

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2005.07.11	(73) Titular(es): NOVARTIS AG	
(30) Prioridade(s): 2004.07.09 CH 115804	LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL	CH
(43) Data de publicação do pedido: 2007.04.25	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2011.08.24	STEFAN STUTZ	CH
238/2011	PETER HEROLD	CH
	ROBERT MAH	CH
	VINCENZO TSCHINKE	CH
	ALEKSANDAR STOJANOVIC	CH
	(74) Mandatário:	
	ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS	
	RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

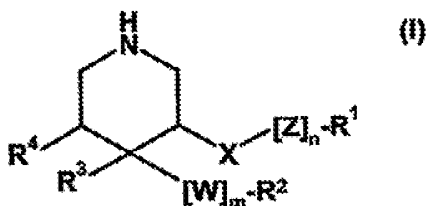
(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE PIPERIDINA COMO INIBIDORES DA RENINA**

(57) Resumo:

O PEDIDO RELACIONA-SE COM NOVAS PIPERIDINAS SUBSTITUÍDAS DE FÓRMULA GERAL (I) EM QUE R1, R2, R3, R4, W, X, Z, M E N SÃO CADA UM COMO DEFINIDO EM DETALHE NA DESCRIÇÃO, COM UM PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO E COM A UTILIZAÇÃO DESSES COMPOSTOS COMO MEDICAMENTOS, EM PARTICULAR COMO INIBIDORES DA RENINA.

RESUMO**"DERIVADOS DE PIPERIDINA COMO INIBIDORES DA RENINA"**

O pedido relaciona-se com novas piperidinas substituídas de fórmula geral (I) em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , W , X , Z , m e n são cada um como definido em detalhe na descrição, com um processo para sua preparação e com a utilização desses compostos como medicamentos, em particular como inibidores da renina.



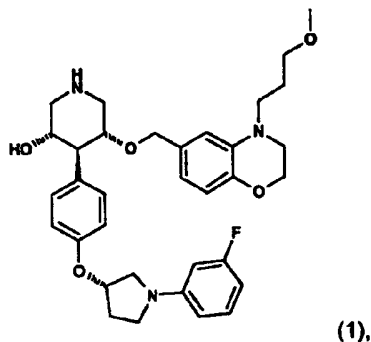
DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE PIPERIDINA COMO INIBIDORES DA RENINA"

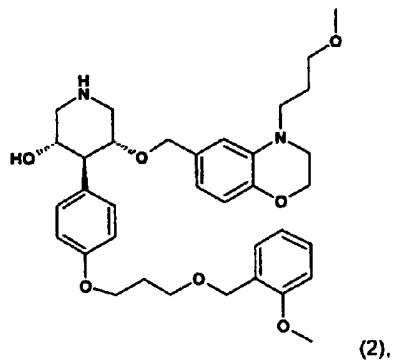
A presente invenção relaciona-se com novas piperidinas substituídas, com processos para sua preparação e com a utilização dos compostos como medicamentos, em particular como inibidores da renina.

São conhecidos derivados de piperidina para utilização como medicamentos, por exemplo a partir da WO97/09311. Contudo, especialmente com respeito à inibição de renina, existe ainda uma necessidade de componentes ativos altamente potentes. Neste contexto, o melhoramento das propriedades farmacocinéticas está na vanguarda. Estas propriedades direccionadas para uma melhor biodisponibilidade são, por exemplo, absorção, estabilidade metabólica, solubilidade ou lipofilicidade.

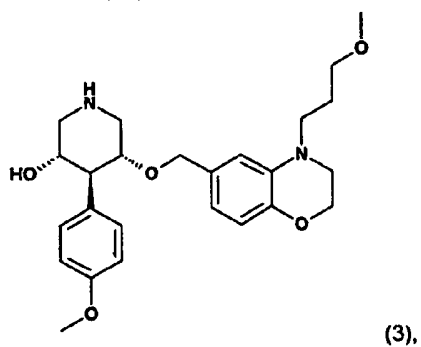
A invenção providencia portanto um composto de fórmula (1)



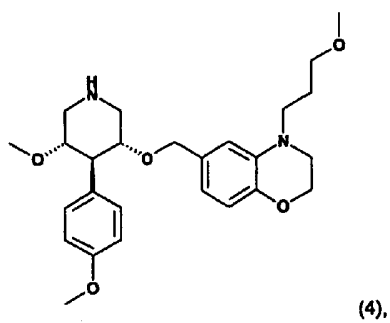
um composto de fórmula (2)



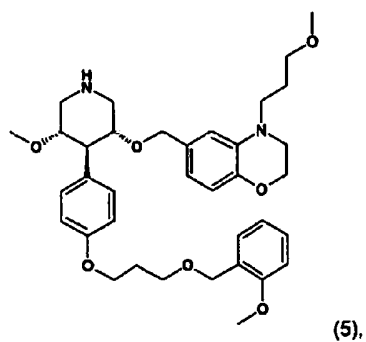
um composto de fórmula (3)



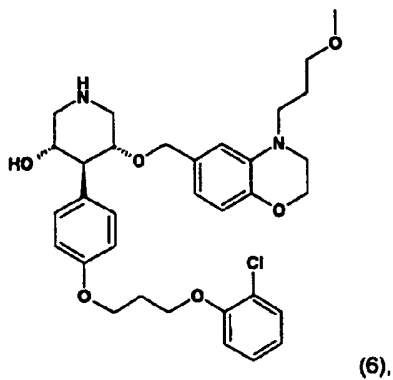
um composto de fórmula (4)



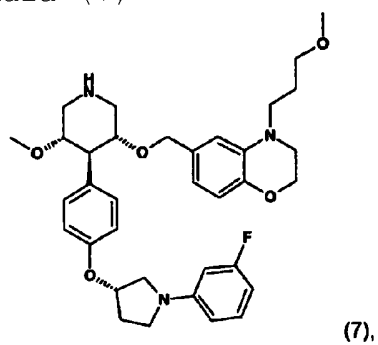
um composto de fórmula (5)



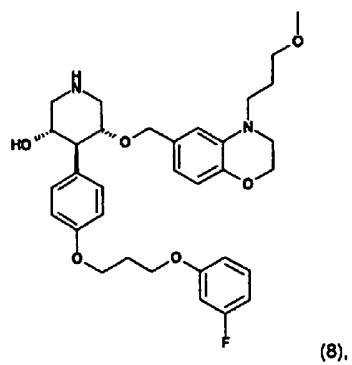
um composto de formule (6)



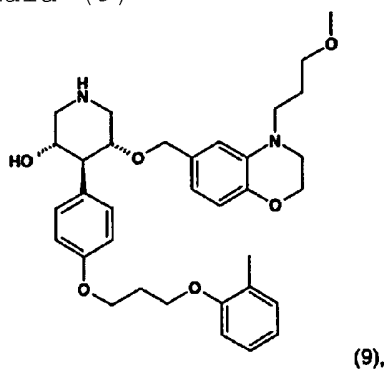
um composto de fórmula (7)



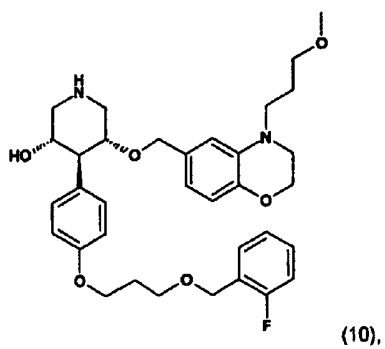
um composto de fórmula (8)



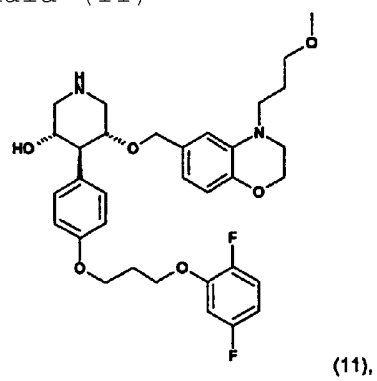
um composto de fórmula (9)



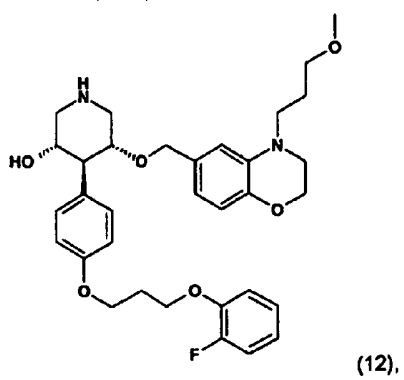
um composto de fórmula (10)



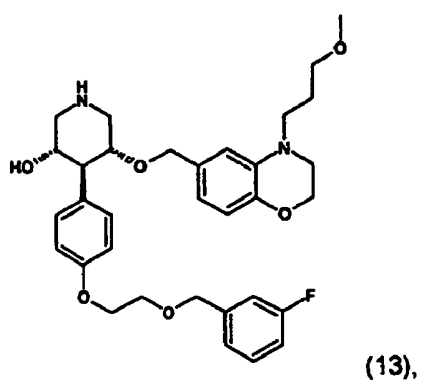
um composto de fórmula (11)



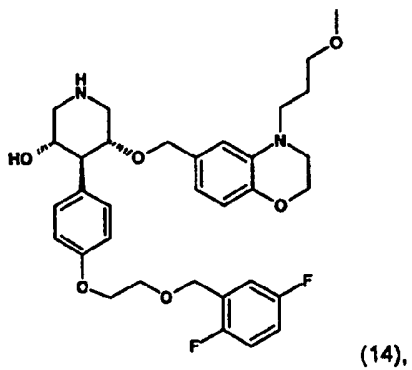
um composto de fórmula (12)



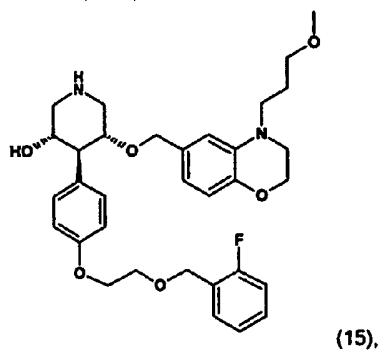
um composto de fórmula (13)



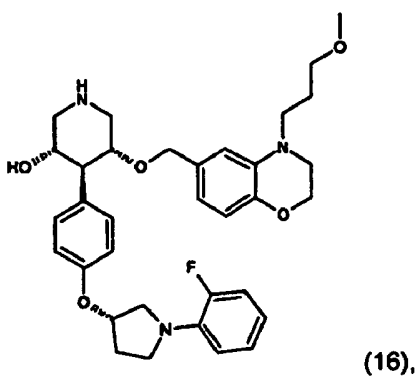
um composto de fórmula (14)



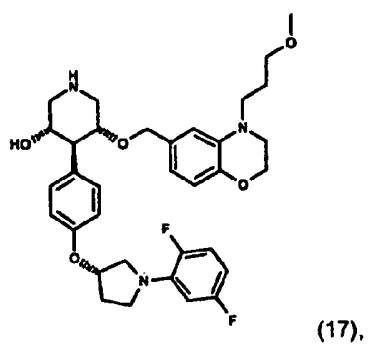
um composto de fórmula (15)



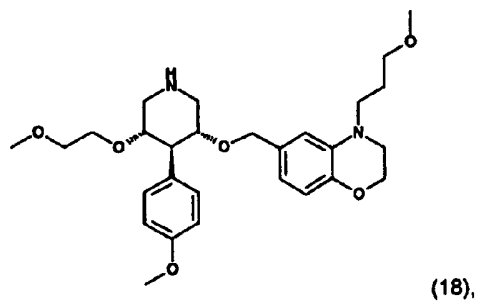
um composto de fórmula (16)



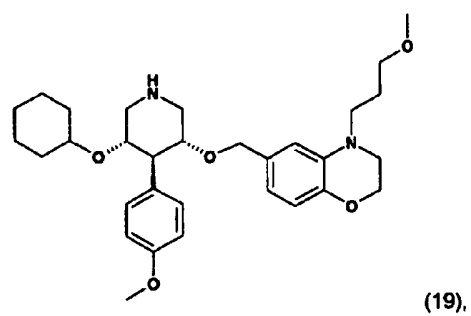
um composto de fórmula (17)



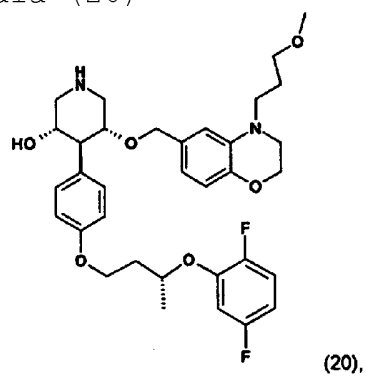
um composto de fórmula (18)



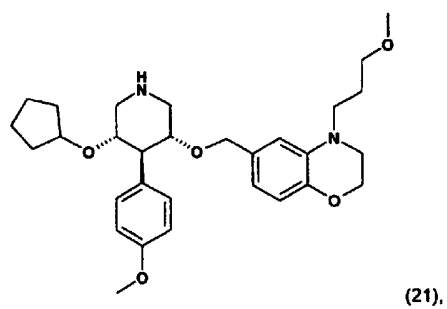
um composto de fórmula (19)



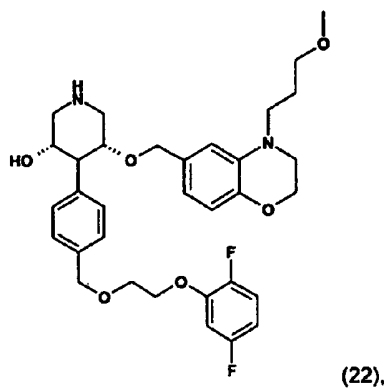
um composto de fórmula (20)



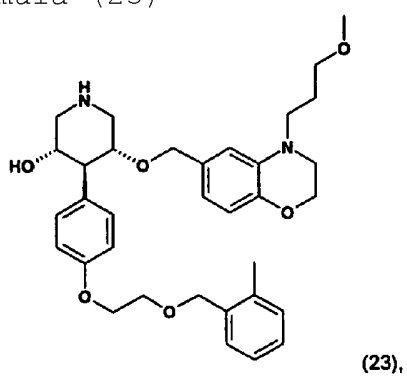
um composto de fórmula (21)



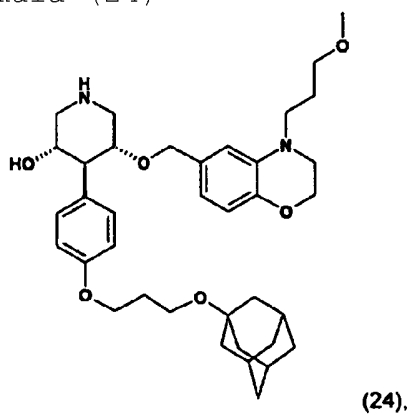
um composto de fórmula (22)



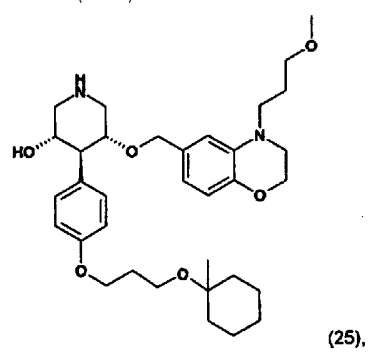
um composto de fórmula (23)



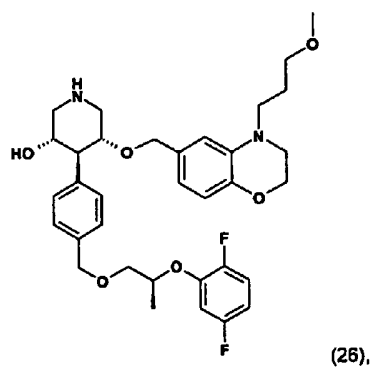
um composto de fórmula (24)



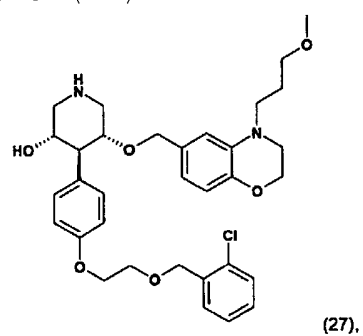
um composto de fórmula (25)



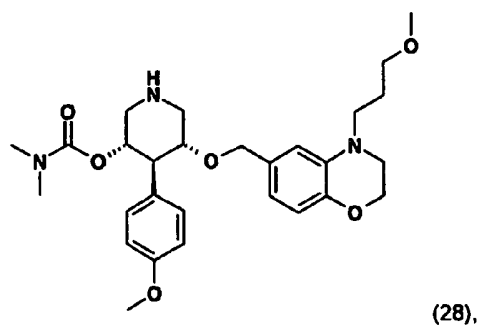
um composto de fórmula (26)



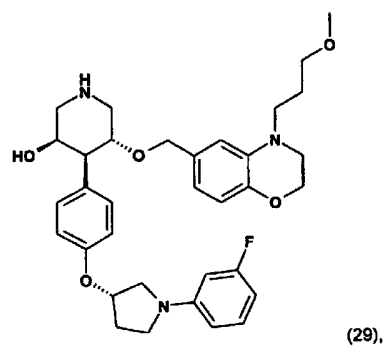
um composto de fórmula (27)



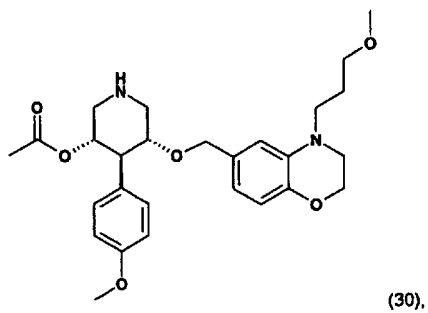
um composto de fórmula (28)



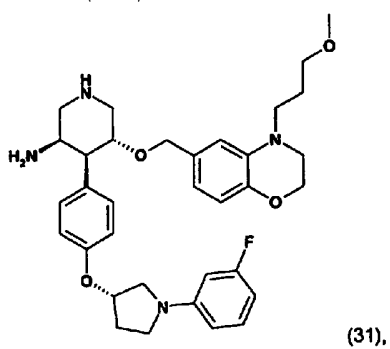
um composto de fórmula (29)



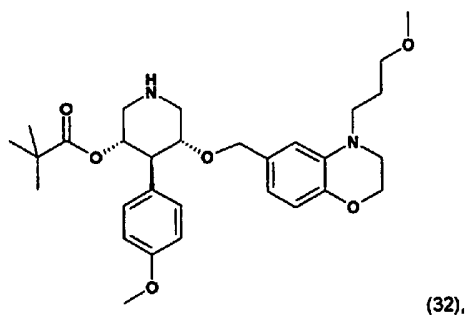
um composto de fórmula (30)



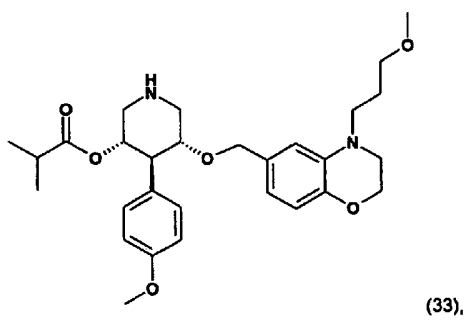
um composto de fórmula (31)



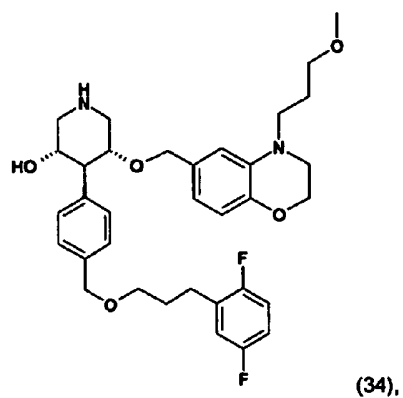
um composto de fórmula (32)



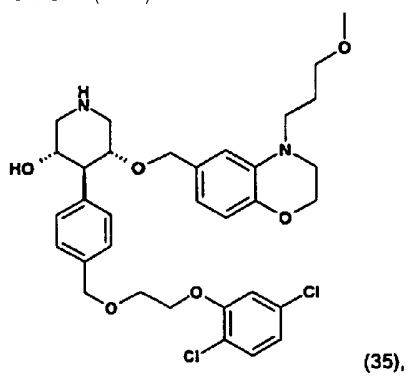
um composto de fórmula (33)



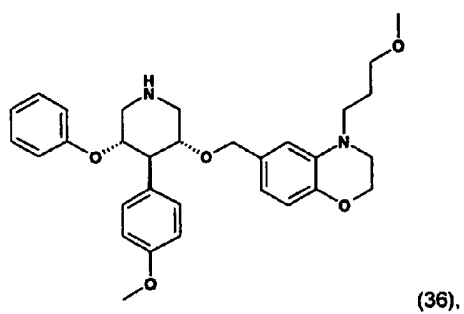
um composto de fórmula (34)



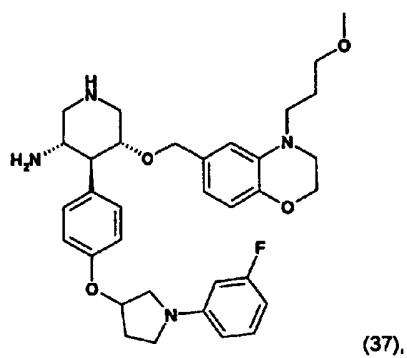
um composto de fórmula (35)



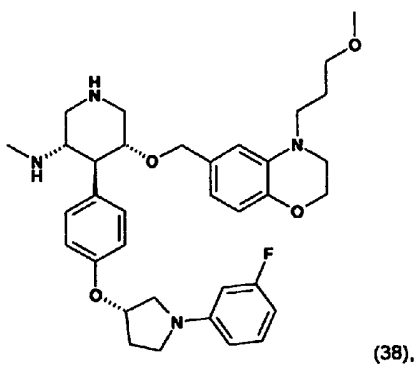
um composto de fórmula (36)



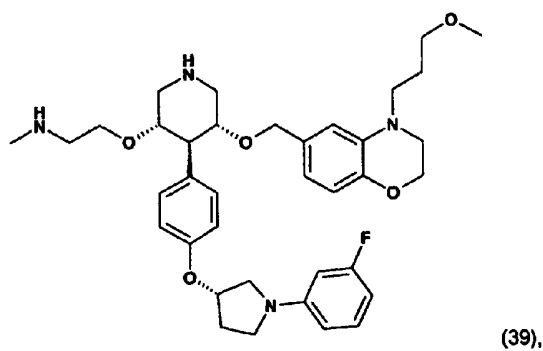
um composto de fórmula (37)



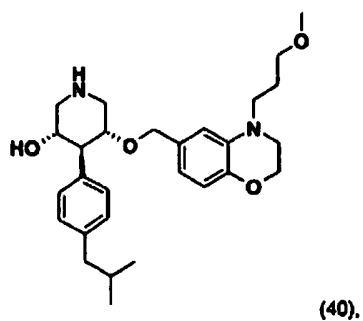
um composto de fórmula (38)



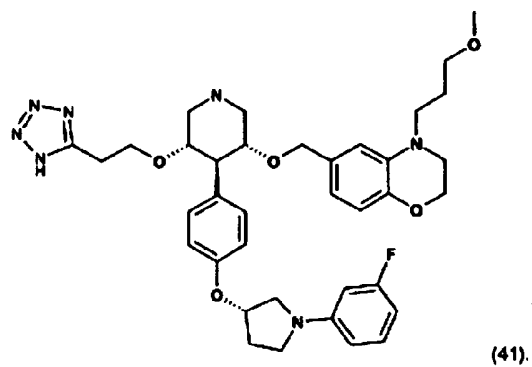
um composto de fórmula (39)



um composto de fórmula (40)



um composto de fórmula (41)



ou um seu sal aceitável farmacêuticamente.

Os compostos de invenção possuem pelo menos três átomos de carbono assimétricos e poderão conseqüentemente estar presentes na forma de diastereómeros opticamente puros, misturas diastereoméricas, racematos diastereoméricos, misturas de racematos diastereoméricos ou como compostos meso. A invenção compreende todas estas formas. As misturas diastereoméricas, racematos diastereoméricos ou misturas de racematos diastereoméricos poderão ser separadas através de métodos habituais, por exemplo por cromatografia em coluna, cromatografia em camada fina, HPLC e semelhantes.

A expressão "sais farmacêuticamente aceitáveis" compreende sais com ácidos inorgânicos ou orgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico, ácido *p*-toluenossulfônico e semelhantes.

Os compostos da invenção poderão ser preparados de um modo análogo ao de processos de preparação conhecidos da literatura. São descritos processos de preparação similares, por exemplo, na WO 97/09311. Os detalhes de variantes específicas de preparação podem ser tomados a partir dos exemplos.

Os compostos da invenção poderão também ser preparados na forma opticamente pura. A separação em antípodas poderá ser efetuada através de métodos conhecidos *per se*,

quer preferencialmente num estágio sinteticamente prematuro através de formação de sal com um ácido opticamente ativo, por exemplo ácido (+)- ou (-)-mandélico, e separação de sais diastereoméricos por cristalização fracionada, ou preferencialmente num estágio bastante tardio através de derivatização com um bloco de construção auxiliar quiral, por exemplo cloreto de (+)- ou (-)-canfanoílo, e separação dos produtos diastereoméricos por cromatografia e/ou cristalização subsequente quebra da ligação ao auxiliar quiral. Para se determinar a configuração absoluta da presente piperidina, os sais e derivados diastereoméricos puros poderão ser analisados com métodos espectroscópicos comuns, dos quais a espectroscopia de raios X de cristais únicos constitui um método particularmente adequado.

Os compostos da invenção incluem também aqueles compostos em que um ou mais átomos são substituídos pelos seus isótopos estáveis, não radioativos; por exemplo, um átomo de hidrogénio por deutério.

Os compostos da invenção e os seus sais farmacologicamente aceitáveis possuem ação inibidora na enzima natural renina. A última passa dos rins para o sangue e aí origina a quebra do angiotensinogénio para formar o decapeptído angiotensina I que é seguidamente quebrado no pulmão, nos rins e outros órgãos no octapeptído angiotensina II. A angiotensina II aumenta a pressão sanguínea quer diretamente através de constrição arterial quer indiretamente através da libertação da hormona aldosterona

que inibe a libertação do ião sódio a partir das glândulas supra-renais, que está associada ao aumento no volume de líquido extracelular. Este aumento pode ser atribuído à ação da própria angiotensina II ou do heptapéptido angiotensina III formada aí como um produto resultante da quebra. Os inibidores da atividade enzimática da renina originam uma redução na formação de angiotensina I e, como uma sua consequência, a formação de uma quantidade menor de angiotensina II. A concentração reduzida desta hormona peptídica ativa é a causa imediata da ação hipotensiva de inibidores de renina.

Um método experimental de detetar a ação de inibidores de renina é através de testes *in vitro*, nos quais a redução de formação de angiotensina I é medida em diferentes sistemas (plasma humano, renina humana purificada juntamente com substrato de renina sintético ou natural). Um teste *in vitro* que é utilizado é aquele de acordo com Nussberger *et al.* (1987) J. Cardiovascular Pharmacol., Vol. 9, p. 39-44 que se segue. Este teste mede a formação de angiotensina I no plasma humano. A quantidade de angiotensina I formada é determinada num ensaio radioimunológico subsequente. A ação que os inibidores têm na formação da angiotensina I é testada neste sistema através da adição de diferentes concentrações destas substâncias. O IC₅₀ refere-se àquela concentração de inibidor particular que reduz a formação de angiotensina I em 50%. Os compostos da presente invenção exibem ações inibidoras nos sistemas *in vitro* a concentrações mínimas de cerca de 10⁻⁶ até cerca de 10⁻¹⁰ mol/l.

Nos animais esgotados de sal, os inibidores de renina originam um decréscimo na pressão sanguínea. A renina humana difere da renina de outras espécies. Para testar inibidores de renina humana, são utilizados primatas (sagui, *Callithrix jacchus*), porque a renina humana e a renina primata são substancialmente homólogas na região enzimaticamente ativa. Um teste *in vivo* que é utilizado é como se segue: os compostos de teste são testados em saguis normotensos de ambos os géneros e possuindo um peso corporal de cerca de 350 g que são conscientes, capazes de se movimentar livremente nas suas gaiolas normais. A pressão sanguínea e o batimento cardíaco são medidos utilizando um cateter na aorta descendente e registados radiometricamente. A libertação endógena de renina é estimulada pela combinação de uma dieta de baixo teor de sal durante uma semana com uma única injeção intramuscular de furosemida (ácido 5-aminosulfonil)4-cloro-2-[(2-furanil-metil)amino]benzóico) (5 mg/kg). 16 horas após a injeção de furosemida, as substâncias de teste são administradas quer diretamente na artéria femoral através de uma cânula de injeção ou no estômago através de uma sonda como uma suspensão ou uma solução, e é avaliado o seu efeito na pressão sanguínea e no batimento cardíaco. Os compostos da presente invenção reduzem efetivamente a pressão sanguínea no teste *in vivo* descrito em doses de cerca de 0,003 até cerca de 0,3 mg/kg i.v. e em doses de cerca de 0,3 até cerca de 30 mg/kg p.o.

Os compostos da invenção e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, poderão encontrar utilização como medicamentos, por exemplo na forma de composições farmacêuticas. As composições farmacêuticas poderão ser administradas entericamente, tal como oralmente, por exemplo na forma de comprimidos, comprimidos revestidos por um filme, comprimidos revestidos por açúcar, cápsulas de gelatina dura e mole, soluções, emulsões ou suspensões, nasalmente, por exemplo na forma de aerossol nasal, rectalmente, por exemplo na forma de supositórios, ou transdermicamente, por exemplo na forma de unguentos ou emplastros. A administração poderá também ser parentérica, tal como intramuscular ou intravenosa, por exemplo na forma de soluções para injeção.

Para preparar comprimidos, comprimidos revestidos por um filme, comprimidos revestidos por açúcar e cápsulas de gelatina dura e mole os compostos da invenção e seus sais farmacêuticamente aceitáveis poderão ser processados com excipientes farmacêuticamente inertes, inorgânicos ou orgânicos. Tais excipientes utilizados, por exemplo para comprimidos, comprimidos revestidos por um filme, comprimidos revestidos por açúcar e cápsulas de gelatina dura e mole, poderão ser lactose, com amido, ou seus derivados, talco, ácido esteárico ou seus sais etc.

Os excipientes adequados para cápsulas de gelatina mole são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semi-sólidos e líquidos, etc.

Os excipientes adequados para preparar soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, sacarose, açúcar invertido, glicose, etc.

Os excipientes adequados para soluções para injeção são, por exemplo, água, álcoois, polióis, glicerol, óleos vegetais, ácidos biliares, lecitina, etc.

Os excipientes adequados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras, polióis semi-sólidos e líquidos, etc.

As composições farmacêuticas poderão adicionalmente compreender também conservantes, solubilizantes, substâncias que aumentam a viscosidade, estabilizantes, agentes de humidificação, emulsionantes, adoçantes, corantes, aromatizantes, sais para alterar a pressão osmótica, tampões, revestimentos ou antioxidantes. Poderão também compreender outras substâncias terapeuticamente valiosas.

A presente invenção providencia adicionalmente a utilização de compostos da invenção e de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, no fabrico de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de hipertensão e insuficiência cardíaca, e também glaucoma, enfarte do miocárdio, insuficiência renal e restenoses.

Os compostos da invenção e os seus sais farma-

ceuticamente aceitáveis, poderão também ser administrados em combinação com um ou mais agentes possuindo ação cardiovascular, por exemplo bloqueadores α e β tais como fentolamina, fenoxibenzamina, prazosina, terazosina, tolazina, atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, carteolol etc.; vasodilatadores tais como hidralazina, minoxidilo, diazóxido, nitroprussido, flosequinan etc.; antagonistas de cálcio tais como amrinona, benciclan, diltiazem, fendilina, flunarizina, nicardipina, nimodipina, perhexileno, verapamil, galopamil, nifedipina etc.; inibidores de ACE tais como cilazapril, captopril, enalapril, lisinopril etc.; activadores de potássio tais como pinacidil; anti-serotoninérgicos tais como cetanserina; inibidores de tromboxano-sintetase; inibidores de endopeptidase neutral (inibidores de NEP); antagonistas de angiotensina II; e também diuréticos tais como hidroclorotiazida, clorotiazida, acetazolamida, amilorida, bumetanida, benzotiazida, ácido etacrínico, furosemida, indacrinona, metolazona, espironolactona, triamtereno, clortalidona etc.; simpatolíticos tais como metildopa, clonidina, guanabenz, reserpina; e outros agentes que são adequados para o tratamento de hipertensão, insuficiência cardíaca ou doenças vasculares em seres humanos e animais que estão associadas a diabetes ou patologias renais tais como insuficiência renal aguda ou crónica. Tais combinações poderão ser empregues separadamente ou em preparações que compreendem uma pluralidade de componentes.

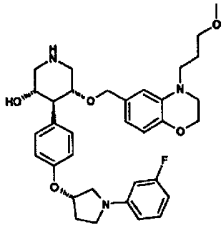
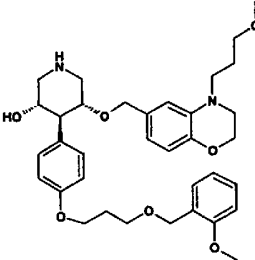
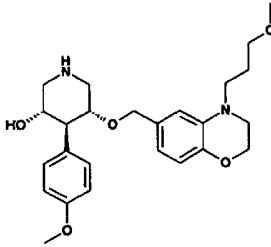
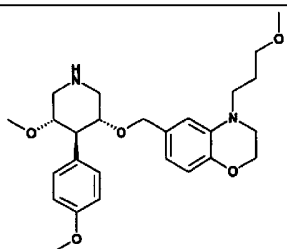
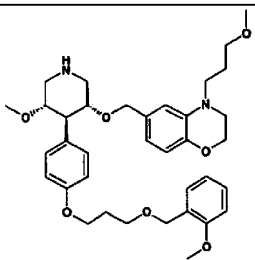
Substâncias adicionais que podem ser utilizadas

em combinação com os compostos da invenção são os compostos de classes (i) a (ix) da página 1 de WO 02/40007 (e também as preferências e exemplos adicionalmente aí listados) e as substâncias especificadas nas páginas 20 e 21 de WO 03/027091.

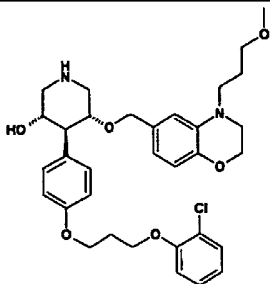
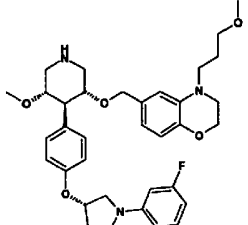
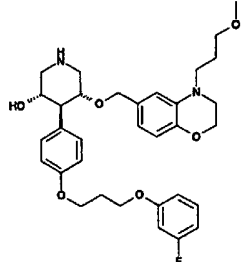
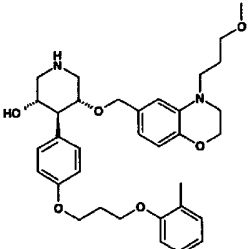
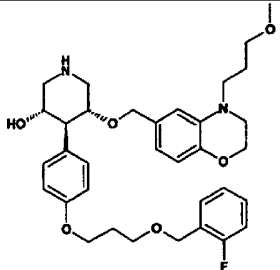
A dose poderá variar dentro de limites vastos e tem claro que ser adaptada às circunstâncias individuais em cada caso individual. Em geral, para administração oral, poderá ser adequada, uma dose diária de cerca de 3 mg até cerca de 3 g, preferencialmente cerca de 10 mg até cerca de 1 g, por exemplo cerca de 300 mg, por adulto (70 kg), dividido em preferencialmente 1-3 doses individuais que poderão, por exemplo, ser de igual tamanho, embora o limite superior especificado possa também ser excedido se isto for julgado ser adequado; tipicamente, as crianças recebem uma dose inferior de acordo com a sua idade e peso corporal.

Os exemplos que se seguem ilustram a presente invenção. Todas as temperaturas são registadas em graus Celsius, pressões em mbar. A menos que seja indicado o contrário, as reações ocorrem à temperatura ambiente. A abreviação "Rf = xx (A)" significa, por exemplo, que o valor de Rf xx é determinado no sistema de solvente A. A razão de solventes relativo um ao outro é sempre relatada em partes por volume. As designações químicas para produtos finais e intermediários foram geradas com a ajuda do programa AutoNom 2000 (nomenclatura automática). A menos que seja indicado o contrário, a estereoquímica absoluta da

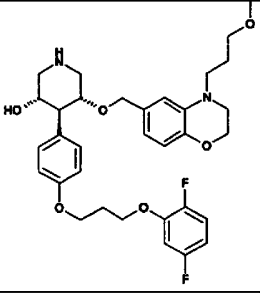
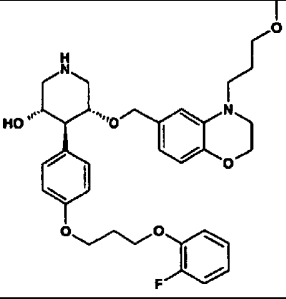
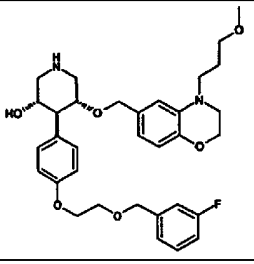
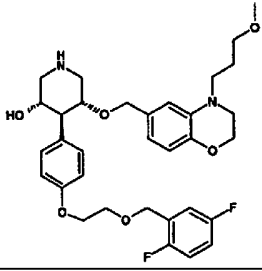
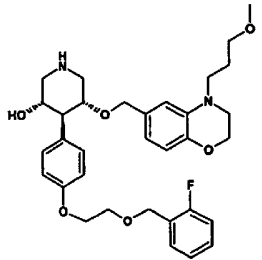
unidade 3-hidroxi(ou alcoxi)4-fenil-5-alcoxipiperidina é (3S,4S,5R) (ou 3S,4R,5R, dependendo do grupo 3-alcoxi).

No.	Estrutura	Aparência	R _f (Sistema)	R _t (Método)
1		Sólido incolor	0,29 (A)	4,28 (I)
2		óleo incolor	0,15 (A)	4,14 (I)
3		óleo amarelado	0,05 (C)	3,29 (I)
4		óleo amarelado	0,15 (C)	3,63 (I)
5		óleo incolor	0,55 (A)	4,43 (I)

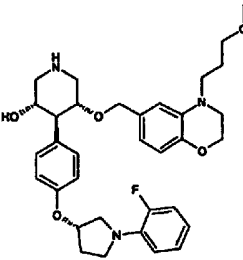
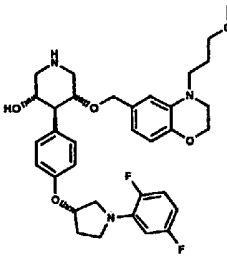
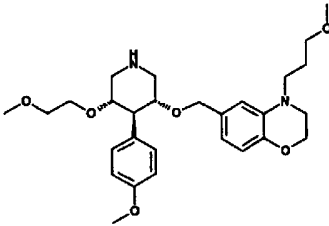
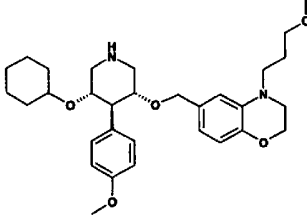
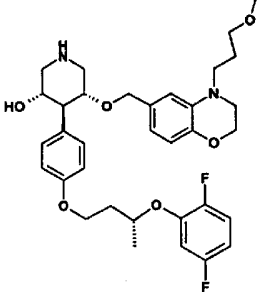
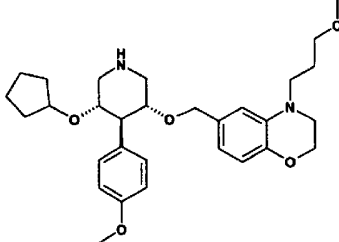
(continuação)

No.	Estrutura	Aparência	Rf (Sistema)	Rt (Método)
6		óleo alaranjado	0,06 (C)	4,49 (I)
7		Óleo incolor	0,39 (A)	4,56 (I)
8		óleo alaranjado	0,20 (C)	4,40 (I)
9		óleo amarelado	0,18 (C)	4,63 (I)
10		óleo amarelado	0,15 (C)	4,30 (I)

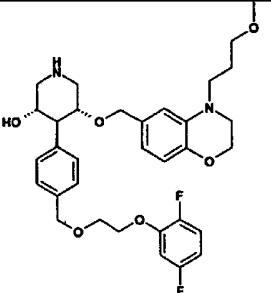
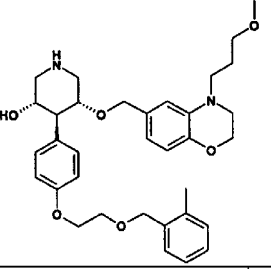
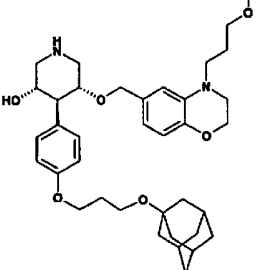
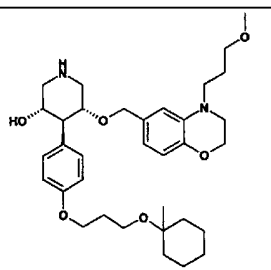
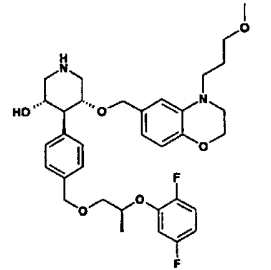
(continuação)

No.	Estrutura	Aparência	Rf (Sistema)	Rt (Método)
11		óleo amarelado	0,15 (C)	4,33 (I)
12		óleo amarelado	0,15 (C)	4,28 (I)
13		óleo amarelado	0,11 (A)	3,99 (I)
14		óleo amarelado	0,14 (A)	4,04 (I)
15		óleo amarelado	0,15 (A)	3,99 (I)

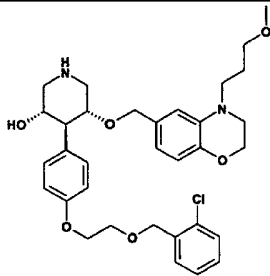
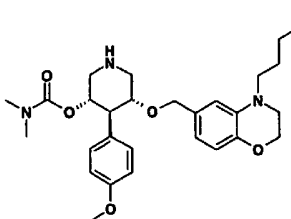
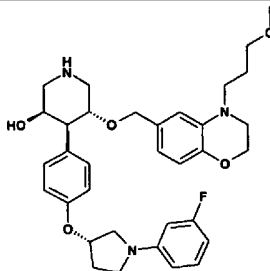
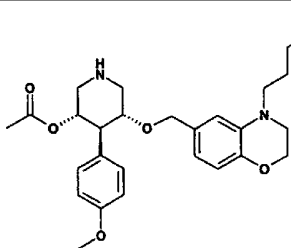
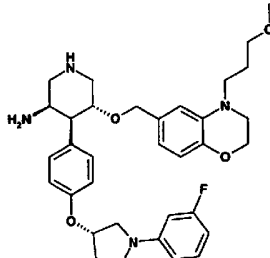
(continuação)

No.	Estrutura	Aparência	R _f (Sistema)	R _t (Método)
16		cera incolor	0,25 (A)	4,21 (I)
17		vidro incolor	0,29 (A)	4,35 (I)
18		óleo incolor	0,22 (C)	3,50 (I)
19		óleo amarelo	0,39 (C)	4,19 (I)
20		óleo incolor	0,09 (C)	4,52 (I)
21		óleo amarelo	0,21 (C)	4,04 (I)

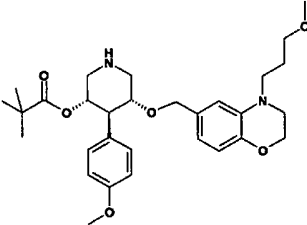
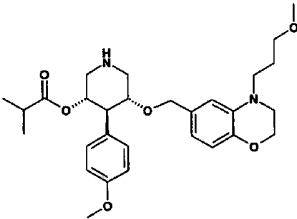
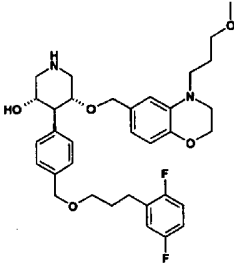
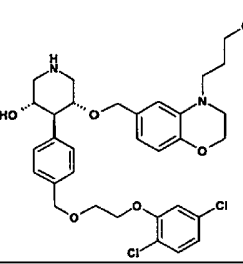
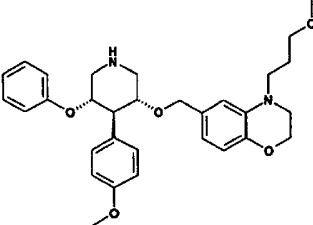
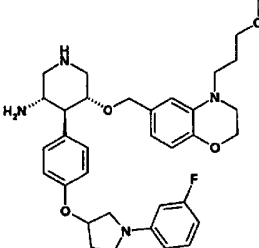
(continuação)

No.	Estrutura	Aparência	R _f (Sistema)	R _t (Método)
22		sólido incolor	0,10 (C)	4,18 (I)
23		sólido amarelo pálido	0,30 (A)	4,13 (I)
24		óleo amarelo claro	0,09 (A)	5,14 (1)
25		óleo amarelo claro	0,08 (A)	4,05 (I)
26		óleo amarelo claro	0,19 (C)	4,34 (I)

(continuação)

No.	Estrutura	Aparência	Rf (Sistema)	Rt (Método)
27		sólido amarelo claro	0,17 (A)	4,29 (I)
28		óleo amarelo	0,28 (A)	3,67 (I)
29		cera amarela	0,19 (A)	4,50 (I)
30		sólido incolor	0,18 (C)	3,65 (I)
31		sólido bege	0,13 (A)	3,89 (I)

(continuação)

No.	Estrutura	Aparência	Rf (Sistema)	Rt (Método)
32		sólido bege	0,25 (C)	4,25 (I)
33		sólido amarelo claro	0,28 (C)	4,05 (I)
34		óleo incolor	0,13 (C)	4,49 (I)
35		sólido incolor	0,33 (C)	4,64 (I)
36		sólido incolor	0,43 (A)	4,14 (I)
37		sólido bege	0,13 (A)	3,89 (I)

E Diclorometano-metanol-água-ácido acético conc. =
750:270:50:5

F Diclorometano-metanol = 1:4

G Diclorometano-metanol-amônia conc. a 25% = 200:5:1

H Diclorometano-metanol = 9:1

I Diclorometano-metanol-amônia conc. a 25% = 40:10:1

J Diclorometano-metanol-amônia conc. a 25% = 80:10:1

K Diclorometano-metanol-amônia conc. a 25% = 60:10:1

L Diclorometano-metanol-amônia conc. a 25% = 90:20:1

M Diclorometano-metanol-amônia conc. a 25% = 200:40:1

N Diclorometano-metanol-amônia conc. a 25% = 200:20:1

+ metanol a 10%

O Diclorometano-metanol-amônia conc. a 25% = 200:100:2

P Diclorometano-metanol-amônia conc. a 25% = 95:5:1

Q Diclorometano-metanol-amônia conc. a 25% = 200:15:2

R Diclorometano-metanol-amônia conc. a 25% = 200:20:2

S Diclorometano-metanol-amônia conc. a 25% = 200:15:1

T Diclorometano-metanol-amônia conc. a 25% = 200:50:1

Gradientes de HPLC em Hypersil BDS C-18 (5 μ m);
coluna: 4 x 125 mm

I 90% de água*/10% de acetonitrilo* até 0% de água*/
100% de acetonitrilo* em 5 minutos + 2,5 minutos (1,5
ml/min)

II 95% de água*/5% de acetonitrilo* até 0% de água*/
100% de acetonitrilo* em 40 minutos (0,8 ml/min)

* contendo ácido trifluoroacético a 0,1%

São usadas as seguintes abreviaturas:

Rf razão da distância percorrida por uma substância para a separação da frente de eluente a partir do ponto de partida em cromatografia em camada fina.

Rt tempo de retenção de uma substância em HPLC (em minutos)

p.f. ponto de fusão (temperatura)

Método Geral A: (desprotecção de N-BOC)

A solução de 1 mmol de "derivado de N-BOC" em 5 mL de clorofórmio é misturada sucessivamente com 15 mL de metanol e 2,5 mL de HCl 2 N e agitada a 60°C durante 18 horas. A mistura reaccional é arrefecida até à temperatura ambiente, colocada numa solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio 1 M (40 mL) e extraída com éter metil *terc*-butílico (2 x 60 mL). As fases orgânicas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 60 mL), secas sobre sulfato de sódio e concentradas por evaporação. O composto em epígrafe é obtido a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ 60F).

Método geral B: (desprotecção de N-Cbz)

A solução de 1 mmol de "derivado de N-Cbz" em 15 mL de tetra-hidrofurano é hidrogenada na presença de 100-200 mg de Pd/C a 10% a 15-20°C durante 2-20 horas. A

mistura reaccional é clarificada por filtração e o filtrado é concentrado por evaporação. O composto em epígrafe é obtido a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ 60F).

Método geral C: (redução de 9-BBN)

A solução de 1 mmol de "lactama" em 3 mL de tetra-hidrofurano é misturada com 9-BBN (0,5 M em tetra-hidrofurano) (3,2-6,4 equiv.) e agitada ao refluxo durante 1-2 horas (verificando a conversão por HPLC). A mistura reaccional é arrefecida até à temperatura ambiente, misturada com etanolamina (3,2-6,4 equiv.) e concentrada por evaporação. O resíduo é agitado em acetato de etilo: heptano 1:1 (30 ml) a 0°C durante a noite e clarificado por filtração, e o filtrado é concentrado por evaporação. O composto em epígrafe é obtido a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ 60F).

Método geral D: (O-alquilação)

A solução de 1 mmol de "álcool", 1,0-2,0 mmol de "halogeneto de benzilo" em 2,0 mL de *N,N*-dimetilformamida é misturada com agitação a -10°C com 1,1 mmol de dispersão de hidreto de sódio (60%). A mistura reaccional é agitada a -10°C durante 1 hora e à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura é colocada numa solução de hidrogenocarbonato de sódio 1 M (50 mL) e extraída com éter metil *terc*-butílico (2 x 50 mL). As fases orgânicas são

lavadas sucessivamente com água (1 x 50 mL) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 60 mL), secas sobre sulfato de sódio e concentradas por evaporação. O composto em epígrafe é obtido a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ 60F).

Método geral E: (cloração)

A solução de 40 mmol de "álcool benzílico" em 6,40 mL de piridina e 100 mL de diclorometano é adicionada gota a gota lentamente a 0-5°C a uma solução pré-arrefecida de 7,65 mL de cloreto de tionilo em 20 mL de diclorometano. A mistura reaccional é agitada a 0°C e seguidamente à temperatura ambiente durante 1 hora cada e subsequentemente colocada em 200 mL de gelo-água. A mistura é extraída com diclorometano (2 x 200 mL). As fases orgânicas são lavadas sucessivamente com solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio 1 M (2 x 200 mL) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas por evaporação. O composto em epígrafe é obtido a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ 60F).

Método geral F: (alquilação de fenol I)

A mistura de 20 mmol de "fenol" em 60 mL de *N,N*-dimetilformamida é agitada com 4,15 g de carbonato de potássio e 30 mmol de "halogeneto" ou "tosilato" a 100°C durante 24 horas. A mistura reaccional é seguidamente concentrada por evaporação. O resíduo é misturado com

solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio 1 M (40 mL) e extraído com acetato de etilo (2 x 60 mL). As fases orgânicas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 60 mL), secas sobre sulfato de sódio e concentradas por evaporação. O composto em epígrafe é obtido a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ 60F).

Método geral G: (alquilação de fenol II)

Uma suspensão de 1 mmol de "tosilato", 2 mmol de "fenol", 2 mmol de carbonato de potássio e 20 mL de acetonitrilo é agitada a 90°C durante 24 h. A mistura reacional é seguidamente concentrada por evaporação. O resíduo é seguidamente misturado com solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e extraído com acetato de etilo (2 x). As fases orgânicas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas por evaporação. O composto em epígrafe é obtido a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ 60F).

Método geral H: (tosilação)

Uma solução de 12 mmol de cloreto de *p*-toluenosulfonilo em 15 mL de diclorometano é adicionada gota a gota a 0°C à solução de 10 mmol do "álcool", 15 mmol de trietilamina, 1 mmol de 4-dimetilaminopiridina em 90 mL de diclorometano. A mistura reacional é agitada à temperatura

ambiente durante 2-18 horas. A mistura reacional é diluída com diclorometano e lavada subsequentemente com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada por evaporação. O composto em epígrafe é obtido a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ 60F).

Método geral I: (alquilação de fenol III)

Uma suspensão de 1 mmol de "fenol", 1,0-1,5 mmol de "tosilato" ou "brometo", 1,5 mmol de carbonato de cézio e 2 mL de acetonitrilo é agitada a 80°C durante 2 horas. A mistura reacional é arrefecida, colocada em água e extraída com acetato de etilo (2 x). As fases orgânicas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas por evaporação. O composto em epígrafe é obtido a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ 60F).

Método geral J: (dessililação do álcool)

Uma solução de 1 mmol de "éter silílico" em 5 mL de tetra-hidrofurano é misturado com 1,5-2,0 mmol de fluoreto de tetrabutílamónio (solução 1 M em tetra-hidrofurano) e a solução é agitada à temperatura ambiente durante 1-2 horas. A solução reacional é subsequentemente diluída com água e extraída 2 x com éter metil *terc*-butílico. As fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio e concentradas por evaporação. O composto em epígrafe é

obtido a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ 60F).

Método geral K: (redução de borano)

A solução de 1 mmol da "lactama" em 3 mL de tetra-hidrofurano é misturada com complexo de borano-tetra-hidrofurano (1 M em tetra-hidrofurano) (3,0-6,0 equiv.) e agitada à temperatura ambiente durante 1-3 horas (monitorizando a conversão por HPLC ou TLC). A mistura reacional é arrefecida até à temperatura ambiente, misturada com metanol (3,0-6,0 equiv.) e concentrada por evaporação. O composto em epígrafe é obtido a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ 60F).

Exemplo 1

4-{4-[1-(3-Fluorofenil)pirrolidin-3-iloxilfenil}5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidin-3-ol

Analogamente ao método B, são utilizados 0,373 g de 4-{4-[1-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-iloxi]fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]piperidino-1-carboxilato de benzilo para preparar o composto em epígrafe.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) 4-{4-[1-(3-Fluorofenil)pirrolidin-3-iloxi]fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]piperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao método J, são feitos reagir 0,590 g de ácido 4-{4-[1-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-iloxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-5-trisopropilsilaniloxi piperidino-1-carboxílico. O composto em epígrafe é obtido como um sólido incolor. Rf = 0,14 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,57.

b) 4-{4-[1-(3-Fluorofenil)pirrolidin-3-iloxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao método K, são feitos reagir 0,740 g de 4-{4-[1-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-iloxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo. O composto em epígrafe é obtido como um óleo incolor. Rf = 0,45 (EtOAc-heptano 1:1).

c) 4-{4-[1-(3-Fluorofenil)pirrolidin-3-iloxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao método D, são feitos reagir 0,852 g de 4-{4-[1-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-iloxi]fenil}-3-hidroxi-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo e 0,507 g de 6-clorometil-4-(3-metoxipropil)-4H-benz[1,4]oxazin-3-ona. O composto em epígrafe é obtido como um óleo amarelado. Rf = 0,45 (EtOAc-heptano 1:2).

d) 4-{4-[1-(3-Fluorofenil)pirrolidin-3-iloxi]fenil}-3-hidroxi-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao método I, são feitos reagir 0,500 g de 3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo e 0,455 g de *p*-tolueno-4-sulfonato de 1-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-ilo. O composto em epígrafe é obtido como um óleo incolor. Rf = 0,43 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 7,42.

e) 3-Hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo

Uma solução de 3,140 g de 4-(4-hidroxifenil)-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-3-ol em 90 mL de acetato de etilo é misturada com 90 mL de solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e 1,57 mL de cloroformato de benzilo. A mistura é vigorosamente agitada durante 30 minutos e as fases são separadas seguidamente. A fase aquosa é extraída com 100 mL de acetato de etilo e as fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio e concentradas por evaporação. O composto em epígrafe é

obtido como um sólido incolor a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ F60). Rf = 0,49 (diclorometano-metanol-amônia conc. = 200:20:1); Rt = 5,89.

f) 4-(4-Hidroxifenil)-5-triisoprolsilaniloxipiperidin-3-ol

Analogamente ao método B, são feitos reagir 5,210 g de 4-(4-benziloxifenil)-1-(1-feniletil)-5-triisopropilsilaniloxipiperidin-3-ol. O composto em epígrafe é obtido como um sólido incolor. Rf = 0,19 (diclorometano-metanol- amônia conc. = 200:20:1); Rt = 3,80.

g) 4-(4-Benziloxifenil)-1-(1-feniletil)-5-triisopropil silaniloxipiperidin-3-ol

São adicionados 150 mL de complexo de borano-tetra-hidrofurano (1 M em tetra-hidrofurano) gota a gota a 0°C a uma solução de 20,00 g de 4-(4-benziloxifenil)-1-(1-feniletil)-3-triisopropilsilaniloxi-1,2,3,4-tetra-hidropiridina em 280 mL de 1,2-dimetoxietano. A solução reacional é subsequentemente agitada a 30°C durante 3 horas. A solução é arrefecida até à temperatura ambiente e hidrolisada com 70 mL de água. A solução hidrolisada é agitada durante 5 minutos adicionais e misturada subsequentemente com 56,00 g de percarbonato de sódio, e a suspensão é agitada a 50°C durante 1 hora. A mistura reacional é colocada em 600 mL de água e extraída com 2 x 500 mL de acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas são lavadas com 400 mL cada de água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e

concentradas por evaporação. O composto em epígrafe é obtido como um óleo amarelado a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ F60). Rf = 0,23 (EtOAc-heptano 1:2); Rt = 5,75.

h) 4-(4-Benziloxifenil)-1-(1-feniletil)-3-triisopropilsilanoloxi-1,2,3,4-tetra-hidropiridina

Uma suspensão de 14,70 g de 4-(4-benziloxifenil)-1-(1-feniletil)-1,2,3,4-tetra-hidropiridin-3-ol [257928-45-3] em 250 mL de diclorometano é misturada com 6,80 mL de 2,6-lutidina e arrefecida até 0°C. São adicionados 12,60 mL de trifluorometanossulfonato de triisopropisililo gota a gota e a mistura é agitada a 0°C durante 1 hora adicional. A solução reacional é colocada em 400 mL de água e as fases são separadas. A fase aquosa é extraída com 200 mL de diclorometano; as fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio e concentradas por evaporação. O composto em epígrafe é obtido como um óleo amarelo-acastanhado a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ F60) Rf = 0,66 (EtOAc-heptano 1:2); Rt = 5,83.

i) p-tolueno-4-sulfonato de 1-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-ilo

É adicionado cloreto de p-toluenossulfonilo em porções a uma solução de 0,320 g de 1-(3-fluorofenil)-pirrolidin-3-ol, 0,40 mL de trietilamina e 0,022 g de N,N-dimetilaminopiridina e 15 mL de diclorometano. A solução é

deixada à temperatura ambiente durante 24 horas e subsequentemente colocada em 30 mL de solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio. A mistura é extraída com 2 x 50 mL de éter metil *terc*-butílico e as fases orgânicas combinadas são lavadas com 30 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas por evaporação. O composto em epígrafe é obtido como um sólido castanho claro a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ F60). R_f = 0,45 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 5,15.

j) 1-(3-Fluorofenil)pirrolidin-3-ol

Um balão Schlenk de 50 mL é carregado inicialmente com 0,800 g de cloridrato de (R)-(-)-3-pirrolidinol e 1,350 g de *terc*-butóxido de sódio e misturado sob argon com 5 mL de tolueno desgaseificado. A suspensão é agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. É adicionado 1,000 g de 3-fluorobromobenzeno e a mistura é aquecida até 90°C. A mistura de 0,272 g de complexo de tris(dibenziloidenoacetona)dipaládio-clorofórmio e 0,334 g de (6)-2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo em 5 mL de tolueno desgaseificado é adicionado a 90°C e a mistura é agitada a esta temperatura durante 3 horas. A mistura reacional é filtrada através de *Hyflo* e o filtrado é misturado com 5 g de sílica gel e concentrado por evaporação. O composto em epígrafe é obtido como um óleo castanho escuro a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ F60). R_f = 0,21 (EtOAc-heptano 2:3); R_t = 3,55.

k) 6-Clorometil-4-(3-metoxipropil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Analogamente ao método E, são feitos reagir 0,37 g de 6-hidroximetil-4-(3-metoxipropil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. O composto em epígrafe é obtido como um óleo incolor. Rf = 0,60 (EtOAc-heptano 2:1). Rt = 4,05.

l) 6-Hidroximetil-4-(3-metoxipropil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

A suspensão de 1,79 g de 6-hidroximetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 2,20 mL de 1-cloro-3-metoxipropano, 10 g de KF em alumina e 0,033 g de iodeto de potássio em 150 mL de acetonitrilo é agitada ao refluxo durante 72 horas. A mistura é arrefecida e clarificada por filtração, e o filtrado é concentrado por evaporação até à secura. O composto em epígrafe é obtido a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ 60F). Rf = 0,60 (dicloro-metano-metanol 9:1); Rt = 2,74.

m) 6-Hidroximetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

A mistura de 6,9 g de 3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazina-6-carboxilato de metilo em 230 mL de tetra-hidrofurano é arrefecida até -40°C. Durante 30 minutos, são adicionados gota a gota 88,9 mL de hidreto de diisobutilalumínio (1,5 M em tolueno) a -40°C. A mistura reacio-

nal é agitada de -40°C até -20°C durante 1,5 horas e subsequentemente colocada cuidadosamente em 150 mL de HCl 2 N (frio). A fase orgânica é removida e a fase aquosa é extraída com tetra-hidrofurano (5 x 100 mL). As fases orgânicas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, (1 x 100 mL), filtradas através de algodão hidrófilo e concentradas por evaporação. O composto em epígrafe é obtido como cristais beges a partir do resíduo por cristalização (a partir de etanol). Rf = 0,16 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 2,23; p.f.: 186-187°C.

De acordo com os processos descritos no Exemplo 1, os seguintes compostos são preparados de uma maneira análoga:

Exemplos

8 4-{4-[3-(3-fluorofenoxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidin-3-ol

9 5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxil-4-[4-(3-o-toliloxipropoxi)fenil]-piperidin-3-ol

12 4-{4-[3-(2-fluorofenoxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi] piperidin-3-ol

16 4-{4-[1-(2-fluorofenil)pirrolidin-3-iloxi]lfenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]peridin-3-ol

17 4-{4-[1-(2,5-Difluorofenil)pirrolidin-3-iloxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo-[1,4]oxazin-6-il metoxi]piperidin-3-ol

20 4-{4-[3(R)-(2,5-difluoro-fenoxi)-butoxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3-ol

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) Éster 3-(2,5-difluoro-fenoxi)-butílico do ácido (R)-tolueno-4-sulfônico

De acordo com o procedimento geral H e partindo de 0,8 g de (R)-3-(2,5-difluoro-fenoxi)-butan-1-ol, o composto em epígrafe é obtido como um óleo amarelado. Rf = 0,45 (EtOAc-heptano 1:2); Rt = 5,10.

b) (R)-3-(2,5-Difluoro-fenoxi)-butan-1-ol

De acordo com o procedimento geral J e partindo de 2 g de (R)-[3-(2,5-difluoro-fenoxi)-butoxi]-triisopropil-silano, o composto em epígrafe é obtido como um óleo amarelado. Rf = 0,25 (EtOAc-Heptano 1:2); Rt = 3,73.

c) (R)-[3-(2,5-Difluoro-fenoxi)-butoxi]-triisopropil-silano

De acordo com o procedimento geral I, 1,85 g de ácido éster 1-metil-3-triisopropilsilaniloxy-propílico do

ácido (S)-metanossulfônico são feitos reagir com 0,859 g de 2,5-difluorofenol. O composto em epígrafe é obtido como um óleo amarelado. Rf = 0,26 (EtOAc-heptano 1:5); Rt = 7,09.

d) Éster 1-metil-3-triisopropilsilaniloxy-propílico do ácido (S)-metanossulfônico

É adicionado cloreto de metanossulfonilo (0,837 g) gota a gota a uma solução de 1,47 g de 4-triisopropilsilaniloxy-butan-2-ol e 0,905 g de trietilamina em 40 mL de tetra-hidrofurano seco arrefecido até -15°C. A mistura é agitada durante 15 minutos a essa temperatura seguidamente durante 2 horas à temperatura ambiente. É seguidamente colocada em 50 mL de gelo/água e extraída com éter metil *terc*-butílico (2 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas são lavadas com 30 mL de HCl 1 N e 30 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (sulfato de sódio) e evaporadas para originar o composto em epígrafe como um óleo incolor. Rf = 0,23 (EtOAc-heptano 1:5).

e) (S)-4-Triisopropilsilaniloxy-butan-2-ol

É adicionada trietilamina (1,173 g) gota a gota a uma solução de 2,246 g de triisopropilclorossilano e 1 g de (S)-(+)-1,3-butanodiol em 15 mL de tetra-hidrofurano seco. A mistura é agitada durante 48 horas à temperatura ambiente, seguidamente é diluída com 400 mL de éter metil *terc*-butílico e lavada respetivamente com 30 mL de HCl 1 N, 50 mL de água e 50 mL de solução aquosa saturada de cloreto

de sódio. A fase orgânica é seca (sulfato de sódio), filtrada e evaporada até à secura. O resíduo é purificado através de cromatografia em coluna *flash* (SiO₂ 60F) para providenciar o composto em epígrafe como um óleo incolor. R_f = 0,31 (EtOAc-heptano 1:5).

23 5-[4-(3-Metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-4-{4-[2-(2-metil-benziloxi)-etoxi]-fenil}-piperidin-3-ol

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) Éster 2-(2-metil-benziloxi)-etílico do ácido tolueno-4-sulfónico

O composto em epígrafe é obtido como um óleo amarelo claro de acordo com o método H partindo de 2,900 g de 2-(2-metil-benziloxi)-etanol. R_f = 0,32 (EtOAc-heptano 1:2); R_t = 4,99.

b) 2-(2-Metil-benziloxi)-etanol

É adicionado óxido de dibutilestanho (6,100 g) a uma solução de etilenoglicol (1,500 g) em tolueno (250 mL). A mistura reacional é aquecida ao refluxo durante 24 horas num aparelho Dean-Stark. A mistura reacional é arrefecida até 90°C e são adicionados brometo de tetrabutylamónio (1,550 g) e brometo de 2-metilbenzilo (6,62 mL). São

removidos por destilação ca. 50 mL de tolueno e a mistura reacional restante é seguidamente aquecida a refluxo durante 2 horas. A mistura reacional é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo purificado através de cromatografia em coluna *flash* (SiO₂ 60F) para originar o composto em epígrafe como um óleo amarelo claro. R_f = 0,25 (EtOAc-heptano 1:1); R = 3,20.

Exemplo 2

4-{4-[3-(2-Metoxibenziloxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidin-3-ol

Analogamente ao método B, é utilizado 1,000 g de 3-hidroxi-4-{4-[3-(2-metoxibenziloxi)-propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidino-1-carboxilato de benzilo para preparar o composto em epígrafe.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) 3-Hidroxi-4-{4-[3-(2-metoxibenziloxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao método J, são feitos reagir 3,100 g de 4-{4-[3-(2-metoxibenziloxi)propoxi]fenil}-5-[4-

(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo. O composto em epígrafe é obtido como uma resina amarela.

Rf = 0,25 (EtOAc-heptano 3:1); Rt = 5,50.

b) 4-{4-[3-(2-Metoxibenziloxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao método C, são feitos reagir 3,800 g de 4-{4-[3-(2-metoxibenziloxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo. O composto em epígrafe é obtido como um óleo amarelado. Rf = 0,33 (EtOAc-heptano 1:1).

c) 4-{4-[3-(2-Metoxibenziloxi)propoxi]feni}-5-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-tiisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao método D, são feitos reagir 3,150 g de 3-hidroxi-4-{4-[3-(2-metoxibenziloxi)-propoxi]fenil}-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo e 1,583 g de 6-clorometil-4-(3-metoxipropil)-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona (Exemplo 1k). O composto em epígrafe é obtido como um óleo amarelado. Rf = 0,33 (EtOAc- heptano 1:1); Rt = 7,64.

d) 3-Hidroxi-4-{4-[3-(2-metoxibenziloxi)propoxi]fenil}-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao método I, são feitos reagir 2,500 g de 3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-5-triisopropilsilaniloxi piperidino-1-carboxilato de benzilo (Exemplo 1 e) e 2,017 g de *p*-tolueno-4-sulfonato de 3-(2-metoxibenziloxi)propilo. O composto em epígrafe é obtido como um óleo amarelo. Rf = 0,43 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 7,42.

e) *p*-Tolueno-4-sulfonato de 3-(2-metoxibenziloxi)propilo

Analogamente ao método J, são feitos reagir 59,00 g de 3-(2-metoxibenziloxi)propan-1-ol [188879-03-0]. O composto em epígrafe é obtido como um sólido incolor. Rf = 0,21 (EtOAc-heptano 1:4); Rt = 5,05.

Exemplo 3

4-(4-Metoxifenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidin-3-ol

Analogamente ao método B, são utilizados 0,0352 g de 3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidino-1-carboxilato de benzilo para preparar o composto em epígrafe.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) 3-Hidroxi-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao método J, são feitos reagir 0,170 g de 4-(4-metoxifenil)-3-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo. O composto em epígrafe é obtido como um óleo esbranquiçado. Rf = 0,05 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 4,72.

b) 4-(4-Metoxifenil)-3-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao método K, são feitos reagir 0,200 g de 4-(4-metoxifenil)-3-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo a 60°C. O composto em epígrafe é obtido como um óleo incolor. Rf = 0,50 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,10.

c) 4-(4-metoxifenil)-3-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao Exemplo 1c, são feitos reagir 0,375 g de 3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-5-triisopropil silaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo e 0,210 g de 6-clorometil-4-(3-metoxipropil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. O composto em epígrafe é obtido como um óleo incolor. Rf = 0,46 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 7,02.

d) 3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo

Uma solução de 0,440 g de 3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo (Exemplo 1 e) em 6 mL de acetona é misturada com 0,088 mL de sulfato de dimetilo e 0,163 g de carbonato de potássio. A suspensão é agitada a 65°C durante 18 horas. Após arrefecimento, a mistura reacional é filtrada e concentrada por evaporação. O resíduo é misturado com 30 mL de água e extraído com 100 mL de éter metil *terc*-butílico. A fase orgânica é lavada com 30 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada por evaporação. O composto em epígrafe é obtido como um óleo incolor a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ F60). Rt = 6,47.

Exemplo 4

6-[5-Metoxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Analogamente ao método B, são utilizados 0,0672 g de 3-metoxi-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxil]piperidino-1-carboxilato de benzilo para preparar o composto em epígrafe.

O material de partida é preparado como se segue:

a) 3-Metoxi-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxil]piperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao método D, foi feito reagir 0,0758 g de 3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxil]piperidino-1-carboxilato de benzilo (Exemplo 3a). O composto em epígrafe é obtido como um óleo incolor. Rt = 5,29.

Exemplo 5

6-(5-Metoxi-4-{4-[3-(2-metoxibenziloxi)propoxi]fenil}piperidin-3-iloximetil)-4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Analogamente ao método B, são utilizados 0,145 g de 3-metoxi-4-{4-[3-(2-metoxibenziloxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxil]piperidino-1-carboxilato de benzilo para preparar o composto em epígrafe.

Os materiais de partida são preparados como segue:

a) 3-Metoxi-4-{4-[3-(2-metoxibenziloxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidino-1-carboxilato de benzilo

Uma solução de 0,276 g de 3-hidroxi-4-{4-[3-(2-metoxibenziloxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidino-1-carboxilato de benzilo (Exemplo 2a) e 0,070 mL de iodeto de metilo em 5,0 mL de *N,N*-dimetilformamida é misturada com agitação a -10°C com 0,019 g de dispersão de hidreto de sódio (60%). A mistura reacional é agitada a -10°C durante 1 hora e à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura é colocada numa solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio 1 M (50 mL) e extraída com éter metil *terc*-butílico (2 x 50 mL). As fases orgânicas são lavadas sucessivamente com água (1 x 50 mL) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 60 mL), secas sobre sulfato de sódio e concentradas por evaporação. O composto em epígrafe é obtido como um óleo incolor a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ 60F). R_f = 0,37 (EtOAc-heptano 2:1); R_t = 5,92.

Exemplo 6

4-{4-[3-(2-Clorofenoxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidin-3-ol

0,125 g de 4-{4-[3-(2-clorofenoxi)propoxi]fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato de benzilo são dissolvidas em 3,8 mL de dioxano. São adicionados 3,8 mL cada de metanol e solução aquosa de hidróxido de potássio a 40% e a mistura reacional é agitada num balão selado durante 14 horas. A mistura reacional é subsequentemente arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com 30 mL de água e extraída com acetato de etilo (3 x 60 mL). As fases orgânicas combinadas são lavadas com 50 mL de água, secas (sulfato de sódio), filtradas e concentradas por evaporação. O composto em epígrafe é obtido a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ 60F).

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) 4-{4-[3-(2-Clorofenoxi)propoxi]fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazi n-6-ilmetoxi]piperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao método J, são feitos reagir 0,386 g de 4-{4-[3-(2-clorofenoxi)propoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxi propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilanitoxipiperidino-1-carboxilato de benzilo. O composto em epígrafe é obtido como a óleo amarelado. R_f = 0,16 (EtOAc/heptano 1:1); R_t = 5,64.

b) 4-{4-[3-(2-Clorofenoxi)propoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao método K, são feitos reagir 0,525 g de 4-{4-[3-(2-clorofenoxi)propoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo a 60°C. O composto em epígrafe é obtido como um óleo alaranjado. Rf = 0,08 (EtOAc/heptano 1:3).

c) 4-{4-[3-(2-Clorofenoxi)propoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao Exemplo 1c, são feitos reagir 0,460 g de 4-{4-[3-(2-clorofenoxi)propoxi]fenil}-3-hidroxi-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo e 0,213 g de 6-clorometil-4-(3-metoxipropil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. O composto em epígrafe é obtido como um óleo alaranjado. Rf=0,10 (1:3 EtOAc-heptano); Rt=7,68.

d) 4-{4-[3-(2-Clorofenoxi)propoxi]fenil}-3-hidroxi-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao método I, são feitos reagir 0,400 g de 3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo (Exemplo 1e) e 0,241 g de 1-(3-bromopropoxi)-2-clorobenzeno [50912-59-9]. O com-

posto em epígrafe é obtido como um óleo alaranjado. Rf = 0,10 (EtOAc-heptano 1:3); Rt = 7,00.

Exemplo 7

6-(4-{4-[1-(3-Fluorofenil)pirrolidin-3-iloxi]fenil}-5-metoxipiperidin-3-iloximetil-4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Analogamente ao Exemplo 5, é utilizado 4-{4-[1-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-iloxi]fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidino-1-carboxilato de benzilo para preparar o composto em epígrafe.

Exemplo 10

4-{4-[3-(2-Fluorobenziloxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidin-3-ol

Analogamente ao método B, são usados 0,144 g de 4-{4-[3-(2-fluorobenziloxi)propoxi]fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato de benzilo para preparar o composto em epígrafe.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) 4-{4-[3-(2-Fluorobenziloxi)propoxi]fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxil]piperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao método J, são feitos reagir 0,522 g de 4-{4-[3-(2-fluorobenziloxi)propoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo. O composto em epígrafe é obtido como um óleo esbranquiçado. Rf = 0,15 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,51.

b) 4-{4-[3-(2-Fluorobenziloxi)propoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao método K, são feitos reagir 0,688 g de 4-{4-[3-(2-fluorobenziloxi)propoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo a 60°C. O composto em epígrafe é obtido como um óleo incolor. Rf = 0,49 (EtOAc/heptano 1:1).

c) 4-{4-[3-(2-Fluorobenziloxi)propoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao Exemplo 1c, são feitos reagir

0,548 g de 4-{4-[3-(2-fluorobenziloxi)propoxi]fenil}-3-hidroxi-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo e 0,236 g de 6-clorometil-4-(3-metoxipropil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. O composto em epígrafe é obtido como um óleo amarelado. Rt = 7,57.

d) 4-{4-[3-(2-Fluorobenziloxi)propoxi]fenil}-3-hidroxi-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao método I, 0,400 g de 3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo (Exemplo 1e) e 0,298 g de *p*-tolueno-4-sulfonato de 3-(2-fluorobenziloxi)propilo. O composto em epígrafe é obtido como um óleo amarelado. Rf = 0,54 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 6,89.

e) *p*-Tolueno-4-sulfonato de 3-(2-fluorobenziloxi)propilo

Analogamente ao método H, são feitos reagir 5,94 g de 3-(2-fluorobenziloxi)propan-1-ol. O composto em epígrafe é obtido como um sólido branco. Rf = 0,27 (EtOAc-heptano 1:4); Rt = 4,99.

f) 3-(2-Fluorobenziloxi)propan-1-ol

Uma solução de 10 g de 2-fluorobenzaldeído, 7,21 g de propanodiol e 0,20 g de *p*-tolunosulfonato de piridínio em 120 mL de hexano é agitada a 90°C num separador de água durante 17 horas e seguidamente concentrada. O resíduo é

dissolvido em 90 mL de tolueno e arrefecido a 0°C. São adicionados gota a gota lentamente 150 mL de hidreto de diisobutilalumínio (25% em tolueno) e a mistura reacional é agitada a 0°C durante 2 horas. Uma solução de 33 g de ácido cítrico mono-hidratado em 120 mL de água é adicionada gota a gota, seguida por 120 mL de HCl 2 N. A mistura é agitada a 0°C durante 1 hora adicional, colocada em 150 mL de água e extraída duas vezes com tolueno. As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução de hidrogenocarbonato de sódio 1 M e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas por evaporação. O composto em epígrafe é obtido como um óleo incolor a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ F60). R_f = 0,39 (EtOAc-heptano 2:1); R_t = 3,22.

Exemplo 11

4-{4-[3-(2,5-Difluorofenoxi)propoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxi
propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]pi-
peridin-3-ol

Analogamente ao método B, são utilizados 0,140 g de 4-{4-[3-(2,5-difluorofenoxi)propoxi]fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidino-1-carboxilato de benzilo para preparar o composto em epígrafe.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) 4-{4-[3-(2,5-Difluorofenoxi)propoxi]fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il metoxil]piperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao método J, são feitos reagir 0,421 g de 4-{4-[3-(2,5-difluorofenoxi)propoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo. O composto em epígrafe é obtido como um óleo esbranquiçado. Rf = 0,15 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,47.

b) 4-{4-[3-(2,5-Difluorofenoxi)propoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao método K, são feitos reagir 0,620-g de 4-{4-[3-(2,5-difluorofenoxi)propoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il metoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo a 60°C. O composto em epígrafe é obtido como um óleo incolor. Rf = 0,47 (EtOAc-heptano 1:1).

c) 4-{4-[3-(2,5-Difluorofenoxi)propoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao Exemplo 1c, são feitos reagir

0,453 g de 4-{4-[3-(2,5-difluorofenoxi)propoxi]fenil}-3-hidroxi-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo e 0,209 g de 6-clorometil-4-(3-metoxipropil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. O composto em epígrafe é obtido como um óleo amarelo. Rf = 0,47 (EtOAc-heptano 1:1). Rt = 7,26.

d) 4-{3-(2,5-Difluorofenoxi)propoxi]fenil}-3-hidroxi-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao método I, são feitos reagir 0,400 g de 3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo (Exemplo 1e) e 0,236 g de 2-(3-bromopropoxi)-1,4-difluorobenzeno. O composto em epígrafe é obtido como um óleo incolor. Rf = 0,09 (EtOAc-heptano 1:3). Rt = 6,74.

e) 2-(3-Bromopropoxi)-1,4-difluorobenzeno

A mistura de 9,78 g de 2,5-difluorofenol, 150,24 g de 1,3-dibromopropano e 15,585 g de carbonato de potássio em 160 mL de acetonitrilo é agitada ao refluxo durante 16 horas. A mistura reacional é arrefecida, diluída com 400 mL de água e extraída duas vezes com 400 mL de éter metil *terc*-butílico. As fases orgânicas combinadas são lavadas com 400 mL de NaOH 1 N e 300 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas por evaporação. O composto em epígrafe é obtido como um óleo incolor a partir do resíduo

através de cromatografia *flash* (SiO₂ 60F). R_f = 0,66 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 4,89.

Exemplo 13

4-{4-[2-(3-Fluorobenziloxi)etoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxi
propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]
piperidin-3-ol

Analogamente ao método B, 0,200 g de 4-{4-[2-(3-fluorobenziloxi)etoxi]fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxi propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi] piperidino-1-carboxilato de benzilo é utilizado para preparar o composto em epígrafe.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) 4-{4-[2-(3-Fluorobenziloxi)etoxi]fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao método J, são feitos reagir 0,410 g de 4-{4-[2-(3-fluorobenziloxi)etoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi] triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo. O composto em epígrafe é obtido como uma resina amarelada. R_f = 0,13 (EtOAc-heptano 2:1); R_t = 5,31.

b) 4-{4-[2-(3-Fluorobenziloxi)etoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxi propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]tri-isopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao método K, são feitos reagir 0,590 g de 4-{4-[2-(3-fluorobenziloxi)etoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxi propil)-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de butilo. O composto em epígrafe é obtido como a óleo amarelado. Rf = 0,40 (EtOAc-heptano 1:1).

c) 4-{4-[2-(3-Fluorobenziloxi)etoxi]fenil}-3-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il metoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao método D, 0,575 g de 4-{4-[2-(3-fluorobenziloxi)etoxi]fenil}-3-hidroxi-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo e 0,300 g de 6-clorometil-4-(3-metoxipropil)-4H-benz[1,4]oxazin-3-ona (Exemplo 1k). O composto em epígrafe é obtido como um óleo amarelo brilhante. Rf = 0,29 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 7,18.

d) 4-{4-[2-(3-Fluorobenziloxi)etoxi]fenil}-3-hidroxi-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo

Analogamente ao método 1, são feitos reagir 0,500 g de 3-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxilato de benzilo (Exemplo 1e) e 2,017 g

de *p*-tolueno-4-sulfonato de 2-(3-fluorobenziloxi)etilo. O composto em epígrafe é obtido como um óleo amarelo. $R_f = 0,43$ (EtOAc-heptano 1:1); $R_t = 7,42$.

e) *p*-Tolueno-4-sulfonato de 2-(3-fluorobenziloxi)etilo

Analogamente ao método J, são feitos reagir 3,010 g de 2-(3-fluorobenziloxi)etanol. O composto em epígrafe é obtido como a óleo amarelado. $R_f = 0,32$ (EtOAc-heptano 1:2); $R_t = 4,82$.

f) 2-(3-Fluorobenziloxi)etanol

Uma solução de 1,47 mL de etilenoglicol em 360 mL de tolueno é misturada com 6,650 g de óxido de dibutilestanho e a solução reacional é subsequentemente aquecida ao refluxo num separador de água durante 20 horas. A solução reacional é arrefecida suavemente e misturada com 3,380 g de brometo de tetrabutílamônio e 10,00 g de brometo de 3-fluorobenzilo. São removidos por destilação 50 mL de tolueno e a mistura reacional é subsequentemente aquecida a refluxo durante 2 horas. A mistura reacional é concentrada por evaporação e o composto em epígrafe é obtido como a líquido amarelado a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ 60F). $R_f = 0,23$ (EtOAc-heptano 1:1); $R_t = 3,04$.

De acordo com o processo descrito no Exemplo 13, são preparados os compostos seguintes de uma forma análoga:

Exemplos

14 4-{4-[2-(2,5-Difluorobenziloxi)etoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi] piperidin-3-ol

15 4-{4-[2-(2-Fluorobenziloxi)etoxi]fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi] piperidin-3-ol

24 4-{4-[3-(Adamantan-1-iloxi)-propoxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3-ol

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) Éster 3-(adamantan-1-iloxi)-propílico do ácido tolueno-4-sulfônico

A solução de 0,941 g de 3-(adamantan-1-iloxi)-propan-1-ol em 12 mL de diclorometano é misturada com 0,99 mL de trietilamina, 0,061 g de 4-dimetilaminopiridina, 1,07 g de cloreto de *p*-toluenossulfonilo e seguidamente agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional é subsequentemente colocada em 50 mL de água e extraída duas vezes com 50 mL de diclorometano. As fases orgânicas combinadas são lavadas com 50 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas por evaporação. O composto em

epígrafe é obtido como um óleo incolor a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ 60F). R_f = 0,33 (EtOAc-heptano 1:3); R_t = 5,91.

b) 3-(Adamantan-1-iloxi)-propan-1-ol

A solução agitada de 1,25 g de 1-alliloxi-adamantano em 85 mL de tetra-hidrofurano é tratada com 1,62 mL de complexo de borano-metilsulfureto a 0°C. A solução reacional é aquecida ao refluxo durante 1,5 horas, subsequentemente arrefecida até 5°C e misturada com 1,61 mL de NaOH 2 M e 0,33 mL de peróxido de hidrogénio (30%). A mistura é aquecida ao refluxo e agitada durante 1,5 horas adicionais, subsequentemente arrefecida até à temperatura ambiente e misturada com 85 mL de solução de carbonato de potássio 1 M. A mistura é extraída com éter metil *terc*-butílico (2 x 80 mL) e as fases orgânicas combinadas são lavadas com 40 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas por evaporação. O composto em epígrafe é obtido como um óleo incolor a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ 60F). R_f = 0,38 (EtOAc-heptano 1:1).

c) 1-Aliloxi adamantano

Uma mistura de 0,434 g de hidreto de sódio e 75 mL de tetra-hidrofurano anidro é misturada com 1,0 g de 1-adamantol e 0,936 mL de brometo de alilo. A mistura reacional é aquecida ao refluxo e agitada durante 18 horas

adicionais. A mistura reacional é arrefecida até à temperatura ambiente, colocada em 150 mL de água e extraída com éter metil *terc*-butílico (2 x 150 mL). As fases orgânicas combinadas são lavadas com 100 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas por evaporação. O composto em epígrafe é obtido como um óleo amarelo a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ 60F). R_f = 0,79 (EtOAc - heptano 1:2).

25 5-[4-(3-Metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-4-{4-[3-(1-metil-ciclo-hexiloxi)-propoxi]-fenil] -piperidin-3-ol

Exemplo 18

6-[5-(2-Metoxietoxi)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-iloxi metil]-4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Analogamente ao método B, são utilizados 0,027 g de 3-(2-metoxietoxi)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi propil)-3,4di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidino-1-carboxilato de benzilo para preparar o composto em epígrafe.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) 3-(2-Metoxietoxi)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]piperidino-1-carboxilato de benzilo

Uma solução de 0,156 g de 3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxilato de benzilo (Exemplo 3a) em 4 mL de tetra-hidrofurano anidro é misturada com 0,028 g de hidreto de sódio (dispersão a 60% em parafina). A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos e aquecida subsequentemente até ao refluxo. É adicionada gota a gota uma solução de 0,083 g de *p*-toluenossulfonato de 2-metoxietilo em 2 mL de tetra-hidrofurano durante 5 minutos e a mistura reaccional é subsequentemente aquecida ao refluxo durante 16 horas. A mistura reacional é arrefecida, misturada com 10 mL de água e extraída com éter metil *terc*-butílico (2 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas são lavadas com 20 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas por evaporação. O composto em epígrafe é obtido como um óleo incolor a partir do resíduo através de cromatografia *flash* (SiO₂ 60F). R_f = 0,30 (EtOAc-heptano 2:1); R_t = 5,21.

Exemplo 19

6-[5-Ciclo-hexiloxi-4(4-metoxi-fenil)-piperidin-3-iloxi metil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazina

O composto em epígrafe é preparado de acordo com o método C partindo de 0,039 g de éster benzílico do ácido 3-(ciclo-hex-2-eniloxi)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico.

O material de partida é preparado como se segue:

a) Éster benzílico do ácido 3-(ciclo-hex-2-eniloxi)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico

De acordo com o método D, são feitos reagir 0,105 g de éster benzílico do ácido 3-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico (exemplo 3a) com 0,065 g de 3-bromociclo-hexeno. O composto em epígrafe é obtido como um óleo incolor. Rf = 0,45 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 5,85.

Exemplo 21

6-[5-Ciclopentiloxi-4(4-metoxi-fenil)-piperidin-3-iloxi-metil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazina

O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o método C partindo de 0,035 g de éster benzílico do

ácido 3-(ciclopent-2-eniloxi)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico.

O material de partida é preparado como se segue:

a) Éster benzílico do ácido 3-(ciclopent-2-eniloxi)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico

Uma solução de 0,105 g de éster benzílico do ácido 3-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico (exemplo 3a) e 0,061 g do éster ciclopent-2-enílico do ácido 2,2,2-tricloro-acetimidico (CAS 748780-85-0) em 6 mL de diclorometano é arrefecida até -60°C sob árgon. É adicionado gota a gota trifluoroetileterato de boro (0,023 mL) e a mistura reacional é agitada a -60°C até -40°C durante 2 horas. A mistura reacional é extinta com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e é extraída com diclorometano (2 x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (sulfato de sódio) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado através de cromatografia em coluna *flash* (SiO₂ 60F) para providenciar o composto em epígrafe como um óleo incolor. R_f = 0,50 (EtOAc-heptano 2:1); R_t = 5,69.

Exemplo 22

4-{4-[2-(2,5-Difluoro-fenoxi)-etoximetil]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-piperidin-3-ol

O composto em epígrafe é preparado de acordo com método B partindo de 0,08 g de éster benzílico do ácido 4-{4-[2-(2,5-difluoro-fenoxi)-etoximetil]-fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) Éster benzílico do ácido 4-{2-[2,5-difluoro-fenoxi)-etoximetil]-fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico

De acordo com o método J, são feitos reagir 0,241 g de éster benzílico do ácido 4-{4-[2-(2,5-difluoro-fenoxi)-etoximetil]-fenil}-3-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilanoloxipiperidino-1-carboxílico para originar o composto em epígrafe como um óleo incolor. Rf = 0,38 (EtOAc-heptano 2:1). Rt = 5,26.

b) Éster benzílico do ácido 4{4-[2-(2,5-difluoro-fenoxi)-etoximetil]-fenil}-3-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxi-piperidino-1-carboxílico

De acordo com o método D, são feitos reagir 0,458 g de éster benzílico do ácido 4-(4-clorometil-fenil)-3-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-5-triisopropilsilaniloxi-piperidino-1-carboxílico com 0,159 g de 2-(2,5-difluoro-fenoxi)-etanol. O composto em epígrafe é obtido como um óleo incolor. Rf = 0,45 (EtOAc-heptano 1:2).

c) Éster benzílico do ácido 4-(4-clorometil-fenil)-3-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxi-piperidino-1-carboxílico

São adicionados gota a gota 2,82 g de clorenamina a uma solução de 1 g de éster benzílico do ácido 4-(4-hidroximetil-fenil)-3-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxi-piperidino-1-carboxílico em 20 mL de cloreto de metileno seco arrefecido até 0°C. A mistura reacional é agitada durante 5 minutos a 0°C e durante 18 horas à temperatura ambiente. É seguidamente colocada em 100 mL de água e 100 mL de éter metil-*terc*-butílico. A mistura é agitada vigorosamente durante 1 hora à temperatura ambiente. A fase orgânica é separada, lavada com 75 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio e evaporada

sob pressão reduzida. O resíduo é purificado através de cromatografia em coluna *flash* (SiO₂ 60F) para providenciar o composto em epígrafe como um óleo amarelo. R_f = 0,40 (EtOAc-heptano 1:1,5).

d) Éster benzílico do ácido 4-(4-hidroximetil-fenil)-3-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-5-triisopropilsilaniloxi-piperidino-1-carboxílico

De acordo com o método C, são feitos reagir 6,25 g de éster benzílico do ácido 4-(4-metoxicarbonil-fenil)-3-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxi-piperidino-1-carboxílico com 300 mL de BBN-H (4 N em tetra-hidrofurano) ao refluxo durante 48 horas e seguidamente com 5,04 mL de etanolamina. O composto em epígrafe é obtido como um óleo alaranjado. R_f = 0,16 (EtOAc-heptano 1:2).

e) Éster benzílico do ácido 4-(4-metoxicarbonil-fenil)-3-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxi-piperidino-1-carboxílico

De acordo com o método D, são feitos reagir 7,97 g de éster benzílico do ácido 3-hidroxi-4-(4-metoxicarbonil-fenil)-5-triisopropilsilaniloxi-piperidino-1-carboxílico com 4,486 g de 6-clorometil-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. O composto em epígrafe é obtido como um óleo alaranjado. R_f = 0,25 (EtOAc-heptano 1:2); R_t = 6,81.

f) Éster benzílico do ácido 3-hidroxi-4-(4-metoxycarbonil-fenil)-5-triisopropilsilanoxi-piperidino-1-carboxílico

Um autoclave sob árgon contendo 80 mL de *N,N*-dimetilformamida e 60 mL de metanol é carregado com 0,402 g de 1,3-bis(difenilfosfino)propano e 0,217 g de acetato de paládio (II). A mistura é agitada durante 20 minutos à temperatura ambiente e seguidamente são adicionados 11,95 g de éster benzílico do ácido 3-hidroxi-4-(4-trifluorometano sulfoniloxi-fenil)-5-triisopropilsilanoxi-piperidino-1-carboxílico e 5,469 g de trietilamina. A mistura é agitada durante 3 horas sob uma atmosfera de 5 bares de monóxido de carbono a 70°C e seguidamente arrefecida até à temperatura ambiente. É adicionada uma solução de 0,109 acetato de paládio(II) e 0,201 g de 1,3-bis(difenilfosfino)propano em 40 mL de *N,N*-dimetilformamida e 30 mL de metanol e a mistura é agitada durante 3 horas sob uma atmosfera de 5 bares de monóxido de carbono. A mistura reacional é arrefecida até à temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida por destilação de metanol, colocada em 200 mL de água e extraída com 2 x 250 mL de éter metil *terc*-butílico. As fases orgânicas combinadas são lavadas com 50 ml solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e evaporadas. O resíduo é purificado através de cromatografia em coluna *flash* (SiO₂ 60F) para providenciar o composto em epígrafe como um óleo incolor. R_f = 0,31 (EtOAc-heptano 2:3). R_t = 6,36.

g) Éster benzílico do ácido 3-hidroxi-4-(4-trifluorometanossulfoniloxy-fenil)-5-triisopropilsilaniloxy-piperidino-1-carboxílico

São adicionados trietilamina (3,05 mL) e 7,66 g de *N*-fenil-bis(trifluorometanossulfonilimida) a uma solução de 10 g de éster benzílico do ácido 3-hidroxi-4-(4-hidroxi-fenil)-5-triisopropilsilaniloxy-piperidin-1-carbônico (exemplo 1 e) em 80 mL de diclorometano seco. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 4 horas e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado através de cromatografia em coluna *flash* (SiO₂ 60F) para providenciar o composto em epígrafe como um óleo amarelo. R_f = 0,17 (EtOAc-heptano 1:3). R_t = 6,60.

h) 2-(2,5-Difluoro-fenoxi)-etanol

De acordo com o método J, são feitos reagir 1,31 g de [2-(2,5-difluoro-fenoxi)-etoxi]-triisopropil-silano para originar o composto em epígrafe como um óleo amarelado. R_f = 0,23 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 3,18.

i) 12-(2,5-Difluoro-fenoxi)-etoxi]-triisopropil-silano

Uma mistura de 0,800 g de 2,5-difluorofenol, 1,65 g de carbonato de potássio e 1,98 g de 1-iodo-2-(triisopropilsililoxy)etano (CAS 93550-77-7) em 10 mL de acetona é agitada a 80°C durante 30 horas. A mistura é colocada em 75 mL de solução saturada de hidrogenocarbonato

de sódio e extraída com 2 x 75 mL de éter metil *terc*-butílico. As fases orgânicas combinadas são lavadas com 75 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e evaporadas. O resíduo é purificado através de cromatografia em coluna *flash* (SiO₂ 60F) para providenciar o composto em epígrafe como um óleo amarelado. R_f = 0,75 (EtOAc-heptano 1:10). R_t = 6,67.

De acordo com o processo descrito no Exemplo 22, os compostos seguintes são preparados de uma forma análoga:

Exemplo

26 4-{4-[2(S)-(2,5-Difluoro-fenoxi)-propoximetil]-fenil}-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-piperidin-3-ol

Uma mistura de 0,069 g de éster benzílico do ácido 4-{4-[2(S)-(2,5-difluoro-fenoxi)-propoximetil]-fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico, solução aquosa de hidróxido de potássio a 40% (2 mL), metanol (2 mL) e dioxano (3 mL) é aquecida até 100°C durante 14 horas num tubo selado. A mistura reaccional é arrefecida até à temperatura ambiente, colocada numa solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (20 mL) e lavada com éter metil *terc*-butílico (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas são lavadas com água (15 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (10 mL), secas sobre sulfato de sódio e

evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado através de cromatografia em coluna *flash* (SiO₂ 60F) para providenciar o composto em epígrafe.

Os materiais de partida são preparados da seguinte forma:

a) (S)-2-(2,5-Difluoro-fenoxi)-propan-1-ol

De acordo com o método K, são feitos reagir 1,33 g de éster etílico do ácido (S)-2-(2,5-difluoro-fenoxi)propiónico a 60°C durante 5 horas para originar o composto em epígrafe como um óleo incolor. R_f = 0,21 (EtOAc-heptano 1:3); R_t = 3,51.

b) Éster etílico do ácido (S)-2-(2,5-difluoro-fenoxi)-propiónico

De acordo com o método 1, são feitos reagir 2,00 g de L-(-)-metanossulfonilactato de etilo e 1,256 g de 2,5-difluorofenol à temperatura ambiente durante 48 horas para originar o composto em epígrafe como um óleo incolor. R_f = 0,39 (EtOAc-heptano 1:5); R_t = 4,53.

35 4-{4-[2-(2,5-Dicloro-fenoxi)i-etoximetil]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxil]-piperidin-3-ol

Exemplo 27

4-{4-[2-(2-Cloro-benziloxi)-etoxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3-ol

Uma mistura de 0,125 g de éster benzílico do ácido 4-{4-[2-(2-cloro-benziloxi)-etoxi]fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-piperidino-1-carboxílico, solução aquosa de hidróxido de potássio a 40% (8 mL) e metanol (8 mL) é aquecida até 105°C durante 6 horas num tubo selado. A mistura reaccional é arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com água (40 mL) e acetato de etilo (40 mL). As fracções são separadas e a fração aquosa é extraída uma vez com acetato de etilo. Os orgânicos combinados são secos sobre sulfato de sódio e concentrados. O resíduo é purificado através de cromatografia em coluna *flash* (SiO₂ 60F) para providenciar o composto em epígrafe.

Os materiais de partida são preparados de forma análoga ao exemplo 1 partindo de 2-(2-clorobenziloxi)-etanol (CAS 1199-30-0).

Exemplo 28

Éster 4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-piperidin-3-ilico do ácido dimetil-carbâmico

O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o método C partindo de 0,029 g de éster benzílico do ácido 3-dimetilcarbamoiloxi-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico.

O material de partida é preparado como se segue:

a) Éster benzílico do ácido 3-dimetilcarbamoiloxi-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico

É adicionado hidreto de sódio (0,007 g) a uma solução de 0,105 g de éster benzílico do ácido 3-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico (exemplo 3a) em 2 mL de tetra-hidrofurano. A mistura é agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente. É adicionado cloreto de *N,N*-dimetilcarbamoilo (0,029 mL) e a mistura é aquecida ao refluxo durante 2 horas. São adicionados adicionalmente hidreto de sódio (0,007 g) e cloreto de *N,N*-dimetilcarbamoilo (0,010 mL) e a mistura aquecida ao refluxo durante mais uma hora. A mistura reacional é extinta com água e é extraída com éter metil-terc-butílico (2x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (sulfato de sódio) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado através de cromatografia

em coluna *flash* (SiO₂ 60F) para providenciar o composto em epígrafe como um óleo incolor. R_f = 0,38 (EtOAc-heptano 3:1); R_t = 5,26.

Exemplo 29

4-{4-[1-(3-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3(R)-iloxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3-ol

O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o método C partindo de 0,022 g de éster benzílico do ácido 4-{4-[1-(3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-3(R)-hidroxi-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico.

O material de partida é preparado como se segue:

a) Éster benzílico do ácido 4-{4-[1-(3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-3(R)-hidroxi-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico

É adicionada gota a gota uma solução de 0,025 mL de diisopropilazodicarboxilato em 1 mL de tetra-hidrofurano a uma solução de 0,045 g de éster benzílico do ácido 4-{4-[1-(3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico (exemplo 1a), 0,015 g de

ácido benzoico e 0,032 g de trifenilfosfina em 1 ml de tetra-hidrofurano. A solução reacional é agitada durante 3 horas à temperatura ambiente e é seguidamente concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado através de uma rolha curta de SiO₂. O material bruto é seguidamente dissolvido em 2,5 mL de metanol/tetra-hidrofurano 4:1. É adicionado carbonato de potássio (0,034 g) à solução e a mistura é agitada durante 16 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional é extinta com água e extraída com éter metil *terc*-butílico (2 x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (sulfato de sódio) e concentradas sob pressão reduzida. O composto em epígrafe é obtido como um vidro incolor e pode ser utilizado sem purificação adicional. R_f = 0,51 (EtOAc-heptano 2:1); R_t = 5,59.

Exemplo 30

Éster 4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3-ilico do ácido acético

O composto em epígrafe é preparado de acordo com o método C partindo de 0,038 g de éster benzílico do ácido 3-acetoxi-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico.

O material de partida é preparado como se segue:

a) Éster benzílico do ácido 3-acetoxi-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico

É adicionado anidrido acético (0,018 mL) a uma solução de 0,051 g de éster benzílico do ácido 3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico (exemplo 3a), 0,002 g de *N,N*-dimetilaminopiridina e 0,036 mL de trietilamina em 2 mL de diclorometano. A mistura é agitada durante 24 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional é extinta com água e extraída com éter metil *terc*-butílico (2 x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (sulfato de sódio) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado através de cromatografia em coluna *flash* (SiO₂ 60F) para providenciar o composto em epígrafe como um óleo incolor. R_f = 0,22 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 5,31.

Exemplo 31

4-{4-[1-(3-Fluoro-fenil)pirrolidino-iloxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3(R)-ilamina

O composto em epígrafe é preparado de acordo com o método C partindo de 0,106 g de éster benzílico do ácido

3(R)-azido-4-{4-[1-(3-fluorofenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) Éster benzílico do ácido 3(R)-azido-4-{4-[1-(3-fluorofenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico

A mistura de 0,174 g de éster benzílico do ácido 4-{4-[1-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-3-metanossulfoniloxi-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico e 0,141 g de azida de sódio 4 mL de dimetilformamida é aquecida até 100°C durante 24 horas. A mistura reacional é colocada em água e extraída com éter metil *terc*-butílico (2 x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (sulfato de sódio) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado através de cromatografia em coluna *flash* (SiO₂ 60F) para providenciar o composto em epígrafe como uma cera incolor. R_f = 0,39 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 5,98.

b) Éster benzílico do ácido 4-{4-[1-(3-fluorofenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-3-metanossulfoniloxi-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico

É adicionado cloreto de metanossulfonilo (0,040 mL) a uma solução de 0,261 g de éster benzílico do ácido 4-{4-[1-(3-fluorofenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico (exemplo 1a), 0,090 mL de trietilamina e 0,005 g de *N,N*-dimetilaminopiridina em 1 mL de diclorometano. A mistura reacional é agitada durante 1 hora à temperatura ambiente e é seguidamente colocada numa solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e é extraída com éter metil *terc*-butílico (2 x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (sulfato de sódio) e concentradas sob pressão reduzida. O composto em epígrafe é obtido como uma espuma bege e pode se utilizada durante o passo seguinte sem purificação. Rt = 5,76.

Exemplo 32

Éster 4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-piperidin-3-ílico do ácido 2,2-dimetil-propiónico

O composto em epígrafe é preparado de acordo com o método C partindo de 0,042 g de éster benzílico do ácido 3-(2,2-dimetil-propioniloxi)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico.

O material de partida é preparado como se segue:

a) Éster benzílico do ácido 3-(2,2-dimetil-propioniloxi)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico

É adicionado cloreto de pivaloílo (0,020 mL) a uma solução de 0,052 g de éster benzílico do ácido 3-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico (exemplo 3a) e 0,003 g de *N,N*-dimetilaminopiridina em 2 mL de piridina. A mistura é agitada durante 4 horas ao refluxo e seguidamente extinta com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e é extraída com éter metil *terc*-butílico (2 x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (sulfato de sódio) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado através de cromatografia em coluna *flash* (SiO₂ 60F) para providenciar o composto em epígrafe como um óleo incolor. R_f = 0,31 (EtOAc-Heptano 1:1); R_t = 5,89.

De acordo com o processo descrito no Exemplo 32, o composto seguinte é preparado de uma forma análoga:

Exemplo

33 Éster 4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3-ílico do ácido isobutírico

Exemplo 34

4{4-[3-(2,5-Difluoro-fenil)-propoximetil]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3-ol

O composto em epígrafe é preparado de acordo com o exemplo 26 partindo de 0,160 g de éster benzílico do ácido 4-{4-[3-(2,5-difluoro-fenil)-propoximetil]-fenil}-3-hidroxi-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico.

Os materiais de partida são preparados de forma análoga ao exemplo 22 partindo de 3-(2,5-difluorofenil)-propan-1-ol.

O material de partida é preparado como se segue:

a) 3-(2,5-Difluoro-fenil)-propan-1-ol

De acordo com o método K, são feitos reagir 2,10 g de ácido 3-(2,5-difluorofenil)propiónico (CAS: 130408-15-0) para originar o composto em epígrafe como um óleo incolor. Rf = 0,21 (EtOAc-heptano 1:3); Rt = 3,54.

Exemplo 36

6-[4-(4-Metoxi-fenil)-5-fenoxi-piperidin-3-xloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazina

O composto em epígrafe é preparado de acordo com o método C partindo de 0,023 g de éster benzílico do ácido 3-(4-clorofenoxi)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico.

O material de partida é preparado como se segue:

a) Éster benzílico do ácido 3-(4-cloro-fenoxi)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico

É adicionado hidreto de sódio (0,012 g) a uma solução arrefecida (0°C) de 0,050 g de éster benzílico do ácido 3-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico (exemplo 3a) em 2 mL de *N,N*-dimetilformamida. A mistura é agitada durante 15 minutos a 0°C e é adicionado 1-cloro-4-fluorobenzeno (0,013 mL). A mistura é aquecida até 70°C durante 2 h. A reação é extinta com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e é extraída com éter metil *terc*-butílico (2 x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (sulfato de sódio) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em acetato de etilo (10 mL). É adicionada solução aquosa saturada de carbonato de sódio (10 mL) e a mistura arrefecida até 0°C. É adicionado cloroformato de benzilo (0,015 mL) e a mistura reacional é

seguidamente agitada vigorosamente durante 30 minutos. As frações são separadas e a fração aquosa é extraída com acetato de etilo (1 x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas. O resíduo é purificado através de cromatografia em coluna *flash* (SiO₂ 60F) para providenciar o composto em epígrafe como uma cera incolor. R_f = 0,12 (EtOAc-heptano 1:2); R_t = 5,94.

Exemplo 37

4-{4-[1-(3-Fluoro-fenil)pirrolidino-iloxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3(S)-ilamina

O composto em epígrafe é preparado de modo análogo ao exemplo 31 partindo de éster benzílico do ácido 4-{4-[1-(3-fluorfenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-3(R)-hidroxi-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico (exemplo 29a).

Exemplo 38

{4-{4-[1-(3-Fluorofenil)-pirrolidin-iloxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3-ilmetil-amina

O composto em epígrafe é preparado de acordo com o método C partindo de 0,046 g de éster benzílico do ácido

3-(benziloxycarbonil-metil-amino)-4-{4-[1-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) Éster benzílico do ácido 3-(benziloxycarbonil-metil-amino)-4-{4-[1-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico

É adicionado hidreto de sódio (0,011 g) a uma solução arrefecida (0°C) de 0,087 g de éster benzílico do ácido 3-benziloxycarbonilamino-4-{4-[1-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico em 2 mL de *N,N*-dimetilformamida. A mistura é agitada durante 15 minutos a 0°C e seguidamente é adicionado iodeto de metilo (0,023 mL). A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A reação é extinta com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e é extraída com éter metil-*terc*-butílico (2 x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (sulfato de sódio) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado através de cromatografia em coluna *flash* (SiO₂ 60F) para providenciar o composto em epígrafe como uma cera incolor. R_f = 0,15 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 6,09.

b) Éster benzílico do ácido 3-benziloxicarbonilamino-4-{4-[1-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico

É adicionada uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio (3 mL) a uma solução de 0,090 g de 4-{4-[1-(3-fluoro-fenil)pirrolidin-iloxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3(S)-ilamina (exemplo 37) em acetato de etilo (3 mL) e a mistura arrefecida até 0°C. É adicionado cloroformato de benzilo (0,056 mL) e a mistura reacional é seguidamente agitada vigorosamente durante 30 min. As frações são separadas e a fração aquosa é extraída com o acetato de etilo (1 x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas. O resíduo é purificado através de cromatografia em coluna *flash* (SiO₂ 60F) para providenciar o composto em epígrafe como uma cera incolor R_f = 0,23 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 5,88.

Exemplo 39

(2-{4-{4-[1-(3-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-piperidin-3-iloxi}-etil)-metil-amina

Uma suspensão de 0,500 g de N-{2-[4-{4-[1-(3-

fuoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloxi]-etil}-4,N-dimetil-benzenossulfonamida e 0,341 g de di-hidrogenofosfato mono-hidratado de sódio em 14 mL de metanol/tetra-hidrofurano 6:1 é tratada em várias porções com 3,200 g de Na/Hg durante um período de 2 horas. Após a última porção ser adicionada a mistura reacional é agitada durante 16 horas à temperatura ambiente. A mistura é filtrada sobre Hyflo e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é absorvido numa mistura 2:1 de diclorometano/solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. As frações são separadas e a fração orgânica é lavada com água, seca sobre sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é purificado através de cromatografia em coluna *flash* (SiO₂ 60F).

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) N-{2-[4-{4-[1-(3-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloxi]-etil}-4,N-dimetil-benzenossulfonamida

É adicionado hidreto de sódio (0,306 g) a uma solução de 1,430 g 4-{4-[1-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il-metoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-ol em 10 mL de tetra-hidrofurano seco. A mistura é

aquecida até 50°C e é adicionada uma solução de 4,770 g de éster 2-[metil-(tolueno-4-sulfonil)-amino]-etílico do ácido tolueno-4-sulfônico (CAS 3559-06-6) em 10 mL de tetra-hidrofurano. A solução reacional é agitada a 50°C durante 20 horas. A solução é arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com éter metil *terc*-butilico e lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (sulfato de sódio) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado através de cromatografia em coluna *flash* (SiO₂ 60F) para providenciar o composto em epígrafe como uma espuma incolor. R_f = 0,47 (EtOAc-Heptano 2:1); R_t = 5,95.

b) 4-{4-[1-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il metoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-ol

É adicionada uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio (25 mL) a uma solução de 1,280 g de 4-{4-(1-(3-fluorofenil)-pirrolidin-3-iloxi)-fenil}-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3-ol (exemplo 1) em acetato de etilo (25 mL) e a mistura arrefecida até 0°C. É adicionado cloreto de 4-toluenossulfonilo (0,460 g) e a mistura reacional é seguidamente gaitada vigorosamente durante 1 hora. As frações são separadas e a fração aquosa é extraída com acetato de etilo (1 x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas. O resíduo é

purificado através de cromatografia em coluna *flash* (SiO₂ 60F) para providenciar o composto em epígrafe como uma espuma incolor. Rf = 0,16 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5,40.

Exemplo 40

4-(4-Isobutil-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-3-ol

A uma solução agitada de 102,5 mg de éster benzílico do ácido 3-hidroxi-4-{4-[1-(2-metoxi-acetoxi)-2-metil-propil]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidino-1-carboxílico (mistura diastereoisomérica) em 4 mL de etanol são adicionados 10 mL de etanolamina e Pd/C (10%, Engelhard). A mistura é hidrogenada durante 14 horas a 0°C. Seguidamente a mistura reacional é filtrada através de uma camada de celite e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado através de cromatografia em coluna *flash* (SiO₂ 60F) para providenciar o composto em epígrafe como um óleo incolor. Rf = 0,22 (diclorometano-metanol-amônia 200:20:1); Rt = 4,28.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) Éster benzílico do ácido 3-hidroxi-4-{4-[1-(2-metoxi-acetoxi)-2-metil-propil]-fenil}-5[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxil]piperidino-1-carboxílico (mistura diastereoisomérica)

A uma solução agitada de 182,3 mg de éster benzílico do ácido 4-{4-[1-(2-metoxi-acetoxi)-2-metil-propil]-fenil}-3-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxipiperidino-1-carboxílico (mistura diastereoisomérica) em 1,5 mL de tetra-hidrofurano são adicionados 0,58 mL de fluoreto de tetrabutilamônio (1 M em tetra-hidrofurano). A mistura reacional é agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional é extinta com água e extraída com acetato de etilo (2 x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (sulfato de sódio) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado através de cromatografia em coluna *flash* (SiO₂ 60F) para providenciar o composto em epígrafe como uma espuma branca. R_f = 0,18 (EtOAc -heptano 2:1); R_t = 5,11.

b) Éster benzílico do ácido 4-{4-[1-(2-metoxi-acetoxi)-2-metil-propil]-fenil}-3-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxi-piperidino-1-carboxílico (mistura diastereoisomérica)

A uma solução agitada de 194 mg de éster benzílico do ácido 4-[4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-3-[4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxi-piperidino-1-carboxílico (mistura diastereoisomérica) em 3,5 mL de tolueno são adicionados a 0°C 53 mL de piridina, 3,1 mg de 4-

dimetilaminopiridina e 56 mL de cloreto de metoxiacetilo. A solução é deixada aquecer até à temperatura ambiente e é agitada durante 2h. A mistura reacional é extinta com água e extraída com acetato de etilo (2 x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (sulfato de sódio) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado através de cromatografia em coluna *flash* (SiO₂ 60F) para providenciar o composto em epígrafe como um óleo amarelo claro. R_f = 0,26 (EtOAc-heptano 2:3).

c) Éster benzílico do ácido 4-[4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-3-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxi-piperidino-1-carboxílico (mistura diastereoisomérica)

A uma solução agitada de 320 mg de éster benzílico do ácido 4-(4-formil-fenil)-3-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxi-piperidino-1-carboxílico em 5 mL de tetra-hidrofurano são adicionados a 0°C 0,49 mL de brometo de isopropilmagnésio (1 M em tetra-hidrofurano). Após agitação durante 1 hora, a mistura reacional é deixada aquecer até à temperatura ambiente. A mistura reacional é extinta com HCl 1 M e extraída com acetato de etilo (2 x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (sulfato de sódio) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado através de cromatografia em coluna *flash* (SiO₂

60F) para providenciar o composto em epígrafe como um óleo amarelo. Rf = 0,27 (EtOAc-heptano 1:2).

d) Éster benzílico do ácido 4-(4-formil-fenil)-3-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxi-piperidino-1-carboxílico

A uma solução agitada de 230 mg de ácido o-iodoxi benzóico (IBX) em 3 mL de dimetilsulfóxido é adicionada uma solução de 500 mg de éster benzílico do ácido 4-(4-hidroximetil-fenil)-3-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-5-triisopropilsilaniloxi-piperidino-1-carboxílico (exemplo 22) em 3 mL de dimetilsulfóxido à temperatura ambiente. A mistura reacional é agitada durante 30 minutos e seguidamente é adicionado NaOH 0,5 N. A mistura resultante é extraída com éter metil *terc*-butílico (2 x) e as fases orgânicas combinadas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (sulfato de sódio) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado através de cromatografia em coluna *flash* (SiO₂ 60F) para providenciar o composto em epígrafe como um óleo amarelo. Rf = 0,54 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 6,09.

Exemplo 41

6-{4-{4-[1-(3-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-5-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etoxi]-piperidin-3-iloximetil}-4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazina

O composto em epígrafe é preparado de acordo com o exemplo 39 partindo de 0,600 g de 6-[4-{4-[1-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-5-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxipropil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazina.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

a) 6-[4-{4-[1-(3-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-5-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazina

É adicionado óxido de dibutilestanho (0,0686 g) a uma solução de 1,20 g de 3-[4-{4-[1-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloxi]-propionitrilo e 2,36 g de trimetilsililazida em 15 mL de tolueno seco. A mistura é agitada a 100°C durante 19 horas e seguidamente arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com 100 mL de acetato de etilo e lavada com 30 mL de HCl 1 N. A fase aquosa é extraída com 100 mL de acetato de etilo (2 x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com 50 mL de água e 50 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado através de cromatografia em coluna *flash* (SiO₂ 60F) para providenciar o composto em epígrafe como um óleo incolor. R_f = 0,10 (EtOAc); R_t = 5,19.

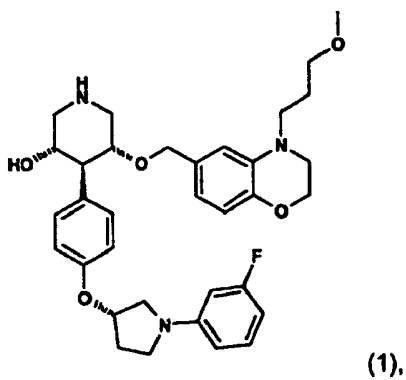
b) 3-[4-{4-[1-(3-Fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloxi]-propionitrilo

São adicionados 0,378 g de 2,3,4,6,7,8,9,10-octa-hidro-pirimido[1,2-a]azepina (DBU) a uma solução de 1,85 g de 4-{4-[1-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil}5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-ol (exemplo 39b) e 0,658 g de acrilonitrilo em 12 mL de acetonitrilo seco num tubo selado protegido da luz. A mistura é agitada durante 48 horas a 50°C e seguidamente arrefecida até à temperatura ambiente. São adicionados 0,658 g de acrilonitrilo e 0,378 g de DBU e a mistura reacional é agitada durante 24 horas a 50°C. Este processo é repetido uma vez, seguidamente a mistura é evaporada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado através de cromatografia em coluna *flash* (SiO₂ 60F) para providenciar o composto em epígrafe como um óleo incolor. R_f = 0,33 (EtOAc-heptano 1:1); R_t = 5,74.

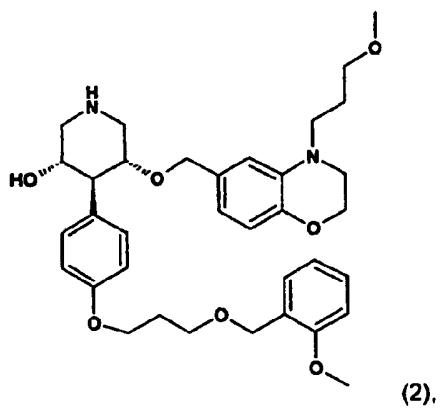
Lisboa, 21 de Novembro de 2011

REIVINDICAÇÕES

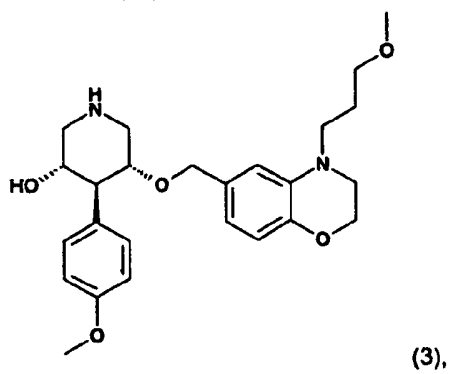
1. Um composto de fórmula (1)



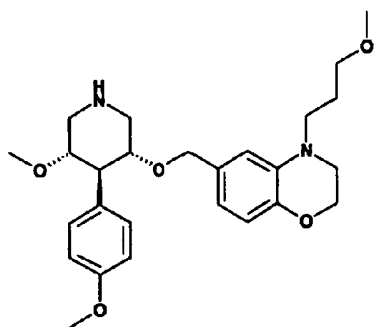
um composto de fórmula (2)



um composto de fórmula (3)

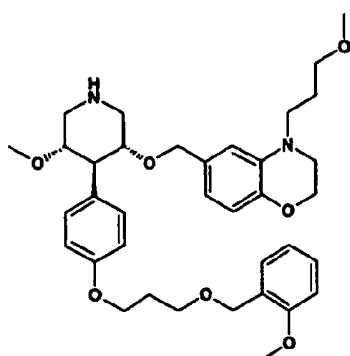


um composto de fórmula (4)



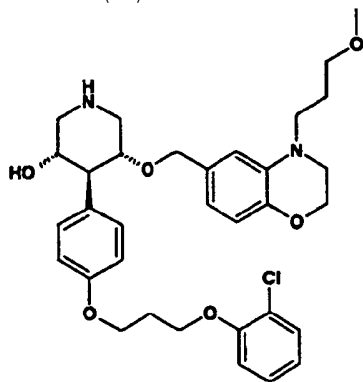
(4),

um composto de fórmula (5)



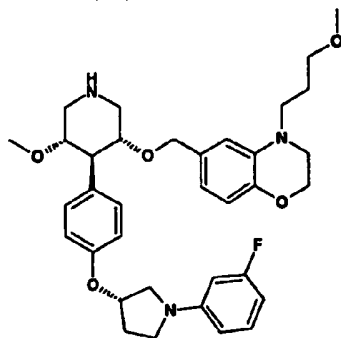
(5),

um composto de fórmula (6)



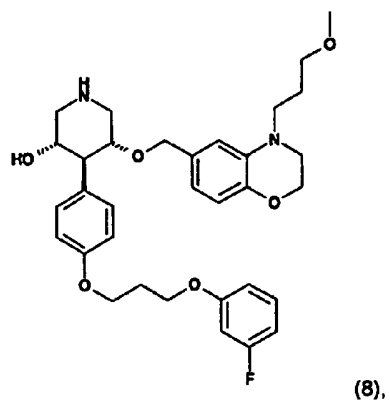
(6),

um composto de fórmula (7)

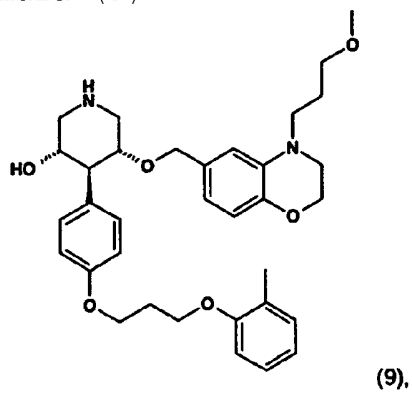


(7),

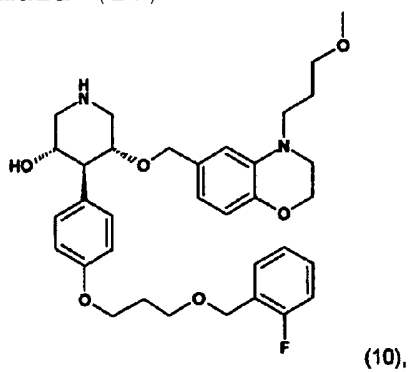
um composto de fórmula (8)



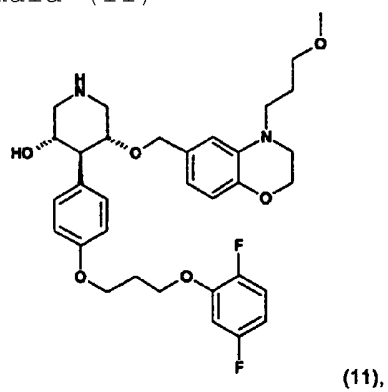
um composto de fórmula (9)



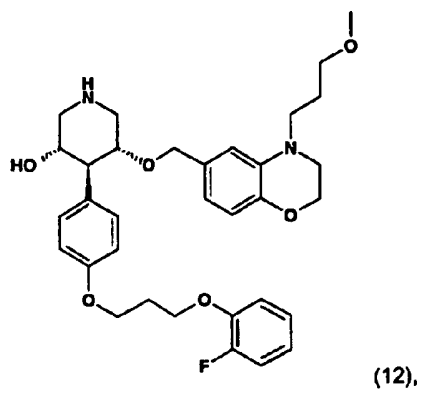
um composto de fórmula (10)



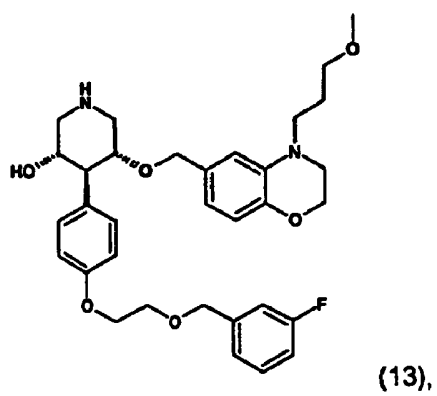
um composto de fórmula (11)



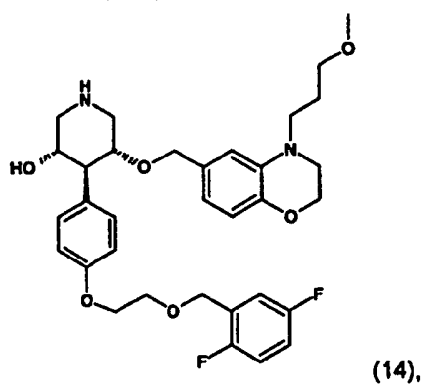
um composto de fórmula (12)



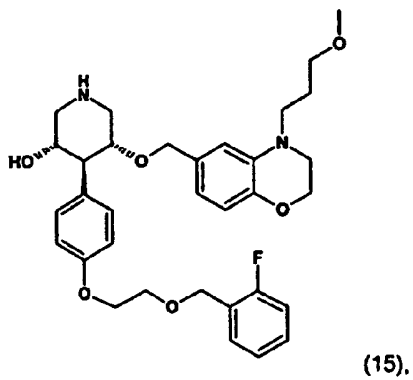
um composto de fórmula (13)



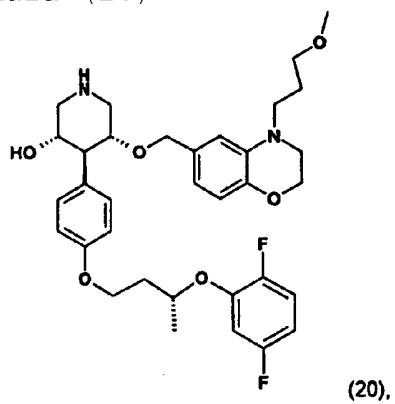
um composto de fórmula (14)



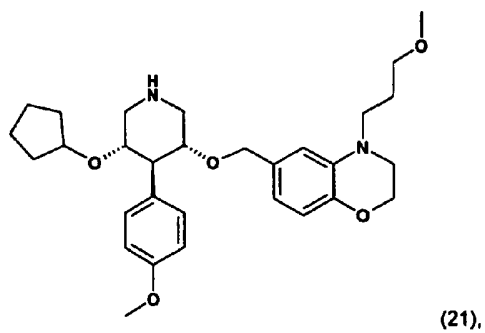
um composto de fórmula (15)



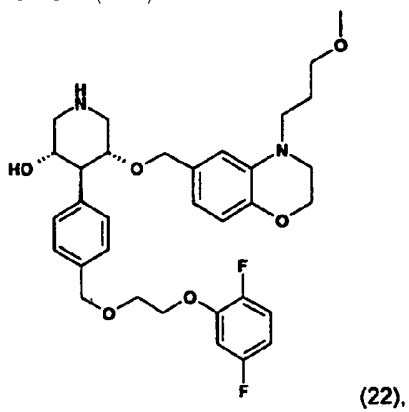
um composto de fórmula (20)



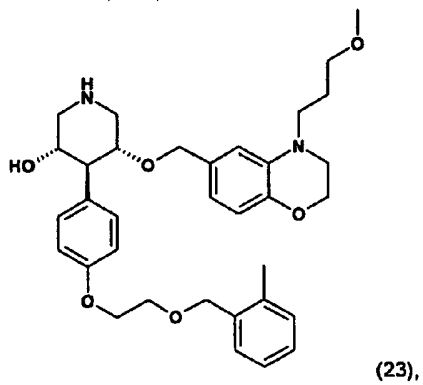
um composto de fórmula (21)



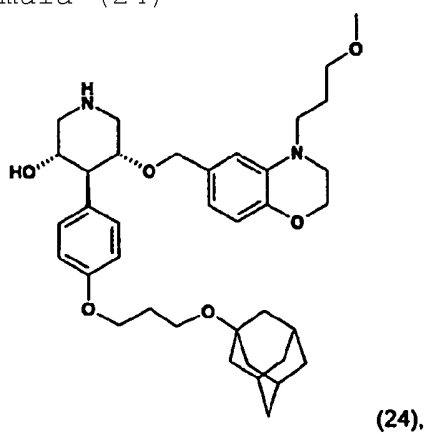
um composto de fórmula (22)



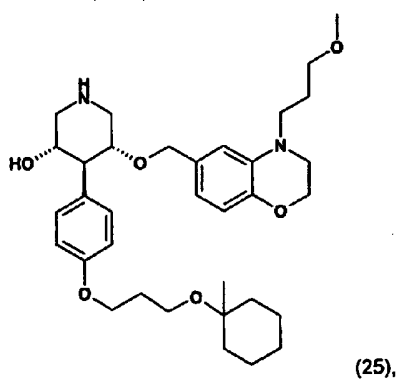
um composto de fórmula (23)



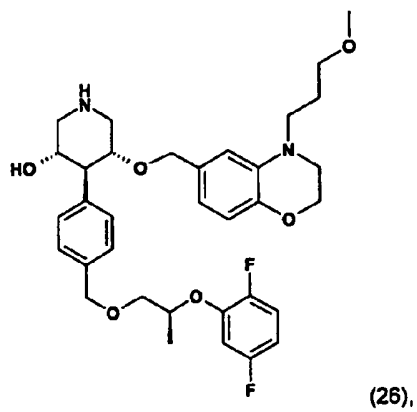
um composto de fórmula (24)



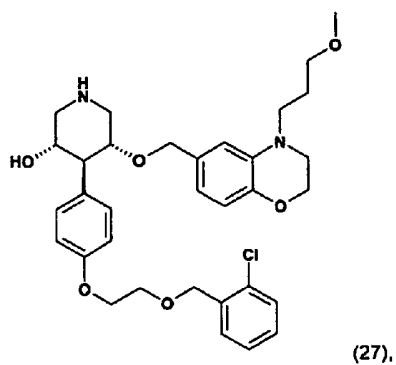
um composto de fórmula (25)



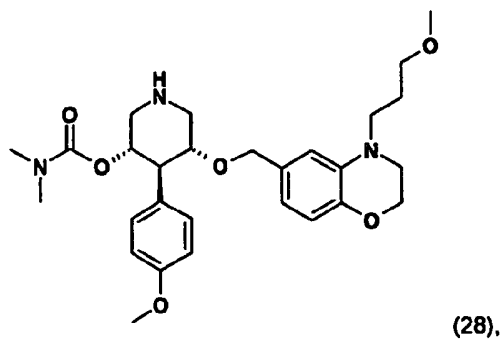
um composto de fórmula (26)



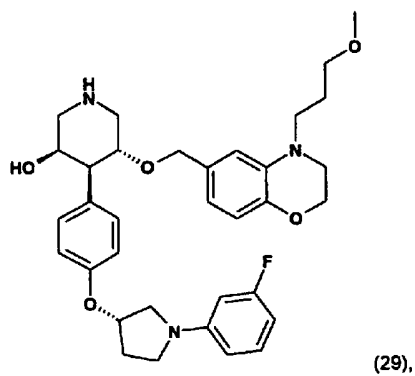
um composto de fórmula (27)



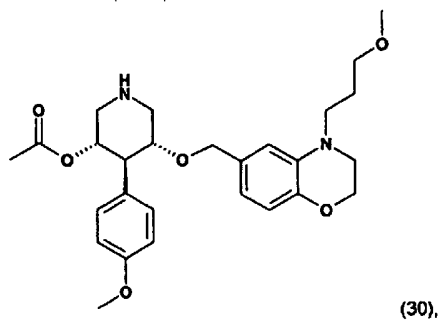
um composto de fórmula (28)



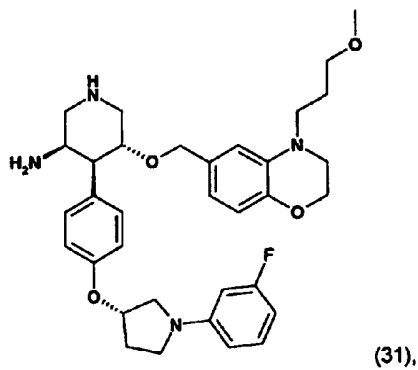
um composto de fórmula (29)



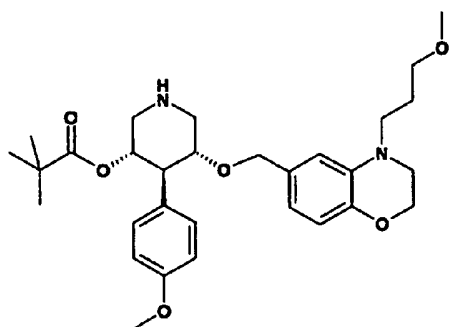
um composto de fórmula (30)



um composto de fórmula (31)

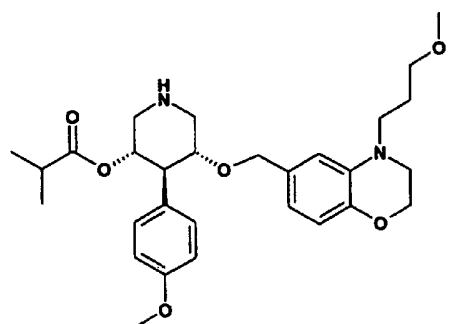


um composto de fórmula (32)



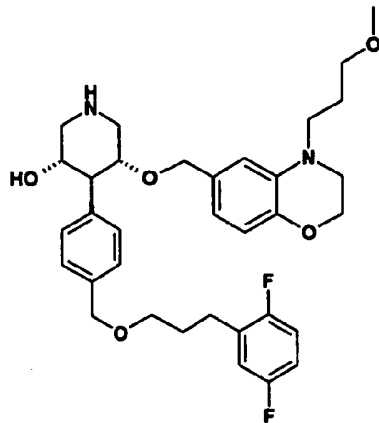
(32),

um composto de fórmula (33)



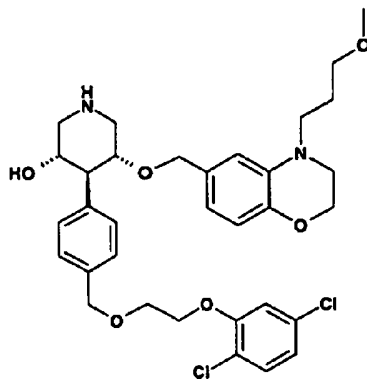
(33),

um composto de fórmula (34)



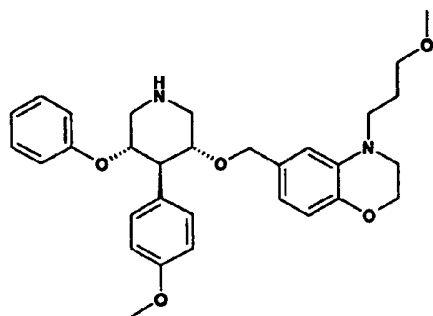
(34),

um composto de fórmula (35)



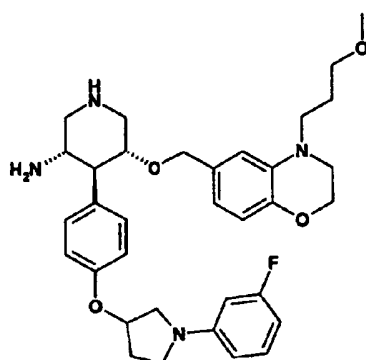
(35),

um composto de fórmula (36)



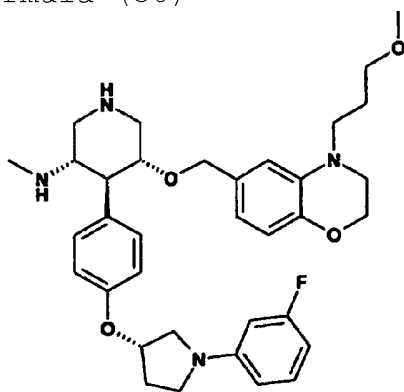
(36).

um composto de fórmula (37)



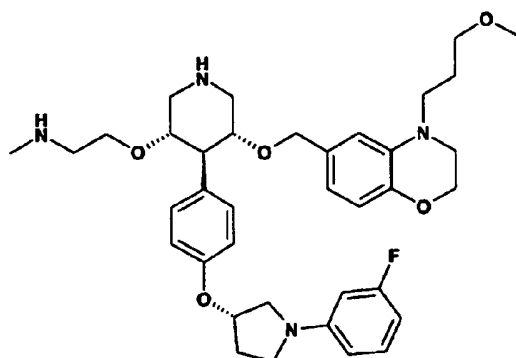
(37).

um composto de fórmula (38)



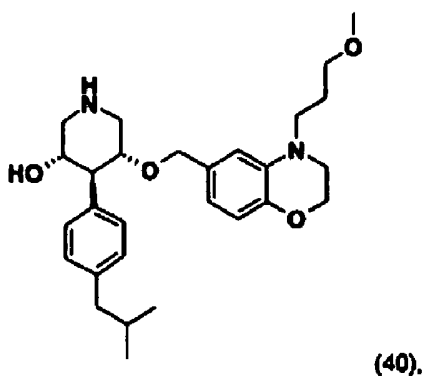
(38).

um composto de fórmula (39)

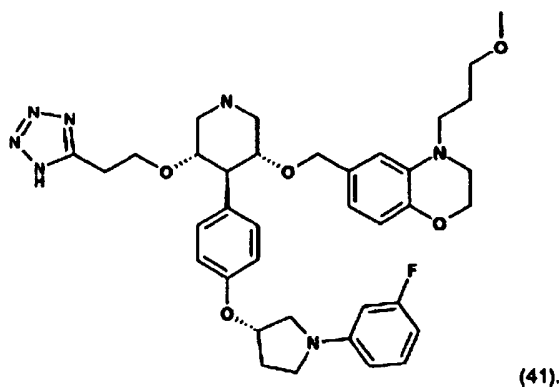


(39).

um composto de fórmula (40)



um composto de fórmula (41)



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

2. Qualquer um dos compostos da fórmula (1) até à fórmula (41) de acordo com a reivindicação 1, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para a produção de um medicamento.

3. Qualquer um de compostos da fórmula (1) até à fórmula (41) de acordo com a reivindicação 1, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para utilização na produção de um medicamento humano para a prevenção, para o retardamento da progressão ou para o tratamento da hipertensão e insuficiência cardíaca, e também glaucoma, enfarte do miocárdio, insuficiência renal e restenoses.

4. Uma preparação farmacêutica que compreende qualquer um de compostos da fórmula (1) até à fórmula (41) de acordo com a reivindicação 1, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e excipientes habituais.

5. Uma combinação farmacêutica na forma de uma preparação ou de um conjunto (*kit*) montado de componentes individuais consistindo a) de um composto selecionado a partir de qualquer um dos compostos da fórmula (1) até à fórmula (41) de acordo com a reivindicação 1, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e b) de pelo menos uma forma de dosagem farmacêutica cujos componentes ativos têm ação cardiovascular.

Lisboa, 21 de Novembro de 2011