat</p> 	<p>^1H - NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.69 (bs, 1H), 8.53 (bs, 1H), 7.55-7.41 (m, 2H), 7.30-7.15 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.70-6.60 (m, 2H), 6.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.53 (bs, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.88-3.70 (m, 2H), 3.40-3.25 (m, 2H), 3.10-2.93 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.0-1.91 (m, 1H), 1.78-1.62 (m, 1H); Masă (m/z): 402.3 (M+H)$^+$.</p>
78	<p>N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(4-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida trifluoroacetat</p> 	<p>^1H - NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.63 (bs, 1H), 8.52 (bs, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.70-6.65 (m, 2H), 6.62-6.57 (m, 1H), 6.42-6.37 (m, 1H), 5.51 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.10-2.90 (m, 3H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.0-1.94 (m, 1H), 1.78-1.63 (m, 1H); Masă (m/z): 384.2 (M+H)$^+$.</p>
79	<p>N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida trifluoroacetat</p> 	<p>^1H - NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.63 (bs, 1H), 8.50 (bs, 1H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 1H), 7.30 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 6.75-6.70 (m, 3H), 6.65-6.60 (m, 1H), 6.48-6.40 (m, 1H), 5.49 (bs, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.40-3.25 (m, 2H), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H); Masă (m/z): 402.3 (M+H)$^+$.</p>
80	<p>N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida trifluoroacetat</p> 	<p>^1H - NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.64 (bs, 1H), 8.47 (bs, 1H), 7.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 3H), 6.76-6.62 (m, 3H), 6.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.30-3.18 (m, 2H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.0-1.90 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 1H); Masă (m/z): 402.2 (M+H)$^+$.</p>

Exemplul 81:**N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida**

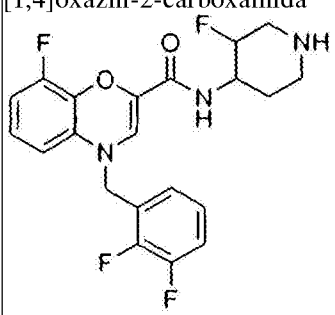
Intr-o soluție agitată de N-(3-fluoropiperidin-4-il)-4-(2-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamidă clorhidrat (exemplul 73, 20.0 mg, 0.045 mmol) în acetat de etil (2.0 mL), răcită la 0°C, s-a adăugat o soluție de NaOH (1N, 0.5 mL). Amestecul de reacție s-a agitat 5 minute și cele două straturi s-au separat. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină, uscat cu Na₂SO₄ anhidru și solventul a fost îndepărtat la presiune redusă pentru a obține compusul de mai sus.

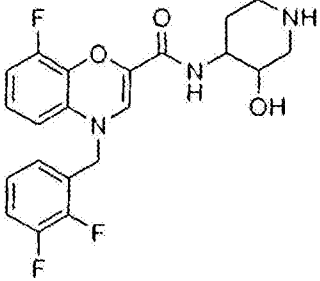
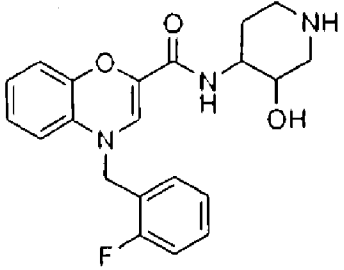
Randament: 15.0 mg;

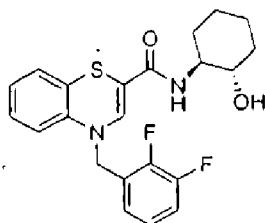
¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.63-6.43 (m, 3H), 6.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 50.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.23-4.10 (m, 1H), 3.40-3.28 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.90-2.65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

404.3 (M+H)⁺.

Exemplele 82 - 84: Compușii din Exemplul 82 - 84 s-au preparat urmând procedura experimentală descrisă în Exemplul 81 de mai sus, cu unele modificări neesențiale.

Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
82	N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2,3-di fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo [1,4]oxazin-2-carboxamida 	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.44-7.10 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.80-6.72 (m, 2H), 6.69-6.39 (m, 1H), 6.26 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 48.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.35-4.10 (m, 2H), 3.20-3.0 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H); Masă (m/z): 422.3 (M+H) ⁺ .

83	<p>N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.26-7.20 (m, 1H), 7.18-7.05 (m, 2H), 6.68-6.50 (m, 3H), 6.10 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.88-3.72 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.38-3.28 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.0-1.92 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H); Masă (m/z): 420.3 (M+H)$^+$.</p>
Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
84	<p>N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida</p> 	<p>^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.70-6.62 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.55-6.48 (m, 1H), 6.30-6.24 (m, 1H), 6.06 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 1H); Mass (m/z): 384.3 (M+H)$^+$.</p>

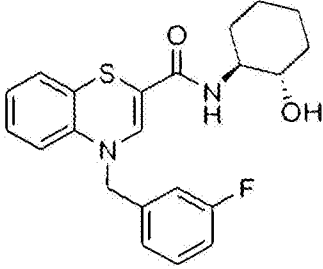
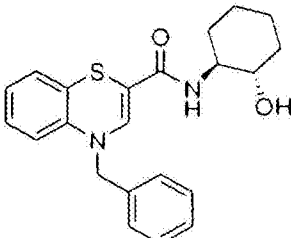
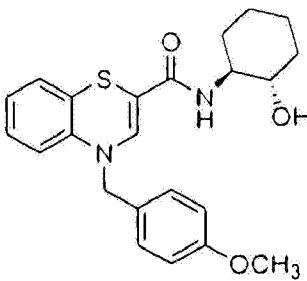
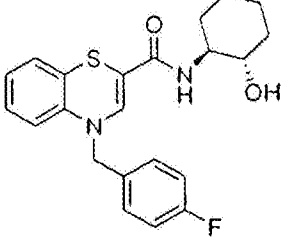
Exemplul 85:**N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluorobenzil)-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida**

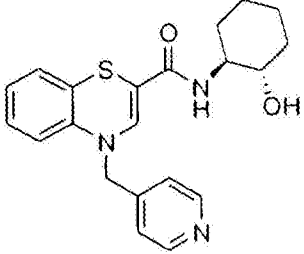
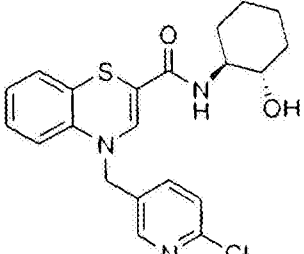
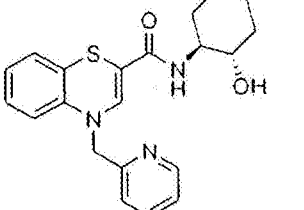
Intr-o soluție de intermediar I-39 (200.8 mg, 0.63 mmol) în diclorometan (2.0 mL) la TC, s-au adăugat succesiv, cu agitare puternică, DIPEA (0.27 mL, 0.156 mmol), HATU (0.29 g, 0.75 mmol) și (1S,2S) 2-amino ciclohexanol clorhidrat (94.5 mg, 0.63 mmol). După finalizarea adăugării, amestecul de reacție s-a agitat 16 ore și s-a diluat cu diclorometan. Masa de reacție a fost spălată cu apă, soluție salină, uscată cu Na_2SO_4 anhidru și solventul a fost evaporat în vid. Masa brută obținută a fost purificată prin cromatografie în coloană de silicagel pentru a obține compusul de mai sus.

Randament: 210.0 mg;

^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39 (s, 1H), 7.18-7.03 (m, 3H), 7.03-6.91 (m, 3H), 6.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.0 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.77 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.80-3.67 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.43-1.22 (m, 4H); Masă (m/z): 417.3 (M+H) $^+$.

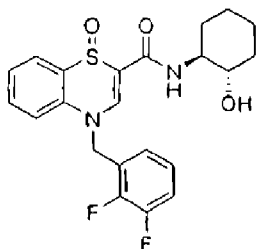
Exemplele 86 - 92: Compușii din Exemplele 86 - 92 s-au preparat urmând procedura experimentală descrisă în Exemplul 85 de mai sus, cu unele modificări neesențiale.

Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
86	N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)- 4-(3-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4] tiazin-2-carboxamida 	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8 77.42-7.30 (m, 2H), 7.20-6.85 (m, 6H), 6.53 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.05-5.96 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.90-3.62 (m, 2H), 3.48-3.32 (m, 1H), 2.13-1.92 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.42-1.19 (m, 4H); Masă (m/z): 399.4 (M+H) ⁺ .
87	N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)- 4-benzil-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida 	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8 7.41 (s, 1H), 7.40-7.25 (m, 5H), 6.98-6.85 (m, 3H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.88 (bs, 1H), 3.75-3.63 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.43-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 381.3 (M+H) ⁺ .
88	N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)- 4-{4-metoxibenzil}-4H-benzo[1,4] tiazin-2-carboxamida 	¹ H - NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8 7.42-7.20 (m, 4H), 7.0-6.90 (m, 2H), 6.90-6.70 (m, 3H), 6.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.55 (bs, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.60-3.20 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.45-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 411.1 (M+H) ⁺ .
89	N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)- 4-{4-fluorobenzil}-4H-benzo[1,4] tiazin-2-carboxamida 	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8 7.33 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.10-7.0 (m, 2H), 7.0-6.90 (m, 3H), 6.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.90-3.80 (bs, 1H), 3.75-3.62 (m, 2H), 2.10-1.92 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.42-1.18 (m, 4H); Masă (m/z): 399.3 (M+H) ⁺ .
Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare

90	<p>N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{piridin-4-ilmetil}-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida</p> 	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.8.60 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.02-6.90 (m, 3H), 6.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.42-1.25 (m, 4H); Masă (m/z): 382.4 (M+H)+.</p>
91	<p>N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{2-cloropiridin-5-ilmetil}-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida</p> 	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.8.42 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.05-6.90 (m, 3H), 6.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.78-3.64 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.43-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 416.3, 418.2 (M+H)+.</p>
92	<p>N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{piridin-2-ilmetil}-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida</p> 	<p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.8.60 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.98-6.88 (m, 3H), 6.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.0 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.84 (bs, 1H), 3.78-3.65 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 382.4 (M+H)+.</p>

Exemplul 93:

N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluorobenzil)-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida

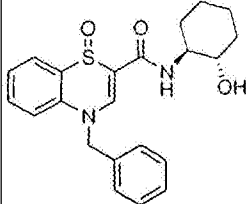
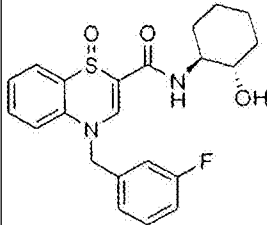
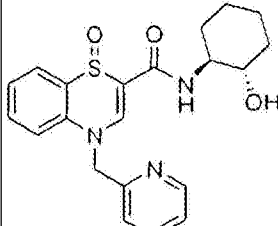


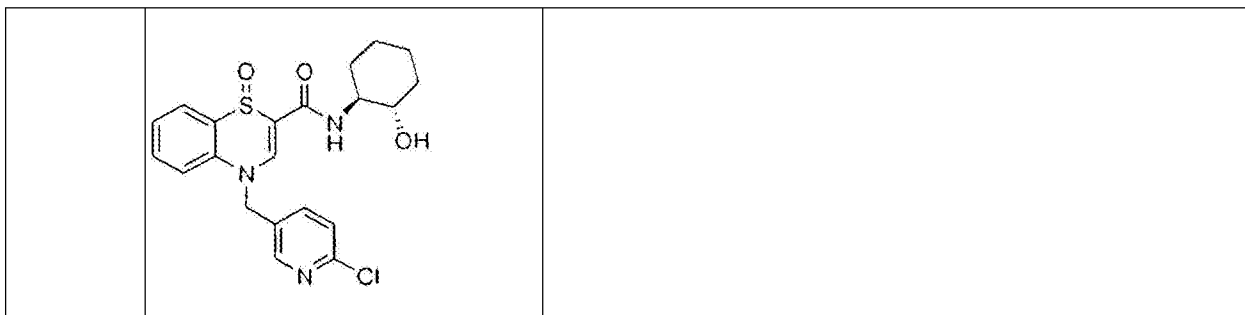
Intr-o soluție agitată de compus din exemplul 85 (136.0 mg, 0.33 mmol) în amestec 1:1 de metanol și THF (1.4 mL) la TC, s-a adăugat o soluție de NaIO₄ (76.5 mg, 0.36 mmol) în apă (1.6 mL) într-o perioadă de 15 minute. Masa de reacție s-a agitat 16 ore la TC și s-a filtrat printr-un strat de celite. Filtratul a fost evaporat la presiune redusă. Masa brută a fost dizolvată în diclorometan și spălată cu apă și soluție salină. Stratul organic a fost uscat cu Na₂SO₄ anhidru și solventul a fost îndepărtat la presiune redusă pentru a obține compusul de mai sus.

Randament: 115 mg;

^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.33 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.06-6.97 (m, 1H), 6.74 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.51-3.42 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.50-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 433.3 (M+H)⁺.

Exemplele 94 - 97: Compușii din Exemplele 94 - 97 s-au preparat urmând procedura experimentală descrisă în Exemplul 93 de mai sus, cu unele modificări neesențiale.

Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
94	N-(cis-1S, 2S-2- Hidroxiciclohexil)-4-benzil-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-2- carboxamida 	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.28 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.42-7.22 (m, 5H), 7.21-7.17 (m, 2H), 6.61 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 4.06 (bs, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 1H), 2.20-2.0 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.49-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 397.3 (M+H) ⁺ .
95	N-(cis-1S, 2S-2- Hidroxiciclohexil)-4-{3- fluorobenzil}-1-oxo-4H-benzo[1,4] tiazin-2-carboxamida 	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_2): 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.38-7.25 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.00 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.10 (bs, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.58-3.46 (m, 1H), 2.20-2.0 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.49-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 415.2 (M+H) ⁺ .
96	N-(cis-1S, 2S-2- Hidroxiciclohexil)-4-{piridin-2- ilmetil}-1-oxo-4H-benzo[1,4] tiazin-2-carboxamida 	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.60 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.58-3.44 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.45-1.25 (m, 4H); Masă (m/z): 398.4 (M+H) ⁺ .
Număr exemplu	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
97	N-(cis-1S, 2S-2- Hidroxiciclohexil)-4-{2- cloropiridin-5-ilmetil}-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-2- carboxamida	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.39 (s, 1H), 8.38-8.28 (m, 1H), 8.02 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.60-6.50 (m, 1H), 5.44 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 3.96-3.82 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 1H), 3.23 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.45-1.20 (m, 4H); Masă (m/z): 432.2, 434.3 (M+H) ⁺ .



Exemplele 98 - 101: Compușii din Exemplele 98 - 101 se pot prepara cu ușurință din Exemplele 77 – 80, urmând procedurile experimentale descrise în Exemplul 81, cu unele modificări neesențiale.

Exemplul 98: N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(4-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4] oxazin-2-carboxamida.

Exemplul 99: N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(4-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida.

Exemplul 100: N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobenzil)-4H-benzo[1,4] oxazin-2-carboxamida.

Exemplul 101: N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4] oxazin-2-carboxamida.

Exemplul 102:

Determinarea valorilor EC₅₀ de potențial alosteric pentru receptorul muscarinic M1:

Pentru testul pe bază celulară s-a folosit o linie celulară CHO stabilă care exprimă receptor muscarinic M1 recombinant uman și sistemul reporter pCRE-Luc. Testul reprezintă o metodă non-radioactivă pentru a determina legarea unui compus de GPCR. În acest test specific, se măsoară nivelul de AMP ciclică intracelulară care este modulată prin activarea sau inhibarea receptorului. Celulele recombinante prezintă gena reporter luciferaza sub controlul elementului de răspuns cAMP.

Celulele de mai sus au fost cultivate în plăci albe cu fund transparent, cu 96 de godeuri, în mediu Hams F12 conținând 10% ser bovin fetal (FBS). Înaintea adăugării compușilor sau a agonistului standard, celulele au fost private de ser peste noapte. S-au adăugat în celule concentrații în creștere ale compușilor testați împreună cu EC₂₀ acetilcolină în mediu OptiMEM. Incubarea a continuat la 37°C în incubator CO₂ timp de 4 ore. Mediul s-a îndepărtat și celulele au fost spălate cu ser fiziologic tamponat cu fosfat. Celulele au fost lizate și s-a măsurat activitatea luciferazei într-un luminometru. Unitățile luminescenței au fost reprezentate în raport cu concentrațiile compușilor folosind software Graphpad. Valorile EC₅₀ ale compușilor s-au definit ca o concentrație necesară în stimularea activității luciferazei cu 50% în prezența a EC₂₀ acetilcolină.

Exemplu	EC ₅₀ (nM)	Exemplu	EC ₅₀ (nM)
1	422	39	1553
Exemplu	EC ₅₀ (nM)	Exemplu	EC ₅₀ (nM)
2	134	40	1532
3	1154	41	168
4	1431	42	686
5	135	43	1625
6	1511	44	1275
7	891	45	1578
8	2894	46	1084
9	699	47	1316
10	1553	48	143
11	498	51	420
12	1510	52	1354
13	907	53	230
14	1356	54	88
15	591	55	828

16	1347	56	1485
17	149	57	179
18	331	58	1336
19	120	59	1009
20	1251	61	219
21	369	73	2370
22	353	74	2100
23	323	75	160
24	514	76	412
25	911	85	117
26	159	86	936
27	1374	87	131
28	250	88	145
29	140	89	460
30	955	90	599
31	1000	91	141
33	1183	92	1470
34	1517	93	906
35	1576	94	1395
36	1545	95	1518
37	534	96	2162
38	262	97	1060

Exemplul 103:**Modelul de recunoaștere a obiectelor**

Proprietățile de mărire a cogniției ale compușilor din prezenta invenție au fost estimate folosind acest model.

Ca animale experimentale s-au folosit șobolani masculi Wistar (8-10 săptămâni). În fiecare cușcă au fost ținute câte patru animale. Animalele au fost lipsite de hrană în proporție de 20% cu o zi înaintea experimentului, având acces la apă la discreție pe durata experimentului. Animalele au fost ținute la un ciclu lumină/întuneric de 12 ore într-o cameră cu temperatură și umiditate controlate. Experimentul s-a efectuat într-un camp deschis realizat din acrilic. Șobolanii au fost obișnuiți cu arene individuale (camp deschis) timp de 1 oră în absența oricăror obiecte în ziua 1.

Un grup de 12 șobolani au primit vehicul și un alt set de animale a primit compuși testați sau compuși testați și Donepezil, înaintea testelor de familiarizare (T_1) și alegere (T_2). În faza de familiarizare, (T_1), șobolanii au fost amplasați individual în arenă timp de 3 minute, în care au fost poziționate două obiecte identice (a_1 și a_2) la 10 cm de la perete. La 24 de ore după T_1 s-a efectuat proba de memorie pe termen lung. Aceiași șobolani au fost amplasați în aceeași arenă precum în testul T_1 . În timpul fazei de alegere (T_2), șobolanii au fost lăsați să exploreze din nou arena timp de 3 minute în prezența unei copii a obiectului familiar (a_3) și a unui obiect nou (b). În timpul testului T_1 și T_2 , explorările fiecărui obiect (definite ca adulmecare, lins, ros sau mișcarea mustăților cu nasul orientat către obiect la o distanță mai mică de 1 cm) au fost înregistrate cu un cronometru.

T este timpul total de explorare a obiectelor familiare ($a_1 + a_2$).

T_2 este timpul total de explorare a obiectului familiar și a obiectului nou (a_3+b).

Indice discriminant = timpul petrecut cu obiectul nou / (timpul petrecut cu obiectul nou și cel familiar).

Testul de recunoaștere a obiectelor a fost efectuat conform descrierii din Behavioural Brain Research, 1988, 31, 47-59.

Număr exemplu	Doză	Medie timp de explorare \pm S.E.M (sec)		Inferență
		Obiect familiar	Obiect nou	
1	1 mg/kg, p.o.	10.93 \pm 1.98	19.27 \pm 2.94	Activă
4	10 mg/kg, p.o.	7.43 \pm 0.67	11.21 \pm 1.26	Activă
7	3 m/kg, p.o.	9.23 \pm 1.53	13.92 \pm 1.99	Activă
9	1 mg/kg, p.o.	8.64 \pm 0.82	18.55 \pm 1.70	Activă
11	1 mg/kg, p.o.	10.05 \pm 1.66	16.92 \pm 1.86	Activă
18	1 mg/kg, p.o.	8.74 \pm 1.49	16.47 \pm 1.82	Activă
20	10 mg/kg, p.o.	12.17 \pm 1.84	19.94 \pm 3.02	Activă
21	1 mg/kg, p.o.	9.18 \pm 1.63	17.67 \pm 2.89	Activă
23	1 mg/kg, p.o.	13.15 \pm 1.55	17.99 \pm 2.53	Activă

Efectul exemplului 18 în combinație cu Donepezil

Efectele procognitive observate cu combinația de compus testat, exemplul 18 și donepezil sunt mai bune decât oricare tratament individual. Rezultatele sunt indicate în figurile 1 și 2.

Exemplul 104:

Modelul de recunoaștere a obiectelor – provocare cu scopolamină

Proprietățile de mărire a cogniției ale compușilor din prezenta invenție au fost estimate folosind acest model.

Ca animale experimentale s-au folosit șobolani masculi Wistar (8-10 săptămâni). În fiecare cușcă au fost ținute câte patru animale. Animalele au fost lipsite de hrană în proporție de 20% cu o zi înaintea experimentului, având acces la apă la discreție pe durata experimentului. Animalele au fost ținute la un ciclu lumină/întuneric de 12 ore într-o cameră cu temperatură și umiditate controlate. Experimentul s-a efectuat într-un câmp deschis realizat din acrilic. Șobolani au fost obișnuiți cu arene individuale (câmp deschis) timp de 1 oră în absența oricăror obiecte în ziua 1.

Șobolani au primit vehicul sau vehicul și scopolamină sau compus din formula (I) și scopolamină, înaintea testului de familiarizare (T_1). În faza de familiarizare, (T_1), șobolani au fost amplasați individual în arenă timp de 3 minute, în care au fost poziționate două obiecte identice (a_1 și a_2) la 10 cm de la perete. La 3 minute după T_1 s-a efectuat proba de memorie. Aceiași șobolani au fost amplasați în aceeași arenă precum în testul T_1 . În timpul fazei de alegere (T_2), șobolani au fost lăsați să exploreze din nou arena timp de 3 minute în prezența unei copii a obiectului familiar (a_3) și a unui obiect nou (b). În timpul testului T_1 și T_2 , explorările fiecărui obiect (definite ca adulmecare, lins, ros sau mișcarea mustășilor cu nasul orientat către obiect la o distanță mai mică de 1 cm) au fost înregistrate cu un cronometru.

T este timpul total de explorare a obiectelor familiare ($a_1 + a_2$).

T_2 este timpul total de explorare a obiectului familiar și a obiectului nou (a_3+b).

Indice discriminant=timp petrecut cu obiectul nou / (timp petrecut cu obiectul nou și cel familiar)

Număr exemplu	Doză	Medie timp de explorare \pm S.E.M (sec)		Inferență
		Obiect familiar	Obiect nou	
1	0.3 mg/kg, p.o.	11.57 \pm 1.51	22.66 \pm 2.90	Activă

Exemplul 105:

Condiționarea fricii contextuale

Experimentul s-a efectuat într-o perioadă de două zile. În ziua 1, șobolani au fost amplasați în camera de testare și au fost lăsați să se aclimatizeze 2 minute. Șobolani au primit un șoc la picior (stimul necondiționat (US): șoc electric de 0.5 - 0.7 mA 3 sec). După un interval de 1 minut, șocurile s-au repetat, administrând în total trei stimuli. Șobolani au primit vehicul sau compus testat. S-a administrat scopolamină (0.3 mg/kg, s.c.) după 120 de minute.

În ziua 2, șobolani au fost amplasați în camera de testare și timpul total de imobilizare a fost punctat pe o perioadă de 5 minute. Compusul testat, exemplul 18, a inversat deficitul de memorie indus de scopolamină și rezultatul este indicat în figura 3.

Exemplul 106:

Studiu farmacocinetic pe rozătoare

Ca animale experimentale s-au folosit șobolani masculi Wistar (260 ± 50 grame). Animalele au fost ținute individual într-o cușcă de polipropilenă. Cu două zile înaintea studiului, șobolanii masculi Wistar au fost anesteziați cu izofluran pentru amplasarea chirurgicală a cateterului în vena jugulară. Șobolanii au fost împărțiți aleatoriu în grupuri de dozaj oral (3 mg/kg) și intravenos (1 mg/kg) ($n = 3/\text{group}$) și au fost ținuti nemancați peste noapte înaintea dozajului oral (p.o.). Șobolanii repartizați în grupul de dozaj intravenos (i.v.) au primit însă hrană și apă la discreție.

La intervalul de timp predeterminat s-a colectat sânge prin vena jugulară și s-a completat cu un volum echivalent de ser fiziologic normal. Sângele colectat a fost transferat într-un tub eppendorf conținând 10 μL de heparină ca anticoagulant. În mod tipic, probele de sânge au fost recoltate la următoarele intervale: 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 și 24 de ore post-doză. Sângele a fost centrifugat la 4000 rpm timp de 10 minute. Plasma a fost separată și depozitată la -80°C până la analiză. Concentrațiile compușilor testați au fost cuantificate în plasmă prin metoda LC-MS/MS folosind tehnica de extragere corespunzătoare. Compușii testați au fost cuantificați în intervalul de calibrare de circa 1-1000 ng/mL în plasmă. Probele din studiu au fost analizate folosind probe de calibrare in lot și probe de control al calității răspândite în lot.

Parametrii farmacocinetici C_{max} , T_{max} , AUC_t , $T_{1/2}$, clearance-ul, V_z și biodisponibilitatea s-au calculat printr-un model necompartimental folosind pachetul software Phoenix WinNonlin versiunea 6.0.2 sau 6.0.3.

MD/EP 3303331 T2 2019.05.31

54

Nr. ex.	Doză (mg/kg)	Cale de administrare	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng/hr/mL)	T _{1/2} (hr)	Clearance (mL/min/kg)	V _z (L/kg)	Biodisponibilitate (%)
1	3	orală (gavaj)	4196162	0.5 6 0	9896386	2.3 6 1.1	-	-	40 6 15
	1	i.v. (bolus)	-	-	8346101	2.3 6 0.7	19 6 2	4.0 6 1.4	
4	3	orală (gavaj)	245 6 27	0.58 6 0.38	607 6 62	1.5 6 0.3	-	-	49 6 5
	1	i.v. (bolus)	-	-	415 6 17	1.4 6 0.1	40 6 2	4.7 6 0.1	
5	3	orală (gavaj)	430 6 35	2.83 6 2.02	39826533	3.9 6 0.1	-	-	115615
	1	i.v. (bolus)	-	-	1150 6 62	4.5 6 0.2	14 6 1	5.6 6 0.5	
7	3	orală (gavaj)	313 6 111	0.50 6 0	652 6 227	1.8 6 0.3	-	-	39 6 14
	1	i.v. (bolus)	-	-	553 6 42	1.7 6 0.3	29 6 2	4.3 6 0.9	
9	3	orală (gavaj)	320 6 68	1.3360.58	11836245	2.9 6 1.3	-	-	55 6 11
	1	i.v. (bolus)	-	-	711 6 137	4.2 6 2.2	24 6 4	8.3 6 4.1	
11	3	orală (gavaj)	392 6 43	1.0 6 0	14986200	1.8 6 0.1	-	-	60 6 8
	1	i.v. (bolus)	-	-	838 6 163	1.9 6 0.6	20 6 4	3.1 6 0.3	
	1	i.v. (bolus)	-	-	19206120	3.4 6 0.1	8.760.5	2.5 6 0.2	
17	3	orală (gavaj)	91 6 38	4 6 0	467 6 169	2.6 6 0.2	-	-	26 6 9
	1	i.v. (bolus)	-	-	600 6 74	9.2 6 2.2	27 6 3	22 6 8	
18	3	orală (gavaj)	477 6 96	0.4260.14	20696839	3.9 6 0.8	-	-	74 6 30
	1	i.v. (bolus)	-	-	929 6 27	2.1 6 0.1	17 6 1	3.2 6 0.1	
19	3	orală (gavaj)	252 6 17	1.67 6 0.6	24886223	3.7 6 0.1	-	-	67 6 6
	1	i.v. (bolus)	-	-	1245 6 84	3.8 6 0.5	13 6 1.0	4.4 6 0.2	
21	3	orală (gavaj)	992 6 150	0.6760.29	42716800	2.7 6 0.3	-	-	95 6 18
	1	i.v. (bolus)	-	-	14936149	1.7 6 0.3	11 6 1	1.5 6 0.1	
23	3	orală (gavaj)	428 6 78	0.4260.14	437 6 138	1.2 6 0.6	-	-	35 6 11
	1	i.v. (bolus)	-	-	419 6 182	1.5 6 0.9	44 6 21	6.8 6 7.1	
33	3	orală (gavaj)	159 6 26	1.50 6 0.9	719 6 269	3.2 6 2.0	-	-	53 6 20
	1	i.v. (bolus)	-	-	452 6 135	1.2 6 0.6	39 6 10	3.5 6 1.0	

54

Nr. ex.	Doză (mg/kg)	Cale de administrare	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng/hr/mL)	T _{1/2} (hr)	Clearance (mL/min)
51	3	orală (gavaj)	132 ± 32	1.0 ± 0	371 ± 149	2.3 ± 0.5	-
	1	i.v. (bolus)	-	-	533 ± 62	3.6 ± 3.0	31 ± 4
92	3	orală (gavaj)	195 ± 22	0.33 ± 0.14	255 ± 32	1.7 ± 1.0	-
	1	i.v. (bolus)	-	-	262 ± 50	0.8 ± 0.2	64 ± 11

Exemplul 107:**Studiul de pătrundere în creier la rozătoare**

5 Ca animale experimentale s-au folosit șobolani masculi Wistar (260 ± 40 grame). În fiecare cușcă au fost ținute trei animale. Animalele au primit apă și hrană la discreție pe durata experimentului, fiind menținute la un ciclu de lumină/întuneric de 12 ore. Pătrunderea în creier s-a determinat separat. Cu o zi înaintea dozajului, șobolanii au fost aclimatizați și grupați în funcție de greutate. La fiecare interval de timp (0.50, 1 și 2 ore) s-au folosit $n = 3$ animale.

10 Compușii testați au fost preparați în mod corespunzător și administrați oral (echivalent de bază liberă) la 3 mg/kg . S-au colectat probe de sange prin puncție cardiacă sub anestezie cu izofluran. Animalele au fost sacrificate în vederea recoltării de țesut cerebral. Plasma a fost separată și probele de creier au fost omogenizate și depozitate la -20°C până la analiză. Concentrațiile compușilor testați în plasmă și creier s-au determinat prin metoda LC-MS/MS.

15 Compușii testați au fost cuantificați în omogenat de plasmă și creier prin metoda LC-MS/MS folosind tehnica de extragere adecvată. Compușii testați au fost cuantificați în intervalul de calibrare de $1\text{-}500 \text{ ng/mL}$ în omogenat de plasmă și creier. Probele din studiu au fost analizate folosind probe de calibrare în lot și probe de control al calității răspândite în lot. S-a calculat raportul creier-plasmă (C_b/C_p).

Exemplu	Pătrundere în creier de șobolan la o singură doză (C_b/C_p) la 3 mg/kg , p.o.
1	1.18 ± 0.38
4	1.43 ± 0.01
5	0.90 ± 0.15
7	1.04 ± 0.16
9	0.65 ± 0.20
11	1.44 ± 0.16
17	1.92 ± 0.24
18	2.27 ± 0.64
20	0.82 ± 0.25
21	0.25 ± 0.08
23	0.32 ± 0.02
33	1.96 ± 0.91
51	1.93 ± 0.37

20 Exemplul 108:**Modularea nivelurilor de proteină solubilă precursor de amiloid α (sAPP α) în cortex**

25 Pe lângă asigurarea tratamentului simptomatic pentru deficite cognitive în boala Alzheimer, activarea receptorului M1 are de asemenea efecte de modificare a bolii la pacienți AD. S-a demonstrat că modulatorii alosterici pozitivi la receptorul M1 cresc generarea sAPP α in-vitro indicand procesarea proteinei precursor de amiloid prin calea non-amiloidogenică.

Procedura experimentală:**Estimarea nivelurilor sAPP α cortical în creierul șobolanilor**

30 Șobolanii Wistar masculi (250 ± 40 grame) au fost repartizați aleatoriu ($n=8$ grup) în grupuri de tratament diferite. Grupul de control a primit intraperitoneal (i.p.) vehicul (99.75% din 0.25% HEC HX + 0.25% tween 80). Șobolanii din grupul de tratament au primit o singură injecție intraperitoneală de compus testat (volum doză de 2 mL/kg). Șobolanii au fost sacrificați prin dislocare cervicală la 60 de minute după administrarea compusului testat. Creierele au fost izolate rapid și cortexul a fost disecat la -20°C . Cortexul a fost păstrat pe gheață uscată și cântărit înainte de depozitarea la -80°C până la cuantificarea sAPP α folosind testul imunoenzimatic (ELISA).

35 Estimarea nivelurilor sAPP α cortical în creierul șoarecilor

Șoarecii C57BL/6J masculi (25 ± 5 grame) au fost repartizați aleatoriu ($n=8$ grup) în cinci grupuri. Grupul de control a primit intraperitoneal (i.p.) vehicul (99.75% din 0.25% HEC

HHX + 0.25% tween 80) și grupul de tratament a primit o singură injecție intraperitoneală de exemplul 18 (volum doză de 10 mL/kg). Șoarecii au fost sacrificați prin dislocare cervicală la 60 de minute după administrarea compusului testat. Creierile au fost izolate rapid și cortexul a fost disecat la -20°C. Cortexul a fost păstrat pe gheață uscată și cântărit înaintea depozitării la -80°C până la cuantificarea sAPP α folosind testul imunoenzimatic (ELISA).

Prepararea probelor:

1. S-au adăugat tablete de amestec de inhibitori de protează (complet mini, Make-Roche; 1 tabletă la 8 mL) în ser fiziologic tamponat cu Tris (TBS) înaintea utilizării soluției tampon pentru procesare tisulară.

2. Țesuturile corticale au fost decongelate și omogenizate în cinci volume de TBS și soluția a fost centrifugată la 15.000 rpm la 4°C timp de 90 de minute.

3. Supernatantul a fost îndepărtat și omogenizat în cinci volume de TBS. Probele au fost centrifugate la 15.000 rpm la 4°C timp de 30 de minute.

4. Supernatantul îndepărtat și precipitat a fost expus la ultrasunete în zece volume de 6 M Guanidină-HCl (în 50 mM tampon Tris, pH: 7.6). procedura s-a repetat de patru ori cu durată de cinci secunde.

5. Amestecul rezultat a fost incubat la temperatura camerei 30 de minute și centrifugat la 15.000 rpm la 4°C timp de 30 de minute. Supernatantul a fost diluat de 100 de ori cu tampon EIA înaintea adăugării în plăci ELISA pre-acoperite.

Măsurarea sAPP α prin kitul ELISA:

Pentru a investiga rolul unui tratament acut al compusului testat asupra nivelurilor sAPP α , expresia acestei proteine a fost măsurată în omogenați obținuți din cortexul șobolanilor tratați și netratați prin ELISA. Întreaga procedură s-a desfășurat conform manualului kitului ELISA (Mouse/Rat sAPP α ELISA, nr. catalog: JP27419, Immuno-Biological Laboratories, Hamburg, Germania).

Analiza statistică:

Analizele statistice s-au efectuat folosind Graph Pad Prism (versiunea 4). Rezultatele sunt exprimate ca niveluri medii \pm SEM ale sAPP α exprimate ca procentaj din valorile de control (șobolani tratați cu vehicul). Semnificația statistică după tratament a fost evaluată prin ANOVA unifactorială urmată de Dunnett post test și nivelul semnificației a fost setat sub valoarea p mai mică decât 0.05.

Referințe:

Neurotherapeutics, 2008, 5, 433- 442

Current Alzheimer Research, 2009, 6, 112-117

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

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2003, 305, 864 – 871

Rezultat:

După 60 de minute post-tratament, compusul testat, exemplul 18, a produs creșteri semnificative ale nivelurilor sAPP α corticale în creierul șoarecilor cu o creștere medie de 38% observată la o doză de 10 mg/kg, i.p. și rezultatul este indicat în figura 4. În mod similar, Exemplul 18 a produs o creștere dependentă de doză în nivelurile sAPP α corticale din creierul șobolanilor cu o creștere maximă medie de 26% observată la o doză de 10 mg/kg, i.p. și rezultatul este indicat în figura 5.

Exemplul 109:

Modularea fluxului sanguin cerebral în cortexul frontal:

S-a evaluat pe șobolani efectul compusului testat asupra modulării fluxului sanguin cerebral.

Șobolanii s-au aclimatizat cu mediul din laborator cel puțin 7 zile. Șobolanii (300 - 350 grame) au fost ținuti într-un grup de patru în mediu controlat (temp = $21 \pm 3^\circ\text{C}$; umiditate = 30-70%), într-un ciclu lumină/întuneric de 12 ore, luminile aprinzându-se la 07:00 AM. S-au furnizat apă și hrană la discreție.

Șobolanii au fost aneșteziați cu 12% uretan (i.p.). Temperatura corporală s-a menținut la 37°C cu o pernuță de încălzire și o sondă de temperatură rectală. S-a efectuat o mică incizie la o parte ventrală a labei din spate și vena femurală a fost canulată cu un tub PE10 pentru aplicarea medicamentului. Animalul s-a așezat într-un cadru stereotaxic și s-a realizat o incizie centrală

- pentru a expune craniul. S-a realizat o gaură în cortexul frontal (coordonate stereotaxice 1 mm anterior și 4 mm lateral față de bregmă). S-a furnizat oxigen prin conul nazal al aparatului stereotaxic conectat la furnizorul de gaz controlat cu un debit de 200 mL/minut. În gaură s-a amplasat sonda Laser Doppler (AD Instruments Inc) pentru a monitoriza fluxul sanguin cerebral.
- 5 Sonda Laser Doppler a fost conectată la un sistem computerizat de achiziție a datelor (PowerLab 16/30, AD Instruments Inc). Vehiculul sau compusul testat s-a administrat intravenos după ce fluxul sanguin cerebral a fost stabil 30 de minute. Fluxul sanguin cerebral s-a colectat alte 90 de minute. Datele obținute s-au calculat ca o creștere procentuală față de nivelul fluxului sanguin de bază. Datele compusului testat s-au comparat cu grupul de control prin ANOVA unifactorială urmată de post test Bonferroni.
- 10

Referințe:

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

Rezultat:

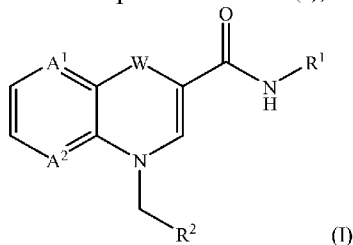
Exemplul 18 a mărit semnificativ fluxul sanguin cerebral, așa cum se indică în figura 6.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2015/028483
- WO-A1-2015/049574
- WO-A1-2015/080904

(57) Revendicări:

1. Un compus din formula (I),

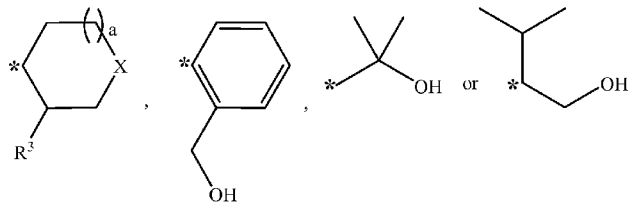


unde:

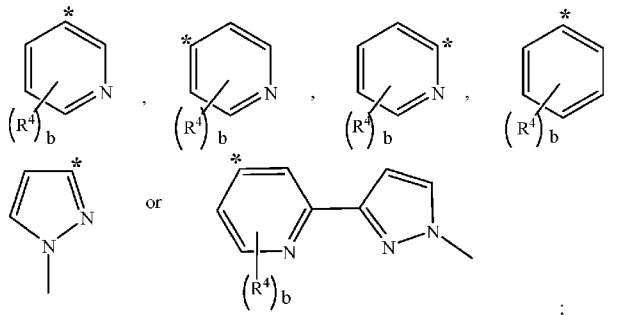
A¹ și A² reprezintă fiecare în mod independent CH, CF sau N;

W este O, S, S(O) sau S(O)₂;

R¹ este



R² este



unde * reprezintă punctul de atașare;

R^3 este OH, F, NH_2 sau H;

R^4 este selectat, la fiecare apariție, în mod independent dintre halogen, $-O-CH_3$; $-S-CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OH$, $-CN$, fenil, piridil și hidrogen; unde fenil și piridil sunt opțional substituie cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din halogen sau CH_3 ;

X este CH_2 , O sau NH;

a este 0 sau 1; și b este 1 sau 2;

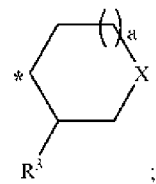
sau o formă izotopică, un stereozomer, un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

2. Compusul din formula (I) conform revendicării 1, unde:

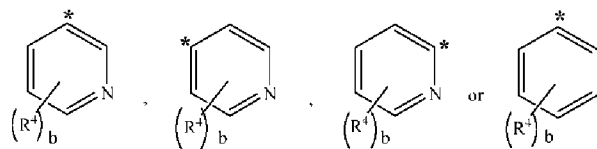
W este O;

A^1 și A^2 reprezintă CH;

R^1 este



R^2 este

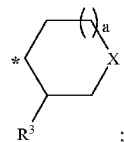


3. Compusul din formula (I) conform revendicării 1, unde:

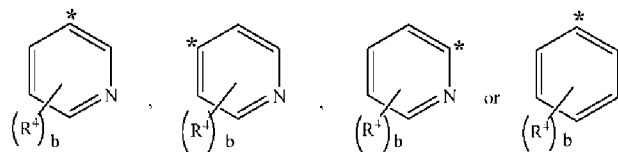
W este S;

A^1 și A^2 reprezintă CH;

R^1 este



R^2 este

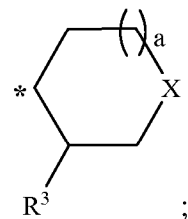


4. Compusul din formula (I) conform revendicării 1, unde:

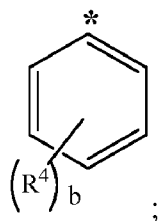
W este O;

A^1 și A^2 reprezintă CH;

R^1 este



R^2 este



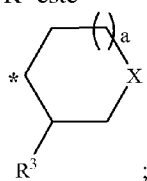
și
X este CH₂.

5. Compusul din formula (I) conform revendicării 1, unde:

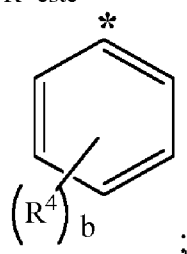
W este S;

A¹ și A² reprezintă CH;

R¹ este



R² este



și
X este CH₂.

6. Compusul conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 5, unde compusul este selectat din grupul constând din:

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

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

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

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

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

N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(4-metoxibenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;

N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;

N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(3-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;

N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-metoxibenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;

N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(3-metoxibenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;

N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metoxipiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;

N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metoxipiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;

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

N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(4-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;

N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metoxipiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;

N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metoxipiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;

N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-trifluorometilbenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;

N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluoro benzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3,4-difluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(2,3-difluoro benzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-cloropiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(piridin-3-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(piridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(piridin-2-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3,4-dicloro benzil)-4H-benzo [1,4] oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,4-diclorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-8-fluoro-4-(2,3-difluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-benzil-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-1-Benzil-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-1-{2,3-difluorobenzil}-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluorobenzil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(4-fluorobenzil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-1-(3-fluorobenzil)-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-trifluorometilbenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-clorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(trans-1R,2R-2-Hidroxiciclopentil)-4-(2,3-difluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(trans-1R,2R-2-Hidroxiciclopentil)-4-(2-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-clorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(trans-1R,2R-2-Hidroxiciclopentil)-4-(2,3-difluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(2-Hidroxiimetilfenil)-4-(2-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(2-Hidroxiimetilfenil)-4-(2,3-difluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(2-Hidroxiimetilfenil)-4-(2,3-difluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(2-Hidroxiimetilfenil)-4-(2-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(1-Hidroxiimetil-2-metilpropil)-8-fluoro-4-(2-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-benzil-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1R,2R-2-Hidroxiciclohexil)-4-{2-fluorobenzil}-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1R,2R-2-Hidroxiciclohexil)-4-{2-fluorobenzil}-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;

N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{3-fluorobenzil}-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-fenilpiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-8-fluoro-4-(2-fenilpiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S, 2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-fluorobenzil)-5-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(piridin-2-ilmetil)-5-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(piridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(6'-Fluoro-5'-metil-[2,3']bipiridimil-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-piridin-4-ilmetil]-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-fluorobenzil)-5,8-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-8-fluoro-4-(3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-8-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-8-fluoro-4-(2-metilpiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metilpiridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2-metilpiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-5,8-difluoro-4-(piridin-4-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(3-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(4-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(3-trifluorometilbenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(2-metoxipiridin-5-ilmetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxitetrahidropiran-4-il)-4-(piridin-4-ilmetil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluorobenzil)-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(3-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-benzil-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{4-metoxibenzil}-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{4-fluorobenzil}-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;

N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{piridin-4-il-metil}-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{2-cloropiridin-5-il-metil}-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{piridin-2-il-metil}-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-(2,3-difluorobenzil)-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-benzil-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{3-fluorobenzil}-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{piridin-2-il-metil}-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;
 N-(cis-1S,2S-2-Hidroxiciclohexil)-4-{2-cloropiridin-5-il-metil}-1-oxo-4H-benzo[1,4]tiazin-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(4-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(4-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida; și
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida;
 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

7. Compusul conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 6, unde sarea acceptabilă farmaceutic este selectată din grupul constând din:
 N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida clorhidrat;
 N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida clorhidrat;
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida trifluoroacetat;
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida trifluoroacetat;
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(4-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida trifluoroacetat;
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(4-fluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida trifluoroacetat;
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2,3-difluorobenzil)-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida trifluoroacetat; și
 N-(3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-(2-fluorobenzil)-8-fluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-2-carboxamida trifluoroacetat.

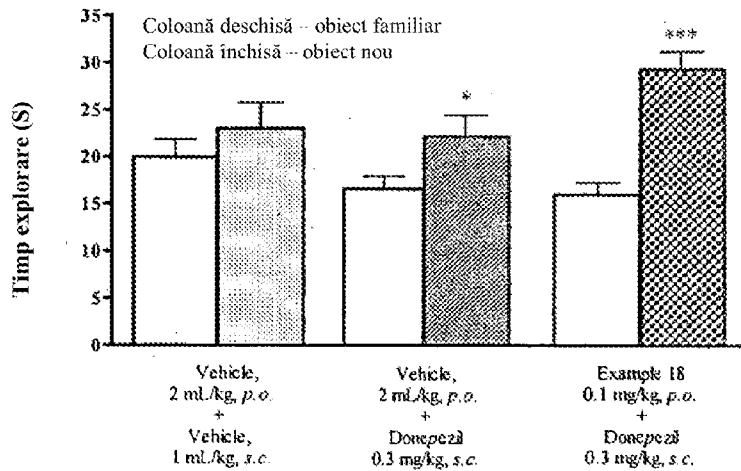
8. O compoziție farmaceutică ce conține un compus conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 7 și excipienți sau vehicule acceptabile farmaceutic.

9. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 8, pentru utilizare în tratamentul afecțiunilor clinice mediate prin receptorul muscarinic M1, selectate din grupul constând din boala Alzheimer, schizofrenia, tulburări cognitive, durere sau tulburări de somn.

10. Un compus conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 7, pentru utilizare în tratamentul unei tulburări legate de receptorul muscarinic M1, selectate din grupul constând din boala Alzheimer, schizofrenia, tulburări cognitive, durere sau tulburări de somn.

11. Un compus conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 7, pentru utilizare în tratamentul unei tulburări legate de receptorul muscarinic M1.

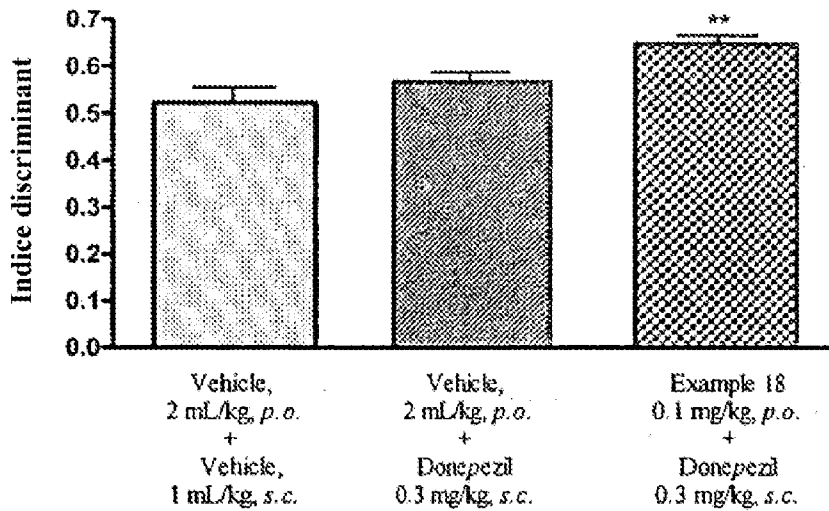
12. Compusul pentru utilizare conform revendicării 11, unde tulburarea legată de receptorul muscarinic M1 este selectată din grupul constând din boala Alzheimer, schizofrenia, tulburări cognitive, durere sau tulburări de somn.



*p<0,05, ***p<0,001 vs obiect familiar

Efectul exemplului 18 cu donepezil în deficitul de memorie indus în timp

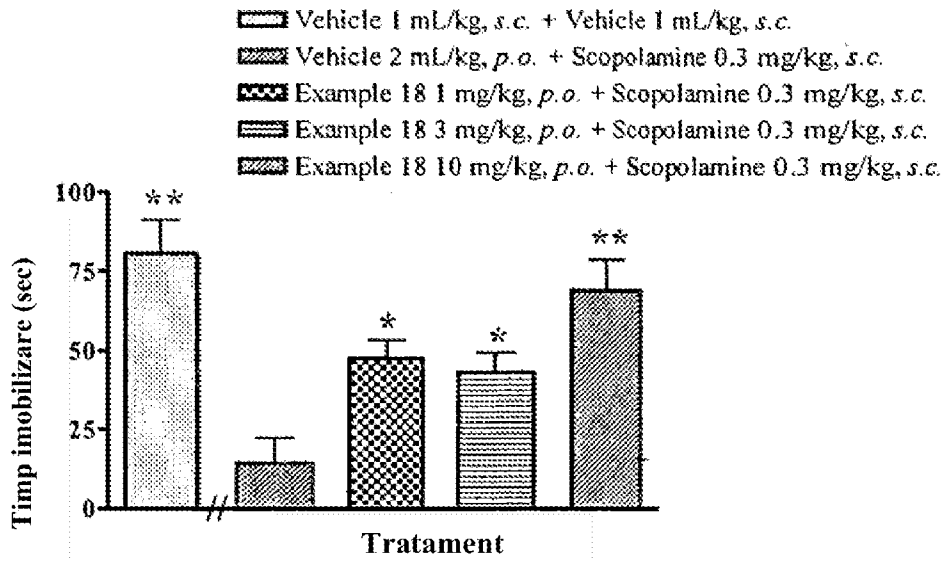
Fig. 1



**p<0,01 vs vehicul

Indicele discriminant indicând efectul exemplului 18 cu donepezil în deficitul de memorie indus în timp

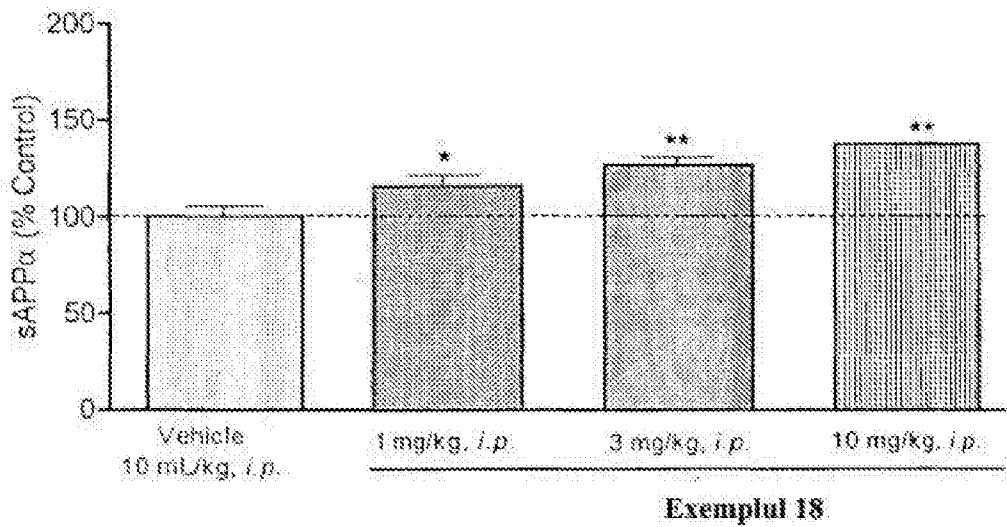
Fig. 2



*p<0,05, **p<0,01 vs scopolamină

Exemplul 18 a inversat deficitul de memorie indus de scopolamină

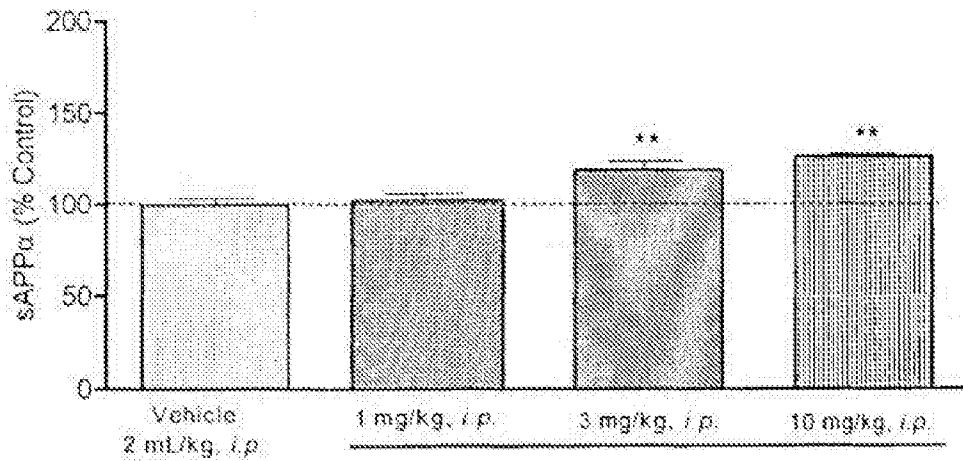
Fig. 3



Valorile reprezintă medie ± SEM (n=8/grup).
*p<0,05, **p<0,01 vs vehicul (Dunnett post test)

Efectul exemplului 18 asupra nivelurilor sAPPα corticale la șoareci C57BL/6J masculi

Fig. 4

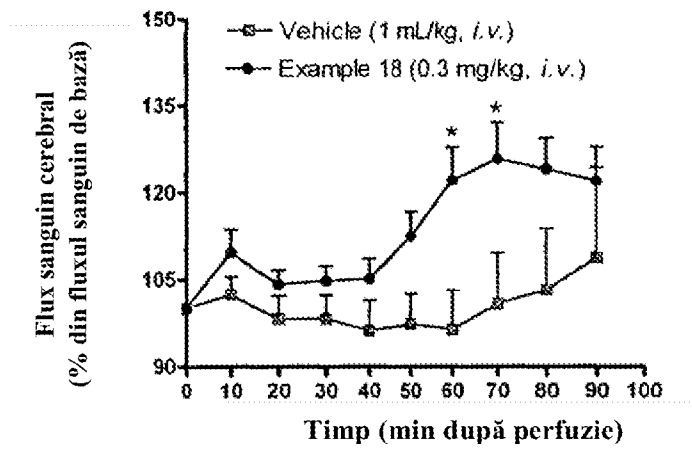


Exemplul 18

Valorile reprezintă medie ± SEM (n=8/grup).
 **p<0,01 vs vehicul (Dunnnett post test)

Efectul exemplului 18 asupra nivelurilor sAPPα corticale la șobolani Wistar masculi

Fig. 5



*p<0,05 vs vehicul, ANOVA bifactorială urmată de Bonferroni post test, n=6-9

Efectul exemplului 18 asupra fluxului sanguin cerebral în cortexul frontal

Fig. 6