(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 352 564**

(51) Int. Cl.:
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06725445 .8**
(96) Fecha de presentación : **30.03.2006**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1863803**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **12.12.2007**

(54) Título: **Piperidinas sustituidas.**

(30) Prioridad: **31.03.2005 US 666556 P**
16.12.2005 US 750853 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.02.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.02.2011

(73) Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

(72) Inventor/es: **Stutz, Stefan;**
Hollinger, Frank;
Tschinke, Vincenzo;
Mah, Robert;
Behnke, Dirk;
Herold, Peter;
Marti, Christiane;
Ludington, Jennifer L.;
Quirmbach, Michael;
Stojanovic, Aleksandar;
Konteatis, Zenon D. y
Jelakovic, Stjepan

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Piperidinas sustituidas

Campo de la Invención

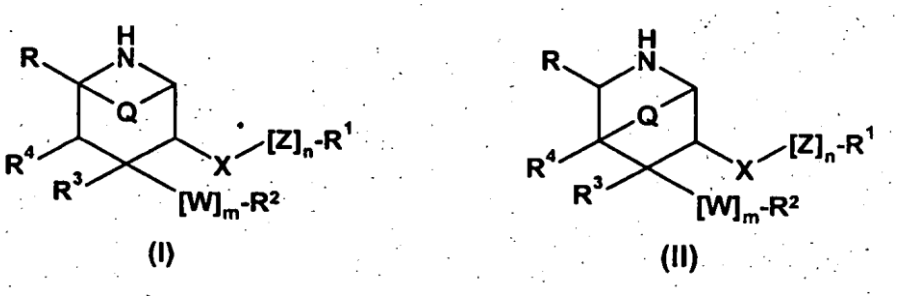
La presente invención, se relaciona con novedosas piperidinas sustituidas, con los procesos para su preparación y con el uso de los compuestos como medicamentos, en particular como inhibidores de la renina.

Antecedentes de la Invención

Los derivados de la piperidina para su uso como medicamentos se revelan, por ejemplo, por WO97/09311, WO2004/089903, WO 00/64873, WO 00/64887, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 9 (1999) 1403-1408, y II Farmaco 56 (2001) 21-27. Sin embargo, en lo que se refiere especialmente a la inhibición de la renina, todavía existe una necesidad de ingredientes activos muy potentes. En este contexto, la mejora de las propiedades farmacocinéticas está a la vanguardia. Estas propiedades dirigidas a mejorar la biodisponibilidad son, por ejemplo, la absorción, estabilidad metabólica, solubilidad o lipofilia.

Descripción Detallada de la Invención

La invención por lo tanto proporciona las piperidinas sustituidas de las fórmulas generales (I) y (II)



donde

R es un alquenilo C_{2-8}, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilo C_{0-8}-carbonil-amino-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alquilo C_{0-8}, alquilo C_{1-8}-sulfonil-alquilo C_{1-8}, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado carbamoil-alquilo C_{0-8}, opcionalmente O-C_{1-8} alquilado carboxil-alquilo C_{0-8}, opcionalmente N y/o N' mono-, di- o tri-C_{1-8} alquilado ureido-alquilo C_{1-8} o heterociclilcarbonil-alquilo C_{0-8}, cada uno de dichos radicales puede ser sustituido, preferiblemente por 1-4 alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, alcoxicarbonil C_{1-8}-(N-alquilo C_{1-8})-amino, alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-carbonil-(N-alquilo C_{1-8})-amino, alquilo C_{1-8}-sulfanil, alquilo C_{1-8} sulfinil, arilo-alcoxi C_{0-8}, que es opcionalmente sustituido por 1 o 2 radicales arilo o alcoxi C_{1-8}, arilo, que es opcionalmente sustituido por 1 o 2 radicales arilo o alcoxi C_{1-8}, arilo-amino, ciano, cicloalcoxi C_{3-8}, halógeno, heterociclil-alquilo C_{0-8}, heterociclil-alcoxi C_{0-8}, heterociclil-alquilo C_{0-8}-amino, heterociclil-carbonil, hidroxilo, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado amino, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado carbamoil-alquilo C_{0-8}, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado carbamoiloxi, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado sulfamoil, opcionalmente N-arilado o N-heterociclil-sustituido carbamoil, oxo, trifluorometoxi o trifluorometil;

R^1 es 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il o 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il sustituidos por al menos un sustituyente seleccionado de alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8};

R^2 es un acenaftil, ciclohexil, diazinil, furil, imidazolil, naftil, oxadiazolil, oxazolil, fenil, pirazinil, piridil, pirimidil, pirrolil, oxopiridinil, tetrazolil, tienil, o triazolil, cada uno de dichos radicales puede ser sustituido por grupos 1-3 alcanoiloxi C_{1-8} - alquilo C_{1-8}, alqueniloxi C_{2-8}, alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alcoxicarbonil C_{1-8}, alcoxicarboniloxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}, carboxi-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}-sulfanilo, alquilo C_{1-8}-sulfanilo, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alcoxi C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alquilo C_{1-8}, ciano, ciano-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}-alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{0-6}-cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}-alquilo C_{1-8}, halo-alquilo C_{1-8}, halógeno, hidroxi-alquilo C_{1-8}, hidroxilo, óxido, trifluorometoxi o trifluorometil, o un grupo alquilenodioxi C_{1-8}, y/o por un radical L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U;

L1, L2, L3, L4 y L5 son cada uno independientemente un enlace, alquileno C_{1-8}, alquenileno C_{2-8} o alquinileno C_{2-8}, cicloalqueno C_{3-8} o están ausentes;

T1, T2, T3 y T4 son cada uno independientemente

(a) un enlace, o están ausentes, o son uno de los grupos

(b) -CH(OH)-

(c) -CH(OR^6)-

(d) -CH(NR^5R^8)-

(e) -CO-

(f) -CR^7R^8-

(g) -O- o -NR^6-

(h) -$S(O)_{0-2}$-

(i) -SO_2NR^6-

(j) -NR^6SO_2-

(k) -$CONR^6$-

(l) -NR^6CO-

(m) -O-CO-

(n) -CO-O-

(o) -O-CO-O-

(p) -O-CO-NR^6-

(q) -$N(R^6)$-CO-$N(R^6)$-

(r) $N(R^6)$-CO-O-

(s) pirrolidinileno, piperidinileno o piperazinileno

(t) -$C(R^{11})(R^{12})$-,

donde los enlaces que inician en (b)-(t) conducen a un átomo de carbono saturado o aromático del grupo adyacente, si el enlace inicia en un heteroátomo, y donde no más de dos grupos (b)-(f), tres grupos (g)-(h) y un grupo (i)-(t) están presentes;

R^3 es un hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} o alqueniloxi C_{2-8};

R^4 es un hidrógeno, alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, alquilo C_{1-8}, opcionalmente (N-alquilo C_{1-8})-alcoxicarbonil C_{1-8}-amino-alcoxi C_{1-8}, opcionalmente (N-alquilo C_{1-8})-alquilo C_{1-8} carbonil-amino-alcoxi C_{1-8}, opcionalmente (N-mono- o N,N-di-C_1-C_8-alquilo)-amino-alcoxi C_{1-8}, benzilo, cicloalquiloxi C_{3-8}, cicloalquiloxi C_{3-8}-alcoxi C_{1-8}, heterociclil-alcoxi C_{0-8}, heterocicliloxi-alcoxi C_{1-8}, hidroxi, hidroxi-alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, hidroxi-alquilo C_{1-8}, oxo o un grupo R^{4a}-Z1-X1- donde R^{4a} es

(a) H-

(b) alquilo C_{1-8}-

(c) alquenilo C_{2-8}-

(d) hidroxi-alquilo C_{1-8}-

(e) polihidroxi-alquilo C_{1-8}-

(f) alquilo C_{1-8}-O-alquilo C_{1-8}-

(g) arilo-

(h) heterociclil-

(i) arilalquilo-

(j) heterociclilalquilo-

(k) ariloxialquilo-

(l) heterociclliloxialquilo-

(m) $(R^5,R^6)N-(CH_2)_{1-3}$-

(n) $(R^5,R^6)N$-

(o) alquilo C_{1-8}-$S(O)_{0-2}$-

(p) arilo-$S(O)_{0-2}$-

(q) heterociclil-$S(O)_{0-2}$-

(r) $HO-SO_3$- o sales de estos

(s) $H_2N-C(NH)-NH$-

(t) NC-

y los enlaces que inician en (n)-(t) conducen a un átomo de carbono del grupo adyacente y este átomo de carbono es saturado, si el enlace inicia en un heteroátomo;

Z1

(a) es un enlace, está ausente, o es uno de los grupos

(b) -alquileno C_{1-8}-

(c) -alquenileno C_{2-8}-

(d) -O-, $-N(R^{11})$-, $-S(O)_{0-2}$-

(e) -CO-

(f) -O-CO-

(g) -O-CO-O-

(h) $-O-CO-N(R^{11})$-

(i) $-N(R^{11})-CO-O$-

(j) $-CO-N(R^{11})$-

(k) $-N(R^{11})-CO$-

(l) $-N(R^{11})-CO-N(R^{11})$-

(m) -CH(OR9)-

y los enlaces que inician en (d) y (f)-(m) conducen a un átomo de carbono del grupo adyacente y este átomo de carbono es saturado, si el enlace inicia en un heteroátomo;

X1

(a) es un enlace, está ausente, o es uno de los grupos

(b) -O-

(c) $-N(R^{11})$-

(d) $-S(O)_{0-2}$-

(e) $-(CH_2)_{1-3}$-;

o R^3 y R^4 en la fórmula (I) juntos son un enlace;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, arilo-alquilo C_{1-8} o acil, o, juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen, son un anillo heterociclico de 5- o 6- miembros el cual puede contener un átomo adicional de nitrógeno, oxígeno o azufre o un grupo -SO- o $-SO_2$-, y el átomo de nitrógeno adicional, opcionalmente puede ser sustituido por radicales alquilo C_{1-8};

R^7 y R^8, juntos con el átomo de carbono al cual se unen, son un anillo de 3-7- miembros, que puede contener uno o dos átomos de -O- o -S - o grupos -SO- o -SO_2-;

R^9 es un hidrógeno, alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, acil o arilalquilo;

R^{10} es un carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo o hidrógeno;

R^{11} es un hidrógeno o alquilo C_{1-8};

R^{12} es un hidrógeno o alquilo C_{1-8};

Q es etileno o está ausente (fórmula I) o es etileno o metileno (fórmula II);

U es hidrógeno, alquilo C_{1-8}, ciano, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo o heterociclil;

W es oxígeno o azufre;

X es oxígeno;

Z es alquileno C_{1-8};

m es 0 o 1;

n es 1;

y las sales de estos.

Ejemplos de radicales alquilo y alcoxi, que pueden ser lineales o ramificados, son los radicales alquilo C_{1-8} y alcoxi C_{1-8} tales como metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, sec-butil, ter-butil, pentil, hexil, y metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y ter-butoxi respectivamente, además C_0-alcoxi designa -O-. Los radicales alquilenodioxi C_{1-8} son preferiblemente metilenedioxi, etilenodioxi y propilenodioxi. Ejemplos de radicales alcanoil C_{1-8}, que pueden ser lineales o ramificados, son acetil, propionil y butiril. El cicloalquilo es un radical hidrocarburo cíclico, saturado que tiene 3-12 átomos de carbonos, i.e. ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, biciclo [2.2.1]heptil, ciclooctil, biciclo[2.2.2]octil y adamantil. Los radicales alquileno C_{1-8}, que pueden ser lineales o ramificados, son, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, 2-metilbutileno, 2-metilbutil-2-eno, butil-2-eno, butil-3-eno, propil-2-eno, tetra-, penta- y hexametileno. Los radicales alquenileno C_{2-8}, que pueden ser lineales o ramificados, son, por ejemplo, vinileno y propenileno. Los radicales alquinileno C_{2-8}, que pueden ser lineales o ramificados, son, por ejemplo, etinileno; los radicales acil son radicales alcanoil, preferiblemente radicales alcanoil C_{1-8}, o radicales aroil tales como benzoil. Arilo indica radicales aromáticos mono- o policíclicos que pueden ser mono- o polisustituidos, por ejemplo fenil, fenil sustituido, naftil, naftil sustituido, tetrahidronaftil o tetrahidronaftil sustituido. Ejemplos de sustituyentes en tales radicales arilo o en radicales heterociclil son alquilo C_{1-8}, trifluorometil, trifluorometoxi, nitro, amino, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfinilo, alquilo C_{1-8}-carboniloxi, hidroxilo, halógeno, ciano, carbamoil, carboxilo y alquilenodioxi C_{1-8}, y también fenil, fenoxi, feniltio, fenil-alquilo C_{1-8} o fenil-alcoxi C_{1-8} cada uno opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8} o dihidroxi-alquilo C_{1-8}-aminocarbonil. Otros ejemplos de sustituyentes en radicales arilo o en radicales heterociclil son oxo, alcoxicarbonil C_{1-8}-fenil, hidroxi-alquilo C_{1-8}-fenil, benziloxi, piridilcarbonilamino-alquilo C_{1-8}, alqueniloxi C_{2-6}, alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, hidroxi-alcoxi C_{1-8}, di-alquilo C_{1-8}amino, 2,3-dihidroxipropoxi, 2,3-dihidroxipropoxi-alcoxi C_{1-8}, 2,3-dimetoxipropoxi, metoxibenziloxi, hidroxibenziloxi, fenetiloxi, metilenodioxibenziloxi, dioxolanil-alcoxi C_{1-8}, ciclopropil-alquilo C_{1-8}, ciclopropil- alcoxi C_{1-8}, hidroxi-alcoxi C_{1-8}, carbamoiloxi-alcoxi C_{1-8}, piridilcarbamoiloxi-alcoxi C_{1-8}, benzoiloxi- alcoxi C_{1-8}, picoliloxi, alcoxicarbonil C_{1-8}, alquilo C_{0-6}-carbonilamino, alquilo C_{0-6}-carbonilamino-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{0-6}-carbonilamino- alcoxi C_{1-8}, (N-alquilo C_{1-8})-alquilo C_{0-6}-carbonilamino-alquilo C_{1-8}, (N-alquilo C_{1-8})-alquilo C_{0-6}carbonilamino- alcoxi C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-carbonilamino-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-carbonilamino-alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, hidroxi-alquilo C_{1-8}, hidroxi-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, hidroxi-alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, alcoxicarbonil C_{1-8}-amino- alquilo C_{1-8}, alcoxicarbonil C_{1-8}-amino-alcoxi C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-aminocarbonilamino-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-aminocarbonilamino- alcoxi C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-aminocarbonil-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-aminocarbonil-alcoxi C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-aminocarbonil- alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, di-alquilo C_{1-8}-aminocarbonil-alquilo C_{1-8}, di-alquilo C_{1-8}-aminocarbonil-alcoxi C_{1-8}, alcoxicarboniloxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-carboniloxi-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-carboniloxi-alcoxi C_{1-8}, ciano-alquilo C_{1-8}, ciano-alcoxi C_{1-8}, 2-oxooxazolidinil-alquilo C_{1-8}, 2-oxooxazolidinil-alcoxi C_{1-8}, alcoxicarbonil C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alcoxicarbonil C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfonilamino-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfonilamino-alcoxi C_{1-8}, (N-alquilo C_{1-8})-alquilo C_{1-8}-sulfonilamino- alquilo C_{1-8}, (N-alquilo C_{1-8})-alquilo C_{1-8}-sulfonilamino-alcoxi C_{1-8}, amino-alquilo C_{1-8}, amino-alcoxi C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-amino-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-amino-alcoxi C_{1-8}, di-alquilo C_{1-8}-amino-alquilo C_{1-8}, di-alquilo C_{1-8}-amino-alcoxi C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfonil-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfonil-alcoxi C_{1-8}, carboxi-alquilo C_{1-8}, carboxi-alcoxi C_{1-8}, carboxi- alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}-carbonil, acil-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, (N-alquilo C_{1-8})-alcoxicarbonil C_{1-8}-amino, (N-hidroxi)-alquilo C_{1-8}-aminocarbonil-alquilo C_{1-8}, (N-hidroxi)-alquilo C_{1-8}-aminocarbonil-alcoxi C_{1-8}, (N-hidroxi)aminocarbonil- alquilo C_{1-8}, (N-hidroxi)aminocarbonil-alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-aminocarbonil-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-aminocarbonil- alcoxi C_{1-8}, (N-alcoxi C_{1-8})-alquilo C_{1-8}-aminocarbonil-alquilo C_{1-8}, (N-alcoxi C_{1-8})-alquilo C_{1-8}-aminocarbonil- alcoxi C_{1-8}, (N-acil)-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}-amino, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}-carbamoil, (N-alquilo C_{1-8})-alcoxi C_{1-8}- alquilo C_{1-8}-carbamoil, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}-carbonil, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}-carbonilamino, (N-alquilo C_{1-8})-alcoxi C_{1-8}- alquilo C_{1-8}-carbonilamino, 1-alcoxi C_{1-8}-

alquilo C_{1-8}-imidazol-2-il, 1-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}-tetrazol-5-il, 5-alcoxi C_{1-8}- alquilo C_{1-8}-tetrazol-1-il, 2-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}-4-oxo-imidazol-1-il, carbamoil-alquilo C_{1-8}, carbamoil-alcoxi C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-carbamoil, di-alquilo C_{1-8}-carbamoil, alquilo C_{1-8}-sulfonil, alquilo C_{1-8}amidinil, acetamidinil-alquilo C_{1-8}, O-metiloximil- alquilo C_{1-8}, O,N-dimetilhidroxilamino-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alcanoil C_{1-8}, arilo-alcanoil C_{1-8}, heterociclil- alcanoil C_{1-8}; y también piridil, piridiloxi, piridiltio, piridilamino, piridil-alquilo C_{1-8}, piridil-alcoxi C_{1-8}, pirimidil, pirimidiloxi, pirimidiltio, pirimidilamino, pirimidil-alquilo C_{1-8}, pirimidil-alcoxi C_{1-8}, tienil, tienil- alquilo C_{1-8}, tienil-alcoxi C_{1-8}, furil, furil-alquilo C_{1-8}, furil-alcoxi C_{1-8} cada uno opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8} o dihidroxi-alquilo C_{1-8}-aminocarbonil.

El término heterociclil indica un sistema de anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4-8 miembros, en particular preferiblemente de 5- o 6- miembros, un saturado o insaturado, de 7-12 miembros, en particular preferiblemente un sistema de anillo bicíclico de 9- o 10- miembros, y también un sistema de anillo tricíclico saturado o insaturado, de 7-12 miembros, en cada caso teniendo de 1 a 4 átomos de nitrógeno y/o 1 o 2 átomos de azufre o oxígeno y que comprende un átomo de N, O o S en al menos un anillo, también siendo posible que átomos adicionales de N, O o S estén presentes en el mismo anillo. Dichos radicales pueden ser no sustituidos o sustituidos una o más veces, por ejemplo una o dos veces. También es posible que una pluralidad de sustituyentes idénticos o diferentes esté presente. Los sustituyentes preferidos son (en el caso de radicales heterociclil insaturados) alquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, óxido, nitrógeno. halógeno, y sustituyentes como se definen anteriormente para los radicales arilo, o (en el caso de radicales heterociclil saturados) alquilo y alcoxi. Ejemplos de radicales heterociclil son piridil, tienil, pirazinil, triazolil, imidazolil, benzotiazolil, furil, piranil, tetrahidropiranil, azetidinil, pirimidil, morfolinil, quinazolinil, quinolil, quinoxalinil, isoquinolil, tetrahidroquinolil, tetrahidroisoquinolil, benzo[b]tienil, isobenzofuranil, benzoimidazolil, 2-oxobenzoimidazolil, oxazolil, tiazolil, indolil, 2-oxo-1H-quinolinil, 2H-cromenil, 2-oxo-2H-cromenil, 1,1a,2,7b-tetrahidro-ciclopropa[c]cromenil, 2-oxo-1a,7b-dihidro-1H-ciclopropa[c]cromenil, pirrolil, 2-oxodihidrobenzo[d][1,3]oxazinil, 4-oxodihidroimidazolil, 5-oxo-4H-[1,2,4]triazinil, 3-oxo-4H-benzo[1,4]tiazinil, tetrahidroquinoxalinil, 1,1,3-trioxodihidro-2H-1λ^6-benzo[1,4]tiazinil, 1-oxopiridil, dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinil, 2-oxotetrahidro-benzo[e][1,4]diazepinil, 2-oxodihidrobenzo[e][1,4]diazepinil, 1H-pirrolizinil, ftalazinil, 1-oxo-3H-isobenzofuranil, 4-oxo-3H-tieno[2,3-d] pirimidil, 3-oxo-4H-benzo[1,4]oxazinil, [1,5]naftiridil, dihidro-2H-benzo[1,4]tiazinil, 1,1-dioxodihidro-2H-benzo[1,4]tiazinil, 2-oxo-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazinil, dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazinil, 1H-pirrolo[2,3-b]piridil, benzo[1,3]dioxolil, benzooxazolil, 2-oxobenzooxazolil, 2-oxo-1,3-dihidroindolil, 2,3-dihidroindolil, 2-oxodihidro-1H-quinazolinil, indazolil o benzofuranil. Ejemplos de radicales heterociclil sustituidos son nitrobenzotiazolil, feniltetrazolil, feniloxadiazolil, fenilpiperidinil, fenilpiperazinil, fenilpirrolidinil, tieniloxadiazolil, furaniloxadiazolil, benziloxadiazolil o feniloxazolil. Ejemplos de radicales heterociclil sustituidos son dioxolanil, dioxanil, ditiolanil, ditianil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, 4-metilpiperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, 2-hidroximetilpirrolidinil, 3-hidroxipirrolidinil, 3,4-dihidroxipirrolidinil, 4-hidroxipiperidinil, 4-oxopiperidinil, 3,5-dimetilmorfolinil, 4,4-dioxotiomorfolinil, 4-oxotiomorfolinil, 2,6-dimetilmorfolinil, tetrahidropiranil, 2-oxoimidazolidinil, 2-oxooxazolidinil, 2-oxopiperidinil, 2-oxopirrolidinil, 2-oxo-[1,3]oxazinil, 2-oxoazepanil, 2-oxotetrahidropirimidil.

En el caso de R^{4a} y R^9, los radicales arilo, aroil y heterociclil adicionalmente pueden ser sustituidos por heterociclilalquilo, heterociclilalcoxi, heterociclilalcoxialquilo o heterociclil por ejemplo piperidinoalquilo, piperidinoalcoxi, piperidinoalcoxialquilo, morfolinoalquilo, morfolinoalcoxi, morfolinoalcoxialquilo, piperazinoalquilo, piperazinoalcoxi, piperazinoalcoxialquilo, [1,2,4]-triazol-1-ilalquilo, [1,2,4]-triazol-1-ilalcoxi, [1,2,4]-triazol-4-ilalquilo, [1,2,4]-triazol-4-ilalcoxi, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilalquilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilalcoxi, 3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilalquilo, 3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilalcoxi, 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilalquilo, 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilalcoxi, tetrazol-1-ilalquilo, tetrazol-1-ilalcoxi, tetrazol-2-ilalquilo, tetrazol-2-ilalcoxi, tetrazol-5-ilalquilo, tetrazol-5-ilalcoxi, 5-metiltetrazol-1-ilalquilo, 5-metiltetrazol-1-ilalcoxi, tiazol-4-ilalquilo, tiazol-4-ilalcoxi, oxazol-4-ilalquilo, oxazol-4-ilalcoxi, 2-oxopirrolidinilalquilo, 2-oxopirrolidinilalcoxi, imidazolilalquilo, imidazolilalcoxi, 2-metilimidazolilalquilo, 2-metilimidazolilalcoxi, N-metilpiperazinoalquilo, N-metilpiperazinoalcoxi, N-metilpiperazinoalcoxialquilo, y también alquiloaminoalquilo, alquiloaminoalcoxi, alquiloaminoalcoxialquilo, mono- y polihidroxialquilo, -alcoxi, -alcoxialquilo y -alcoxialcoxi, carbamoilalquilooxi, alcoxi C_{1-8}, amino-alcoxi C_{1-8}, hidroxi-alcoxi C_{1-8}, dioxolanil, dioxanil, ditiolanil, ditianil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, pirrolil, 4-metilpiperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, 2-hidroximetilpirrolidinil, 3-hidroxipirrolidinil, 3,4-dihidroxipirrolidinil, 3-acetamidometilpirrolidinil, 3-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}-pirrolidinil, 4-hidroxipiperidinil, 4-oxopiperidinil, 3,5-dimetilmorfolinil, 4,4-dioxotiomorfolinil, 4-oxotiomorfolinil, 2,6-dimetilmorfolinil, 2-oxoimidazolidinil, 2-oxooxazolidinil, 2-oxopirrolidinil, 2-oxo[1,3]oxazinil, 2-oxotetrahidropirimidil, o por el radical $-OCH_2CH(OH)CH_2NRx$ donde NRx es un radical mono- o di-alquilo C_{1-8}-amino, piperidino, morfolino, piperazino o N-metilpiperazino.

Ejemplos de anillos heterocíclicos de 5- y 6-miembros representados por NR^5R^6 son pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, 2-hidroximetilpirrolidinil, 3-hidroxipirrolidinil, 3,4-dihidroxipirrolidinil, 4-hidroxipiperidinil, 4-oxopiperidinil, 3,5-dimetilmorfolinil, 4,4-dioxotiomorfolinil, 4-oxotiomorfolinil, 2,6-dimetilmorfolinil, 2-oxoimidazolidinil, 2-oxooxazolidinil, 2-oxopirrolidinil, 2-oxo-[1,3]oxazinil, 2-oxotetrahidropirimidil. Ejemplos de anillos de 3-7- miembros representados por CR^7R^8 son ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, 1,3-dioxolanil, 1,3-dioxanil, 1,3-ditiolanil y 1,3-ditianil.

El término polihidroxialquilo indica radicales alquilo C_{1-7}, que pueden ser sustituidos por 2-6 grupos hidroxilo, por ejemplo gliceril, arabitil, sorbitil.

Halógeno o halo indica, por ejemplo, flúor, cloro o bromo, o un radical solo, sustituido múltiples veces o totalmente por flúor, cloro o bromo.

Las sales son principalmente, sales farmacéuticamente utilizables o no-tóxicas de compuestos de la fórmula (I) o fórmula (II). El término "sales farmacéuticamente utilizables" abarca sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico.

Las sales de compuestos, que tienen grupos que forman sales son en particular sales de adición de ácido, sales con bases, o, en la presencia de una pluralidad de grupos que forman sales, en algunos casos también sales mezcladas o sales internas.

Tales sales se forman, por ejemplo, a partir de compuestos de la fórmula (I) o la fórmula (II) con un grupo ácido, por ejemplo un grupo carboxilo o sulfo, y son, por ejemplo, las sales de estos con bases apropiadas tales como sales metálicas no-tóxicas derivadas a partir de metales del grupo Ia, Ib, IIa y IIb de la Tabla Periódica de los Elementos, por ejemplo metal alcalino, en particular sales de litio, sodio, o potasio, sales de metal alacalinotérreo, por ejemplo sales de magnesio o calcio, y también sales de zinc y sales de amonio, incluyendo aquellas sales que se forman con aminas orgánicas, tales como opcionalmente hidroxi-sustituido mono-, di- o trialquiloaminas, en particular mono-, di- o tri(alquilo inferior)aminas, o con bases de amonio cuaternario, por ejemplo metil-, etil-, dietil- o trietilamina, mono-, bis- o tris(2-hidroxi(alquilo inferior))aminas, tales como etanol-, dietanol- o trietanolamina, tris(hidroximetil)metilamina o 2-hidroxi-ter-butilamina, N,N-di(alquilo inferior)-N-(hidroxi(alquilo inferior))amina, tales como N,N-di-N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina, o N-metil-D-glucamina, o hidróxidos de amonio cuaternario tales como hidróxido de tetrabutilamonio. Los compuestos de la fórmula I que tienen un grupo básico, por ejemplo un grupo amino, puede formar sales de adición de ácido, por ejemplo con ácidos inorgánicos apropiados, por ejemplo ácido hidrohaluro tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico con el reemplazo de uno o ambos protones, ácido fosfórico con el reemplazo de uno o más protones, por ejemplo ácido ortofosfórico o ácido metafosfórico, o ácido pirofosfórico con el reemplazo de uno o más protones, o con ácidos carboxílico, sulfónico o fosfónico orgánicos o ácidos sulfámicos N-sustituidos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido glucónico, ácido glucárico, ácido glucorónico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetobenzoico, ácido embónico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, y también aminoácidos, por ejemplo los alfa-aminoácidos mencionados anteriormente, y también ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, 2- o 3-fosfoglicerato, glucosa 6-fosfato, ácido N-ciclohexilsulfámico (con formación de los ciclamatos) o con otros compuestos orgánicos ácidos tales como ácido ascórbico. Los compuestos de la fórmula (I) o fórmula (II) que tienen grupos ácidos y básicos también pueden formar sales internas.

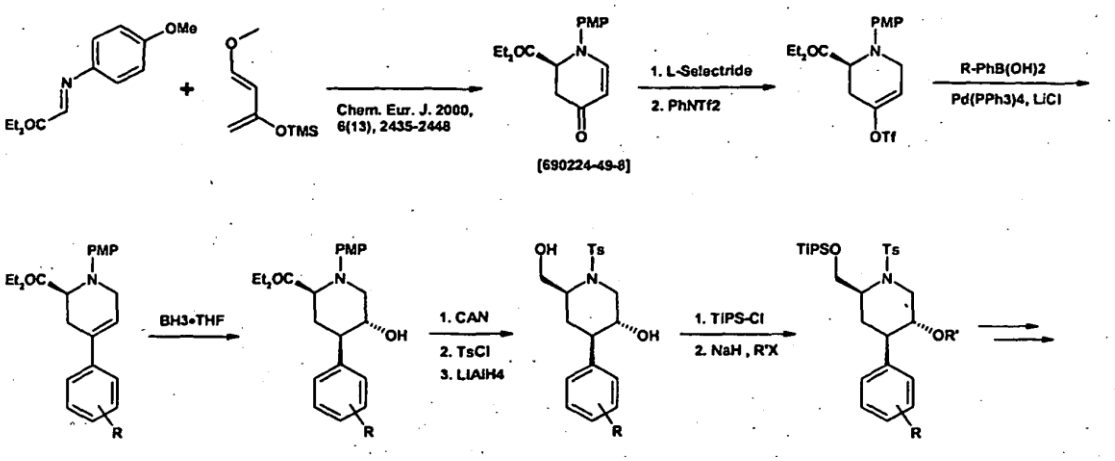
Las sales obtenidas se pueden convertir a otras sales de una manera conocida per se, sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento con una sal metálica apropiada tal como una sal de sodio, bario o plata, de otro ácido en un solvente apropiado en el cual la sal inorgánica que forma es insoluble y por lo tanto se separa del equilibrio de reacción, y las sales base mediante la liberación del ácido libre y la reformación de la sal.

Los compuestos de la fórmula (I) y (II), incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos o incluir el solvente utilizado para la cristalización.

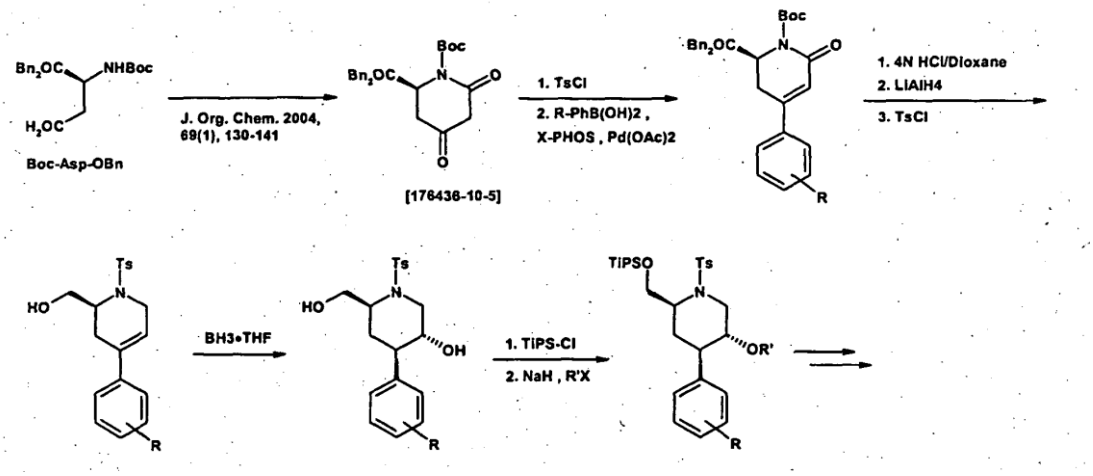
Para el aislamiento y purificación, las sales farmacéuticamente no apropiadas también se pueden encontrar para su uso.

Los compuestos de las fórmulas (I) y (II), también incluyen aquellos compuestos en los cuales uno o más átomos se reemplazan por sus isótopos estables, no-radioactivos; por ejemplo un átomo de hidrógeno por deuterio.

Los compuestos de las fórmulas (I) o (II), se pueden preparar de una manera similar a los procesos de preparación revelados en la literatura. Los procedimientos preferidos para la preparación de compuestos puros ópticamente de la fórmula (I) o (II) consisten de la construcción de los necesarios andamios piperidina sustituidos múltiples veces y sus precursores vía ya sea (i) una reacción aza-Diels-Alder quiral de un derivado de imina con un dieno (ver Chemistry-A European Journal 2000, 6(13), 2435-2448 y las referencias citadas en este) [Esquema 1] o (ii) condensación de un derivado de aminoácido quiral con el ácido de Meldrum seguido por una ciclación (ver Journal of Organic Chemistry 2004, 69(1), 130-141 y las referencias citadas en este) [Esquema 2]. En el caso del primer enfoque, la presencia de cantidades no-estequiométricas de una amina (por ejemplo trietilamina) es crucial, para obtener productos de alta pureza óptica. Este componente amina puede estar presente, ya sea en el dieno disponible comercialmente (por ejemplo dieno de Danishefsky de Aldrich) o adicionado exógenamente. Los detalles en las variantes de preparación específicas se pueden tomar de los ejemplos.



Esquema 1



Esquema 2

Los compuestos de la fórmula (I) o fórmula (II), tienen al menos tres átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden ser en la forma de diastereómeros ópticamente puros, mezclas diastereoméricas, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos o como compuestos meso. La invención abarca todas estas formas. Las mezclas diastereoméricas, racematos diastereoméricos o mezclas de racematos diastereoméricos se pueden separar por procedimientos convencionales, por ejemplo por cromatografía de columna, cromatografía de capa delgada, HPLC.

Los compuestos de las fórmulas (I) o (II), también se pueden preparar en la forma ópticamente pura. La separación en antípodas se puede realizar por procedimientos conocidos per se, ya sea preferiblemente en una etapa sintética anterior, mediante la formación de sales con un ácido ópticamente activo, por ejemplo (+)- o (-)-ácido mandélico y separación de las sales diastereoméricas mediante la cristalización fraccional, o preferiblemente en una etapa relativamente tardía por derivatización con una unidad estructural auxiliar quiral, por ejemplo (+)- o (-)-canfanoil cloruro, y la separación de los productos diastereoméricos por cromatografía y/o cristalización y posterior división de los enlaces para proporcionar el auxiliar quiral. Las sales diastereoméricas y los derivados puros se pueden analizar para determinar la configuración absoluta de la piperidina presente con procedimientos espectroscópicos comunes, una espectroscopia de rayos X en cristales únicos constituye un procedimiento particularmente apropiado.

Es posible para la configuración en centros quirales individuales en un compuesto de las fórmulas (I) o (II), que se inviertan selectivamente. Por ejemplo, la configuración de átomos de carbono asimétricos que llevan sustituyentes nucleofílicos, tales como amino o hidroxilo, se pueden invertir por sustitución nucleofílica de segundo orden, en su caso después de la conversión del sustituyente nucleofílico unido a un grupo saliente nucleofílico apropiado y la reacción con un reactivo que introduce los sustituyentes originales, o la configuración en átomos de carbono que tienen grupos hidroxilo, se pueden invertir mediante la oxidación y reducción, de forma análoga con el proceso en la European patent application EP-A-0 236 734. También es ventajosa la modificación funcional reactiva del grupo hidroxilo y su posterior reemplazo por hidroxilo con inversión de la configuración.

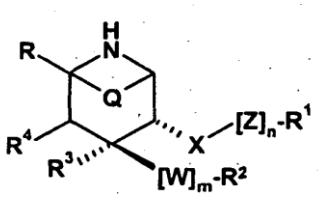
Los compuestos de las fórmulas (I) o (II), también incluyen compuestos donde uno o más átomos se reemplazan por sus isótopos estables, no-radioactivos (por ejemplo hidrógeno por deuterio).

Los derivados de profármacos de los compuestos descritos en el presente contexto son derivados de estos que, en una aplicación *in vivo*, liberan el compuesto original por un proceso químico o fisiológico. Un profármaco se puede convertir al compuesto original, por ejemplo, cuando un pH fisiológico se alcanza o por conversión enzimática. Los derivados de profármacos, por ejemplo, pueden ser ésteres de ácidos carboxílicos disponibles libremente, derivados S- y O-acil de tioles, alcoholes o fenoles, y el grupo acilo es como se define en el presente contexto. Se da preferencia a derivados éster farmacéuticamente utilizables que se convierten por solvólisis en medio fisiológico al ácido carboxílico original, por ejemplo ésteres de alquilo inferior, cicloalquilo ésteres, ésteres de alquenilo inferior, benzilo ésteres, ésteres de alquilo inferior mono- o disustituidos tales como ésteres ω-(amino, mono- o dialquiloamino, carboxil, alcoxicarbonil inferior)-alquilo inferior o tales como ésteres α-(alcanoiloxi, alcoxicarbonil o dialquiloaminocarbonil)-alquilo inferior; tales como, pivaloiloximetil ésteres y ésteres similares se utilizan de una manera convencional.

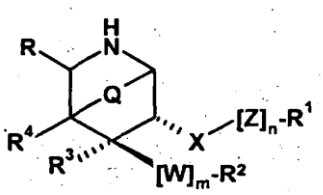
Debido a la cercana relación entre un compuesto libre, un derivado del profármaco y un compuesto de sal, un determinado compuesto en esta invención también abarca su derivado del profármaco y forma de sal, donde estos son posibles y apropiados.

Los grupos del compuesto mencionados a continuación no se deben considerar como cerrados, sino más bien parte de estos grupos del compuesto se pueden intercambiar entre sí o con las definiciones dadas anteriormente u omitidas de una manera sensible, por ejemplo para reemplazar general por definiciones más específicas. Las definiciones se validan de acuerdo con principios químicos generales, tales como, por ejemplo, las valencias comunes para los átomos.

Los compuestos inventivos preferidos son aquellos de las fórmulas generales (IA) o (IIA)



(IA)



(IIA)

donde R, R^1, R^2, R^3, R^4, Q, W, X y Z, n y m son cada uno como se definen anteriormente para los compuestos de las fórmulas (I) y (II).

Otro, grupo preferido de los compuestos de la fórmula (I) o (II), o más preferiblemente de la fórmula (IA) o (IIA), son compuestos donde

R es un alquenilo C_{2-8}, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilo C_{0-8}-carbonil-amino- alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{0-8}, alquilo C_{1-8}-sulfonil-alquilo C_{0-8}, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado carbamoil-alquilo C_{0-8}, opcionalmente O-C_{1-8} alquilado carboxil-alquilo C_{0-8}, opcionalmente N y/o N' mono-, di- o tri-C_{1-8} alquilado ureido alquilo C_{0-8} o heterociclilcarbonil-alquilo C_{0-8}, cada uno de dichos radicales puede ser sustituido, preferiblemente por 1-4 alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, alcoxicarbonil C_{1-8}-(N-alquilo C_{1-8})-amino, alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-carbonil-(N-alquilo C_{1-8})-amino, alquilo C_{1-8}-sulfanil, alquilo C_{1-8}-sulfinil, arilo-alcoxi C_{0-8}, que es opcionalmente sustituido por 1 o 2 radicales arilo o alcoxi C_{1-8}, arilo, que es opcionalmente sustituido por 1 o 2 radicales arilo o alcoxi C_{1-8}, arilo-amino, ciano, cicloalcoxi C_{3-8}, halógeno, heterociclil-C_{0-8}-alquilo, heterociclil-alcoxi C_{0-6}, heterociclil-alquilo C_{0-8}-amino, heterociclil-carbonil, hidroxilo, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado amino, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado carbamoil-C_{0-8}-alquilo, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado carbamoiloxi, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado sulfamoil, opcionalmente N-C_{1-8} alquilado, N-arilado o N-heterociclil-sustituido carbamoil, oxo, trifluorometoxi o trifluorometil;

R' es 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il o 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il sustituidos por al menos un sustituyente seleccionado de alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}

R^2 es un fenil, ciclohexil, tetrazolil, naftil o acenaftil, cada uno de dichos radicales puede ser no sustituido o sustituido, preferiblemente por 1-3 grupos alcanoiloxi C_{1-8} - alquilo C_{1-8}-alqueniloxi C_{1-2}, alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alcoxicarbonil C_{1-8}, alcoxicarboniloxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}, carboxi-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}-sulfanilo, alquilo C_{1-8}-sulfanilo, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alcoxi C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alquilo C_{1-8}, ciano, ciano-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}-alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{0-6}-cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}-alquilo C_{1-8}, halo-alquilo C_{1-8}, halógeno, hidroxi-alquilo C_{1-8}, hidroxilo, óxido, trifluorometoxi o trifluorometil, o un grupo alquilenodioxi C_{1-8}, y/o por un radical L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U;

L1, L2, L3, L4 y L5 son cada uno independientemente un enlace, alquileno C_{1-8}, alquenileno C_{2-8} o alquinileno C_{2-8}, cicloalqueno C_{3-8} o están ausentes;

T1, T2, T3 y T4 son cada uno independientemente

(a) un enlace, o están ausentes, o son uno de los grupos

(b)-CH(OH)-

(c)-CH(OR^6)-

(d) -CH(NR^5R^8)-

(e)-CO-

(f)-CR^7R^8-

(g) -O- o -NR^6-

(h) -$S(O)_{0-2}$-

(i) -SO_2NR^6-

(j) -NR^6SO_2-

(k) -$CONR^6$-

(l) -NR^6CO-

(m) -O-CO-

(n) -CO-O-

(o) -O-CO-O-

(p)-O-CO-NR^6-

(q) -N(R^6)-CO-N(R^6)-

(r) -N(R^6)-CO-O-

(s) pirrolidinileno, piperidinileno o piperazinileno

(t) -C(R^{11})(R^{12})-,

donde los enlaces que inician en (b)-(t), conducen a un átomo de carbono saturado o aromático del grupo adyacente, si el enlace inicia en un heteroátomo, y donde no más de dos grupos (b)-(f), tres grupos (g)-(h) y un grupo (i)-(t) están presentes;

R^3 es un hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} o alqueniloxi C_{2-8};

R^4 es un hidrógeno, alcoxi C_{1-8}, alquilo C_{1-8},oxi-alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}, opcionalmente (N-alquilo C_{1-8})-alcoxicarbonil C_{1-8}-amino-alcoxi C_{1-8}, opcionalmente (N-alquilo C_{1-8})-alquilo C_{1-8}-carbonilamino-alcoxi C_{1-8}, opcionalmente (N-mono- o N,N-di-C_1-C_8-alquilo)-amino-alcoxi C_{1-8}, cicloalquiloxi C_{3-8}, cicloalquiloxi C_{3-8}-alcoxi C_{1-8}, heterociclil- alcoxi C_{0-8}, heterocicliloxi-alcoxi C_{1-8}, hidroxi, oxo o hidroxi-alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8};

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-8} o acil, o, juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen, son un anillo heterociclico de 5- o 6- miembros el cual puede contener un átomo adicional de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^7 y R^8, juntos con el átomo de carbono al cual se unen, son un anillo de 3-7- miembros el cual puede contener uno o dos átomos -O- o -S-;

R^9 es un hidrógeno, alquilo C_{1-8}, acil o arilalquilo;

U es hidrógeno, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}, ciano, arilo o heterociclil;

Q es etileno o está ausente (fórmula (I)) y es etileno o metileno (fórmula (II));

X es oxígeno;

W es oxígeno o azufre si R^3 es un hidrógeno;

Z es alquileno C_{1-8};

n es 1;

m es 0 o 1;

y las sales farmacéuticamente utilizables de estos.

Se da más preferencia a los compuestos de las fórmulas (I), (IA), (II) y (IIA) en la cual W está ausente (m es 0), y con aquellos de las fórmulas (I) y (IA) en las cuales Q está ausente.

Los radicales R preferidos son alquilo C_{1-8}, alquilo C_{0-8}-carbonil-amino-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfonil-alquilo C_{1-8}, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado carbamoil-alquilo C_{0-8}, opcionalmente N y/o N' mono-, di- o tri-C_{1-8} alquilado ureido-alquilo C_{0-8}, heterociclil-alquilo C_{0-8}, o heterociclilcarbonil-alquilo C_{0-8}, cada uno de dichos radicales puede ser sustituido, preferiblemente por 1-4 alcoxi C_{1-8}. alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, alcoxicarbonil C_{1-8}-(N-alquilo C_{1-8})-amino, alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-carbonil-(N-alquilo C_{1-8})-amino, alquilo C_{1-8}-sulfanil, arilo-alcoxi C_{0-8}, que es opcionalmente sustituido por 1 o 2 radicales arilo o alcoxi C_{1-8}, arilo, que es opcionalmente sustituido por 1 o 2 radicales arilo o alcoxi C_{1-8}, ciano, halógeno, heterociclil, heterociclil-alquilo C_{0-8}-amino, heterociclil-carbonil, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado carbamoil-alquilo C_{0-8}, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado carbamoiloxi, hidroxilo, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado amino, trifluorometoxi y trifluorometil.

Ejemplos de radicales R^1 muy particularmente preferidos son heterociclil bicíclico, que consiste de un anillo fenilo anillado a un anillo heterociclico, tales como 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il o 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-il, que puede ser sustituido como se especifica anteriormente, especialmente por al menos un sustituyente seleccionado de alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, y, donde el anillo fenilo del sistema bicíclico se une a Z y al menos el anillo nori-fenilo se sustituye como se especifica.

Los radicales R^2 preferidos son fenil y fenil sustituidos por halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometoxi, trifluorometil, alqueniloxi C_{2-8}, alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}-sulfanilo, alquilo C_{1-8}-sulfanilo, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alcoxi C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-sulfanilo-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}, cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}-alcoxi C_{1-8}, heterociclil-alcoxi C_{0-6}, heterociclil-alcoxi C_{0-6}-alquilo C_{1-8}, halo-alquilo C_{1-8}, hidroxi alquilo C_{1-8}, ciano-alquilo C_{1-8}, carboxi-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-carboniloxi-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-carboniloxi-alquilo C_{1-8}, alcoxicarbonil C_{1-8} o alquilenodioxi C_{1-8}.

Los radicales R^2 que igualmente se prefieren son fenil y halofenil sustituidos por un radical L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U donde L1 y L2 son, preferiblemente ausentes o alquileno C_{1-8} y L3 está ausente y U es hidrógeno, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}; fenilpiperidinil, fenilpiperazinil, fenilpirrolidinil, fenil, es fenil o fenilpirrolidinil cada uno sustituido por un alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}, alquiltio C_{1-8}, alquilosulfinil C_{1-8}, alquilenodioxi C_{1-8}, halógeno, benzoil-alquilo C_{1-8}, halógeno-alquilo C_{1-8}, alcanoiloxi C_{1-8} o hidroxilo, o es naftil; piridil, tienil, pirazinil, triazolil, imidazolil, feniloxadiazolil, tieniloxadiazolil; furiloxadiazolil, feniloxazolil, benztiazolil, furil, pirimidil, nitrobenztiazolil, feniltetrazolil, piperidinil, tetrahidropiranil, morfolinil o indolil. En los grupos T1-T4, se da preferencia a las definiciones (a)-(c), (e)-(h), (k)-(n) y (r)-(t).

Ejemplos de los radicales R^2 particularmente preferidos son fenil no sustituido y fenil y halofenil cada uno sustituido por un alqueniloxi C_{2-8}, alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}-amino-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}-sulfanilo, alquilo C_{1-8}-sulfanilo, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alcoxi C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-sulfanilo-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfonil-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}, cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}-alcoxi C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{0-6}-cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alquilo C_{1-8}-amino-alquilo C_{1-8}, halógeno, heterociclil-alcoxi C_{0-6}, heterociclil-alcoxi C_{0-8}-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}amino-alquilo C_{1-8}, N-(halofenil)pirrolidiniloxi, N-(halo-fenil)pirrolidiniloxi-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-benziloxi-alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-fenoxi-alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-fenoxi-alquilo C_{1-8}, alcoxifenilo C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, halobenziloxi-alcoxi C_{1-8}, halofenoxi-alcoxi C_{1-8}, halofenoxi-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, halofenoxi-alquilo C_{1-8}, halofenil-alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8} o alquilo C_{1-8}benziloxi-alcoxi C_{1-8}.

Ejemplos de los radicales R^2, muy particularmente preferidos son el fenil y halofenil cada uno sustituido por alqueniloxi C_{2-8}, alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}-amino-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}-sulfanilo, alquilo C_{1-8}-sulfanilo, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfanilo, -alcoxi C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}sulfanil-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfonil-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}, cicloalquilo C_{3-8}-C_{0-8}-alcoxi-alcoxi C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{0-6}-cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alquilo C_{1-8}amino-alquilo C_{1-8}, halógeno, heterociclil-alcoxi C_{0-6}, heterociclil-alcoxi C_{0-6}-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}amino-alquilo C_{1-8}, N-(halo-fenil)pirrolidiniloxi, N-(halo-fenil)pirrolidiniloxi-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}benziloxi-alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}fenoxi-alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}fenoxi-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}fenil-alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, halobenziloxi-alcoxi C_{1-8}, halofenoxi-alcoxi C_{1-8},

halofenoxi-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, halofenoxi-alquilo C_{1-8}, halofenil-alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8} o alquilo C_{1-8}benziloxi-alcoxi C_{1-8}.

También los radicales R^2, muy particularmente preferidos son el fenil y halofenil cada uno sustituido como se define anteriormente con lo cual al menos un sustituyente está en la posición-para en relación con el enlace de R^2 con el resto de la molécula. Los sustituyentes preferidos --en la posición-para en relación con el enlace de R^2 con el resto de la molécula-- sobre R^2 son flúor, etil, propil, butil, isobutil, pentil, metilsulfanil, 2-metoxietilsulfanil, 3-metoxipropilsulfanil, 4-metoxibutilsulfanil, 4-metoxi-3-metil-butilsulfanil, aliloxi, metoxi, etoxi, propoxi, 4-metoxibutoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metoxietoxi, 3-ciclopropiloxipropoxi, (2-metoxi-ciclopropil)metoximetil, (2-metoximetil-ciclopropil)metoximetil, 3-metilsulfanilpropoxi, metoximetil, 2-metoxietoximetil, 3-metoxipropoximetil, 2-metil-3-metilsulfanil-propoximetil, ciclopropilmetoximetil, etoximetil, 2-metoxietil, 3-metoxi-2-metil-propoximetil, 2-metilsulfaniletoximetil, metilsulfanilmetil, 2-metoxietilsulfanilmetil, 3-metoxipropilsulfanilmetil y ciclopropilsulfanilmetil.

Un grupo de compuestos muy particularmente preferidos de la fórmula (I) o (II), o más preferiblemente de la fórmula (IA) o (IIA), son compuestos donde

R es un alquilo C_{1-8}, alquilo C_{0-8}-carbonil-amino-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfonil-alquilo C_{1-8}, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado carbamoil-alquilo C_{0-8}, opcionalmente N y/o N' mono-, di- o tri-C_{1-8} alquilado ureido-alquilo C_{0-8}, heterociclil-alquilo C_{0-8}, o heterociclilcarbonil-alquilo C_{0-8}, cada uno de dichos radicales puede ser sustituido, preferiblemente por 1-4 alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, alcoxicarbonil C_{1-8}-(N-alquilo C_{1-8})-amino, alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-carbonil-(N-alquilo C_{1-8})-amino, alquilo C_{1-8}-sulfanil, arilo-alcoxi C_{0-8}, que es opcionalmente sustituido por 1 o 2 radicales arilo o alcoxi C_{1-8}, arilo, que es opcionalmente sustituido por 1 o 2 radicales arilo o alcoxi C_{1-8}, ciano, halógeno, heterociclil, heterociclil-alquilo C_{0-8}-amino, heterociclil-carbonil, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquiladocarbamoil-alquilo C_{0-8}, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado carbamoiloxi, hidroxilo, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado amino, trifluorometoxi o trifluorometil;

R^1 es 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il o 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il que puede ser sustituido como se especifica arriba, especialmente por al menos un sustituyente seleccionado de alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8};

R^2 es un fenil o halofenil cada uno sustituido por un alqueniloxi C_{2-8}, alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}-amino-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}-sulfanilo, alquilo C_{1-8}-sulfanilo, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alcoxi C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}sulfanil-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}sulfonil-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}, cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}-alcoxi C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{0-6}-cicloalquilo C_{3-6}-alcoxi C_{0-6}-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alquilo C_{1-8}amino-alquilo C_{1-8}, halógeno, heterociclil-alcoxi C_{0-6}, heterociclil-alcoxi C_{0-6}-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}amino-alquilo C_{1-8}, N-(halofenil)pirrolidiniloxi, N-(halofenil)pirrolidiniloxi-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-benziloxi-alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-fenoxi-alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-fenoxi-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-fenil-alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, halobenziloxi-alcoxi C_{1-8}, halofenoxi-alcoxi C_{1-8}, halofenoxi-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, halofenoxi-alquilo C_{1-8}, halofenil-alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8} o alquilo C_{1-8}-benziloxi-alcoxi C_{1-8}, con lo cual al menos un sustituyente está en la posición-para en relación con el enlace de R^2 con el resto de la molécula. Los sustituyentes preferidos --en la posición-para en relación con el enlace de R^2 con el resto de la molécula-- en R^2 son flúor, etil, propil, butil, isobutil, pentil, metilsulfanil, 2-metoxietilsulfanil, 3-metoxipropilsulfanil, 4-metoxibutilsulfanil, 4-metoxi-3-metil-butilsulfanil, aliloxi, metoxi, etoxi, propoxi, 4-metoxibutiloxi, 3-metoxipropoxi, 2-metoxietoxi, 3-ciclopropiloxipropoxi, (2-metoxi-ciclopropil)metoximetil, (2-metoximetil-ciclopropil)metoximetil, 3-metilsulfanilpropoxi, metoximetil, 2-metoxietoximetil, 3-metoxipropoximetil, 2-metil)-3-metilsulfanil-propoximetil, ciclopropilmetoximetil, etoximetil, 2-metoxietil, 3-metoxi-2-metil-propoximetil, 2-metilsulfaniletoximetil, metilsulfanilmetil, 2-metoxietilsulfanilmetil, 3-metoxipropilsulfanilmetil y ciclopropilsulfanilmetil;

R^3 es un hidrógeno;

R^4 es un hidrógeno;

Q está ausente;

X es metileno;

Z es alquileno;

m = 0 y

n = 1

Los compuestos de las fórmulas (I) y (II), o preferiblemente de la fórmula (IA) o (IIA), y sus sales farmacéuticamente utilizables tienen acción inhibidora en la renina de enzima natural. La última pasa de los riñones en la sangre y se produce la conversión del angiotensinógeno para formar el decapéptido angiotensina I, que luego se convierte en el pulmón, los riñones y otros órganos al octapéptido angiotensina II. La angiotensina II aumenta la presión sanguínea tanto directamente por la constricción arterial como indirectamente por la liberación de la hormona aldosterona que inhibe la liberación del ion sodio a partir de las glándulas suprarrenales, que se asocia con un aumento en el volumen

líquido extracelular. Este aumento se puede atribuir a la acción de la angiotensina II por si misma o del heptapéptido angiotensina III, formado de esta como un producto de la conversión. Los inhibidores de la actividad enzimática de la renina producen una reducción en la formación de la angiotensina I y, como una consecuencia de ello, la formación de una cantidad más pequeña de la angiotensina II. La concentración reducida de esta hormona péptido activa es la causa inmediata de la acción hipotensora de los inhibidores de la renina.

Un procedimiento experimental para detectar la acción de los inhibidores de la renina es por medio de pruebas in vitro, en las cuales la reducción de la formación de angiotensina I en diferentes sistemas (plasma humano, renina humana purificada junto con sustrato de renina sintética o natural) se determina.

Una prueba in vitro que se utiliza, es el acuerdo con Nussberger et. al (1987) J. Cardiovascular Pharmacol., Vol. 9, p. 39-44 que sigue. Esta prueba mide la formación de angiotensina I en el plasma humano. La cantidad de angiotensina I formada se determina en un radioinmunoensayo posterior. Inhibidores de la acción que tienen en la formación de angiotensina I, se prueba en este sistema mediante la adición de diferentes concentraciones de estas sustancias. La IC_{50} se refiere a aquella concentración del inhibidor particular que reduce la formación de la angiotensina I en un 50%. Los compuestos de la presente invención muestran acción inhibidora en los sistemas in vitro a concentraciones mínimas de alrededor 10^{-3} a cerca de 10^{-10} mol/l.

Ilustrativos de la invención, los compuestos de los ejemplos 10, 12, 21, 33, 40, 53, y 120 inhiben la formación de angiotensina I con los valores de IC_{50} en el rango de alrededor 10^{-5} a cerca de 10^{-7} mol/l.

En animales sin sal, los inhibidores de la renina producen una disminución de la presión sanguínea. La renina humana difiere de la renina de otras especies. Para probar los inhibidores de la renina humana, se utilizan primates (marmosets, Callithrixjacchus), porque la renina humana y la renina de primates son sustancialmente homólogas en la región activa enzimáticamente. Una prueba in vivo que se utiliza, es de la siguiente manera: los compuestos de prueba se ensayan en monos normotensos de ambos géneros y que tienen un peso corporal de aproximadamente 350 g, que son conscientes, capaces de moverse libremente y en sus jaulas normales. La presión sanguínea y la frecuencia cardíaca se midieron utilizando un catéter en la aorta descendente y se registraron radiométricamente. La liberación endógena de la renina se estimula por la combinación de una dieta baja en sal por 1-semana con una sola inyección intra-muscular de furosemida (ácido 5-(aminosulfonil)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil)amino] benzoico) (5 mg/kg). 16 horas después de la inyección de furosemida, las sustancias de prueba se administran ya sea directamente en la arteria femoral por medio de una inyección canular o en el estómago por sonda como una suspensión o solución, y su efecto en la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca se evaluó. Los compuestos de la presente invención reducen efectivamente la presión sanguínea en la prueba in vivo descrita a dosis de aproximadamente 0.003 a cerca de 0.3 mg/kg i.v. y a dosis de aproximadamente 0.3 a cerca de 30 mg/kg p.o.

Los compuestos de las fórmulas (I) o (II), o preferiblemente de la fórmula (IA) o (IIA), y sus sales farmacéuticamente utilizables pueden encontrar uso como medicamentos, por ejemplo en la forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar vía enteral, tal como vía oral, por ejemplo en la forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, comprimidos recubiertos con azúcar, cápsulas de gelatina dura y suave, soluciones, emulsiones o suspensiones, vía nasal, por ejemplo en la forma de inhaladores nasales, vía rectal, por ejemplo en la forma de supositorios, o vía transdérmica, por ejemplo en la forma de ungüentos o parches. La administración también puede ser parenteral, tal como intramuscular o intravenosa, por ejemplo en la forma de soluciones para inyección.

Para preparar los comprimidos, comprimidos recubiertos, comprimidos recubiertos con azúcar y cápsulas de gelatina dura, los compuestos de las fórmulas (I) o (II), o preferiblemente de la fórmula (IA) o (IIA), y las sales farmacéuticamente utilizables de estos, se pueden procesar con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes. Tales excipientes utilizados, por ejemplo para los comprimidos, comprimidos recubiertos y cápsulas de gelatina dura, pueden ser lactosa, almidón de maíz, o derivados de estos, talco, ácido esteárico o sales de estos etc. Los excipientes apropiados para cápsulas de gelatina suaves son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etc. Los excipientes apropiados para preparar soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc. Los excipientes apropiados para soluciones para inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, ácidos biliares, lecitina, etc.

Los excipientes apropiados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos, etc. Las preparaciones farmacéuticas adicionalmente también pueden comprender conservantes, solubilizadores, sustancias que incrementan la viscosidad, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para alterar la presión osmótica, soluciones reguladoras, recubrimientos o antioxidantes. También, pueden comprender otras sustancias valiosas terapéuticamente.

La presente invención además proporciona el uso de los compuestos de las fórmulas (I) o (II), o preferiblemente de la fórmula (IA) o (IIA), y las sales farmacéuticamente utilizables de estos, en el tratamiento o prevención de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, y también el glaucoma, infarto del miocardio, insuficiencia renal y restenosis de mamíferos, especialmente de los seres humanos.

Los compuestos de las fórmulas (I) o (II), o preferiblemente de la fórmula (IA) o (IIA), y las sales farmacéuticamente utilizables de estos, también se pueden administrar en combinación con uno o más agentes que tienen acción cardiovascular, por ejemplo α- y β-bloqueadores tales como fentolamina, fenoxibenzamina, prazosin, terazosin, tolazina, atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, carteolol etc.; vasodilatores tales como hidralazina, minoxidil, diazóxido, nitroprusiato, flosequinan etc.; antagonistas del calcio tales como amrinone, benciclan, diltiazem, fendilina, flunarizina, nicardipina, nimodipina, perhexileno, verapamilo, galopamilo, nifedipino etc.; inhibidores de ACE tales como cilazapril, captopril, enalapril, lisinopril etc.; activadores del potasio tales como pinacidil; anti-serotoninérgicos tales como ketanserina; inhibidores de la sintetasa del tromboxano; inhibidores de la endopeptidasa neutral (inhibidores NEP); antagonistas de la angiotensina II; y también diuréticos tales como hidroclorotiazida, clorotiazida, acetazolamida, amilorida, bumetanida, benztiazida, ácido etacrínico, furosemida, indacrinona, metolazona, espironolactona, triamtereno, clortalidona etc.; simpatolíticos tales como metildopa, donidina, guanabenzo, reserpina; y otros agentes que son apropiados para el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca o enfermedades vasculares en humanos y animales que se asocian con la diabetes o trastornos renales tales como falla renal agua o crónica. Tales combinaciones se pueden emplear por separado o en preparaciones que comprenden una pluralidad de componentes.

Otras sustancias que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de las fórmulas (I) o (II), o preferiblemente de la fórmula (IA) o (IIA), son los compuestos de las clases (i) a (ix) en la página 1 de WO 02/40007 (y también las preferencias y otros ejemplos que figuran en esta) y las sustancias especificadas en las páginas 20 y 21 de WO 03/027091.

La dosis puede variar dentro de los extensos límites y por supuesto, se tiene que adaptar a las circunstancias individuales en cada caso particular. En general, para la administración oral, una dosis diaria de aproximadamente 3 mg a cerca de 3 g, preferiblemente alrededor de 10 mg a cerca de 1 g, por ejemplo alrededor de 300 mg, por adulto (70 kg), dividido en preferiblemente 1-3 dosis individuales que, por ejemplo, pueden ser de igual tamaño, pueden ser apropiadas, aunque el límite superior especificado también puede ser superado si se considera apropiado; por lo general, los niños reciben una dosis inferior de acuerdo con su edad y peso corporal.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. Todas las temperaturas se reportan en grados centígrados, las presiones en mbar. A menos que se indique de otra manera, las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente. La abreviatura "Rf = xx (A)" significa, por ejemplo, que el valor Rf xx se obtiene en el sistema de solvente A. La relación de los solventes relativa entre estos, siempre se reporta en partes por volumen. Los nombres químicos de los productos finales e intermedios fueron obtenidos con la ayuda del programa AutoNom 2000 (Nomenclatura Automática).

Gradiente de HPLC en Hypersil BDS C-18 (5 mm); columna: 4 x 125 mm

90% agua*/10% acetonitrilo* a 0% agua*/100% acetonitrilo* en 5 minutos + 2.5 minutos (1.5 ml/min); *: conteniendo 0.1% de ácido trifluroacético

Las siguientes abreviaturas se utilizan:

Rf relación de la distancia a la cual una sustancia viaja con la distancia del frente del eluente a partir del punto de inicio en la cromatografía de capa delgada

Rt tiempo de retención de una sustancia en HPLC (en minutos)

m.p. punto de fusión (temperatura)

Procedimiento general A (N-Tos-desprotección)

A una solución en agitación de 0.09 mmol "tosilamida" en 10 ml de metanol, se le adicionan 0.44 mmol de fosfato ácido de sodio y 0.90 mmol de amalgama de sodio (10% Na) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita por 2-18 horas, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio. El solvente se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título.

Procedimiento general B: (N-p-Metoxifenil desprotección)

A una solución en agitación de 0.5 mmol "p-metoxianilina" en 10 ml de acetonitrilo/agua (1:1) se le adiciona una solución de 1.43 mol de nitrato de cerio amonio en 5.0 ml de agua a 0˚C. La mezcla se agita por 30 min, seguido por la adición de 1.0 g de sulfito de sodio. Después de otros 30 min, la mezcla se diluye con agua y se extrae con metil ter-butil éter. La fase orgánica se seca y concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título.

Procedimiento general C: (BH_3-Reducción)

A una solución en agitación de 1 mmol de "lactama" en 3 ml de tetrahidrofurano se mezcla con 2-4 mmol de borano-tetrahidrofurano (1M en tetrahidrofurano) y se calienta a 50˚C durante 2-8 horas. La mezcla de reacción se apaga, mediante la adición de 10 ml de metanol y se concentra bajo presión reducida. El compuesto de título se obtiene a partir del residuo por medio de la cromatografía instantánea (SiO_2 60F).

Procedimiento general D: (Formación de Amida)

A una solución en agitación de 1.0 mmol de "ácido" y "1.0 mmol de "amina" en 20 ml de diclorometano, se le adicionan 5.0 mmol de trietilamina y 1.0 mmol de ácido tri-propilfosfónico cíclico anhidro [68957-94-8] (50% en acetato de etilo) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita por 1-3 horas, se diluye con diclorometano, se lavan con ácido clorhídrico 1N y salmuera. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y el solvente se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título.

Procedimiento general E: (Hidrogenación)

A una solución en agitación de 1 mmol del "sustrato" en 15 ml de tetrahidrofurano se le adicionan 100-200 mg Pd/C 10% y la mezcla de reacción se hidrogena a 15-20˚C. La mezcla de reacción se filtra y concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título.

Procedimiento general F: (Mesilación)

A una solución en agitación de 1 mmol de "alcohol" en 10 ml de diclorometano, se le adicionan 5 mmol de trietilamina y 2 mmol de metanosulfonil cloruro a 0˚C. La mezcla de reacción se deja en agitación por 1 hora, se diluye con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 1N, y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título o directamente se utiliza en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Ejemplo 1

{(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-metanol

A una solución en agitación de 0.10 g del ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-2-carboxílico etil éster en 10 ml de tetrahidrofurano se le adicionan 17.0 mg de hidruro de aluminio-litio a 0˚C. La mezcla de reacción se agita por 1 hora a esta temperatura, se diluye con metil ter-butil éter y se apaga, mediante la adición de 2.0 ml de solución saturada acuosa de sulfato de sodio. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, se filtra y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) ácido (2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-2-carboxílico etil éster

De acuerdo con el procedimiento general B, 0.3 g del ácido (2S,4R,5R)-1,4-bis-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-2-carboxílico etil éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.15 (diclorometano-metanol-amoniaco concentrado al 25% 200:10:1); Rt = 3.53.

b) ácido (2S,4R,5R)-1,4-Bis-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-2-carboxílico etil éster

A una solución en agitación de 5.20 g del ácido (2S,4R,5R)-5-hidroxi-1,4- bis(4-metoxi-fenil)piperidina-2-carboxílico etil éster y 5.62 g del ácido 2,2,2-tricloro-acetimidico 4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil éster en 150 ml de diclorometano se le adiciona 1.1 ml del ácido trifluorometano sulfónico a -30˚C. La mezcla de reacción se deja en agitación por otra hora a esta temperatura y luego se deja calentar a 0˚C dentro de 2 horas. La mezcla se apaga, mediante la adición de hidróxido de sodio 2N, se extrae con diclorometano, se seca sobre sulfato de sodio y concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color marrón. Rf = 0.15 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 4.73.

c) ácido (2S,4R,5R)-5-Hidroxi-1,4-bis(4-metoxi-fenil)piperidina-2-carboxílico etil éster

A una solución en agitación de 19.5 g del ácido (S)-1,4-bis-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico etil éster en 400 ml de tetrahidrofurano, se le adicionan 56 ml de una solución de borano-tetrahidrofurano (1 M) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a 40˚C por 2-6 horas, se enfría a temperatura ambiente, y se apaga por la adición de 50 ml de solución de hidróxido de sodio 2N y 100 ml de solución de peróxido de hidrógeno al

30%. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un sólido de color amarillo. Rf = 0.33 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 3.58.

d) ácido (S)-1,4-Bis-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico etil éster

A una suspensión de 38.0 g del ácido (S)-1-(4-metoxi-fenil)-4-trifluorometanosulfoniloxi-1,2,3,6-tetrahidropiridina-2-carboxílico etil éster, 18.1 g de ácido 4-metoxifenilborónico, 6.45 g de cloruro de litio en 300 ml de dimetoxietano se le adicionan 100 ml de etanol, 160 ml de solución de carbonato de sodio 2N y 2.22 g de tetrakis (trifenilfosfina) paladio. La mezcla de reacción se calienta a 75˚C por 3-6 horas y se deja enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtra y la torta del filtrado se vuelve a disolver en diclorometano y agua. La suspensión se filtra de nuevo y la fase orgánica se concentra bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de título como un sólido incoloro. Rf = 0.25 (EtOAc-heptano 1:4); Rt = 5.00.

e) ácido (S)-1-(4-Metoxi-fenil)-4-trifluorometanosulfoniloxi-1,2,3,6-tetrahidropiridina-2-carboxílico etil éster

A una solución en agitación de 0.94 g del ácido (S)-1-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-piridina-2-carboxílico etil éster [690224-49-8] en 20 ml de tetrahidrofurano, se le adiciona una solución de 3.7 ml de L-selectride (0.5M, Aldrich 17,849-7) a -78˚C. La mezcla se agita por 1 hora y una solución de 1.18 g de N-feniltrifluorometanosulfonimida (Fluka 78175) en 8 ml de tetrahidrofurano se adiciona y la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (óxido de aluminio, Fluka 06290), para proporcionar el compuesto de título como un sólido de color marrón. Rf = 0.2 (EtOAc-heptano 1:9); Rt = 5.14.

f) ácido 2,2,2-Tricloro-acetimidico 4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil éster

A una solución en agitación de 8.50 g de 6-hidroximetil-4-(3-metoxi-propil)-4H- benzo[1,4]oxazin-3-ona en 200 ml de dietileter, se le adicionan 1.28 g de hidruro de sodio a 0˚C. La mezcla se agita por 1 hora y se concentra a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón, que además no se purifica y se utiliza directamente en la siguiente etapa. Rf = 0.5 (EtOAc-heptano 1:1).

g) 6-Hidroximetil-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Una suspensión en agitación de 1.79 g de 6-hidroximetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 2.20 ml de 1-clor-3-metoxipropano, 10 g de fluoruro de potasio sobre óxido de aluminio y 0.033 g de yoduro de potasio en 150 ml de acetonitrilo, se calienta a reflujo por 72 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra y concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título. Rf = 0.60 (diclorometano - metanol 9:1); Rt = 2.74.

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

A una mezcla de 6.9 g del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carboxílico metil éster [604756-32-3] en 230 ml de tetrahidrofurano, se le adicionan 88.9 ml de hidruro de diisobutilaluminio (1.5M en tolueno) a -40˚C. La mezcla de reacción se agita por 1.5 horas a -40˚C a -20˚C y se vierte en 150 ml del ácido clorhídrico 2N. La fase orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y concentra bajo presión reducida. El residuo se cristaliza a partir del etanol para proporcionar el compuesto de título como un sólido de color beige. Rf = 0.16 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 2.23, m.p.: 186 - 187˚C.

Ejemplo 2

Ácido (2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin -6-ilmetoxi]-piperidina-2-carboxílico etil éster

De acuerdo con el procedimiento general B, 0.1 g del ácido (2S,4R,5R)-1,4-bis-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-2-carboxílico etil éster (a partir del ejemplo 1 b), se utilizan. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título.

Ejemplo 3

Ácido (2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-2-carboxílico (bifenil-3-ilmetil)-amida

De acuerdo con el procedimiento general E, 0.05 g del ácido (2S,4R,5R)-2-[(bifenil-3-ilmetil)-carbamoil]-4-(4-metoxi fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxílico benzilo éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) ácido (2S,4R,5R)-2-[(Bifenil-3-ilmetil)-carbamoil]-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1-carboxílico benzilo éster

De acuerdo con el procedimiento general D, 0.07 g del ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1,2-carboxílico 1-benzilo éster y 3-fenilbenzilamina, se hacen reaccionar para proporcionar el compuesto de título como un sólido incoloro. Rf = 0.15 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.62.

b) ácido (2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1,2-dicarboxilico 1-benzilo éster

A una solución de 1.5 g del ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-2-carboxílico etil éster (a partir del ejemplo 2) en 60 ml de metanol-tetrahidrofurano-agua 1:1:1, se le adicionan 2.85 ml de una solución de hidróxido de litio 1N a 0˚C. La agitación se continua por otras 2 horas a temperatura ambiente, seguido por la adición de 40 ml de acetato de etilo, 20 ml de solución saturada acuosa de carbonato de sodio y 0.42 ml de cloroformato de benzilo. La mezcla de reacción se agita por 1 hora, se diluye con acetato de etilo y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.13 (EtOAc); Rt = 4.77.

Ejemplo 4

((2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin -6-ilmetoxi] -piperidin-2-il}-(3-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona

De acuerdo con el procedimiento general E, 0.08 g del ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-2-(3-fenil-pirrolidina-1-carbonil)-piperidina-1-carboxílico benzilo éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) ácido (2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-2-(3-fenil-pirrolidina-1-carbonil)-piperidina-1-carboxílico benzilo éster

De acuerdo con el procedimiento general D, 0.10 g del ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1,2-dicarboxilico 1-benzilo éster (a partir del ejemplo 3b) y la 3-fenilpirrolidina, se hacen reaccionar para proporcionar el compuesto de título como un sólido incoloro. Rf = 0.15 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.47.

Ejemplo 5

Ácido (2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-2-carboxílico metilamida

De acuerdo con el procedimiento general E, 0.06 g del ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-2- etilcarbamoil-piperidina-1-carboxílico benzilo éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) ácido (2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-2-metilcarbamoil-piperidina-1-carboxílico benzilo éster

De acuerdo con el procedimiento general D, 0.05 g del ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1,2-dicarboxilico 1-benzilo éster (a partir del ejemplo 3b) y metilamina-clorhidrato se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.50 (diclorometano-metanol 9:1); Rt = 4.52.

Ejemplo 6

Ácido (2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin -6-ilmetoxi]-piperidina-2-carboxílico amida

De acuerdo con el procedimiento general E, 0.06 g del ácido (2S,4R,5R)-2-carbamoil-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6ylmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) ácido (2S,4R,5R)-2-Carbamoil-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster

A una solución de 0.51 g del ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1,2-dicarboxilico 1-benzilo éster (a partir del ejemplo 3b) en 1 ml de diclorometano, se le adicionan 1.2 ml de trietilamina y 0.79 ml de isopropil cloroformato. La mezcla de reacción se agita por 10 minutos, seguida por la adición de 2 ml de amoniaco concentrado al 25%. Después de otros 10 minutos, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 0.5N y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.50 (diclorometano-metanol 9:1); Rt = 4.50.

Ejemplo 7

Ácido (2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-2-carboxílico

De acuerdo con el procedimiento general E, 0.05 g del ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1,2-dicarboxilico 1-benzilo éster (a partir del ejemplo 3b), se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Ejemplo 8

Ácido (2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina- 2-carboxílico dimetilamida

De acuerdo con el procedimiento general E, 28.0 mg del ácido (2S,4R,5R)-2-dimetilcarbamoil-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) ácido (2S,4R,5R)-2-Dimetilcarbamoil-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster

Similar al ejemplo 6a, 50.0 mg del ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2Hbenzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]piperidin-1,2-dicarboxilico 1-benzilo éster (a partir del ejemplo 3b), se dejan reaccionar con la dimetilamina para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.04 (diclorometano-metanol 98:2); Rt = 4.85.

Ejemplo 9

2-{(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-*N*-metil-*N*-quinolin-2-ilmetil-acetamida

De acuerdo con el procedimiento general E, 50.0 mg del ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-2-[(metil-quinolin-2-ilmetilcarbamoil)-metil]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) ácido (2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-2-[(metil-quinolin-2-ilmetil-carbamoil)-metil]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster

De acuerdo con el procedimiento general D, 42.0 mg del ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster y metil-quinolin-2-ilmetil-amina [136727-11-2], se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.50 (diclorometano:metanol 10:1); Rt = 4.69.

b) ácido (2S,4R,5R)-2-Carboximetil-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster

A una solución de 45 mg del ácido (2S,4R,5R)-2-(2-diazo-acetil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico benzilo éster en 10 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de agua, se le adicionan 0.027 ml de trietilamina y 8.0 mg de trifluoroacetato de plata a -15°C. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente, se agita por otras 2 horas, se diluye con metil ter-butil éter y se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color marrón. Rf = 0.25 (EtOAc); Rt = 4.82.

c) ácido (2S,4R,5R)-2-(2-Diazo-acetil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster

A una solución de 0.1 g del ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1,2-carboxílico 1-benzilo éster (a partir del ejemplo 3b) en 10 ml de tetrahidrofurano, se le adicionan 0.023 ml de trietilamina y 0.014 ml de etil cloroformato a -15˚C. La mezcla de reacción se deja calentar a 0˚C, se agita por 30 minutos a esta temperatura y se enfría a -10˚C, seguido por la adición de 20 ml de una solución de diazometano en dietil éter (1.5%). La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente durante la noche, se diluye con ter-butil metil éter y la fase orgánica se lava con una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado, se seca sobre sulfato de sodio y concentra bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de título después de la cromatografía instantánea (SiO2 60F) como un aceite de color amarillo. Rf = 0.16 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.12.

Ejemplo 10

2-{(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-*N*-metil-acetamida

De acuerdo con el procedimiento general E, 52.0 mg del ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5- [4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro - 2H- benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-2-metilcarbamoilmeti -piperidina-1-carboxílico benzilo éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) ácido (2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-2-metilcarbamoilmetil-piperidina-1-carboxílico benzilo éster

Similar al ejemplo 6a, 50.0 mg del ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H- benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster (a partir del ejemplo 9b), se hacen reaccionar con la metilamina para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.35 (diclorometano-metanol 9:1); Rt = 4.57.

Ejemplo 11

2-{(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-N,N-dimetil-acetamida

De acuerdo con el procedimiento general E, 68.0 mg del ácido (2S,4R,5R)-2-dimetilcarbamoilmetil-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título. El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) ácido (2S,4R,5R)-2-Dimetilcarbamoilmetil-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster

Similar al ejemplo 6a, 50.0 mg del ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster (a partir del ejemplo 9b), se hacen reaccionar con la dimetilamina para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.40 (diclorometano-metanol 9:1); Rt = 4.82.

Ejemplo 12

N-Benzil-2-{(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-acetamida

De acuerdo con el procedimiento general E, 50.0 mg del ácido (2S,4R,5R)-2-(benzilcarbamoil-metil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) ácido (2S,4R,5R)-2-(Benzilcarbamoil-metil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster

De acuerdo con el procedimiento general D, 50.0 mg del ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster (a partir del ejemplo 9b), se hacen reaccionar con benzilamina para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf=0.50 (diclorometano-metanol 9:1); Rt=5.17.

Ejemplo 13

N-Benzil-2-{(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-N-metil-acetamida

De acuerdo con el procedimiento general E, 50.0 mg del ácido (2S,4R,5R)-2-[(benzilo-metil-carbamoil)-metil]-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) ácido (2S,4R,5R)-2-[(Benzil-metil-carbamoil)-metil]-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2Hbenzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster

De acuerdo con el procedimiento general D, 50.0 mg del ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster (a partir del ejemplo 9b), se hacen reaccionar con benzilo metil amina para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.11 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.47.

Ejemplo 14

N-(1H-Indol-3-ilmetil)-2-{(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-N-metil-acetamida

De acuerdo con el procedimiento general E, 50.0 mg del ácido (2S,4R,5R)-2-{[(1H-indol-3-ilmetil)-metilcarbamoil]-metil}-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) ácido (2S,4R,5R)-2-{[(1H-Indol-3-ilmetil)-metil-carbamoil]-metil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster

De acuerdo con el procedimiento general D, 50.0 mg del ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster (a partir del ejemplo 9b), se hacen reaccionar con (1H-Indol-3-ilmetil)-metilamina [36284-95-4] para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.20 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 5.23.

Ejemplo 15

2-{(2S,4R,5R)-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-etanol

De acuerdo con el procedimiento general E, 70.0 mg del ácido (2S,4R,5R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) ácido (2S,4R,5R)-2-(2-Hidroxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster

A una solución de 0.10 g del ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster (a partir del ejemplo 9b) en 8.0 ml de tetrahidrofurano, se le adicionan 0.31 ml de una solución de borano tetrahidrofurano (1 M) a 50°C. La mezcla de reacción se agita por 2 horas a esta temperatura, se deja enfriar a temperatura ambiente y se apaga, mediante la adición de metanol. La mezcla se concentra bajo presión reducida y el residuo obtenido se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.50 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 4.95.

Ejemplo 16

2-{(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-N-metil-N-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-acetamida

De acuerdo con el procedimiento general E, 45.0 mg del ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-2-{[metil-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-carbamoil]-metil}-piperidina-1-carboxílico benzilo éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) ácido (2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-2-{[metil-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-carbamoil]-metil}-piperidina-1-carboxílico benzilo éster

De acuerdo con el procedimiento general D, 50.0 mg del ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster (a partir del ejemplo 9b), se hacen reaccionar con metil-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-amina [137898-62-5], para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.65 (diclorometano-metanol 9:1); Rt = 4.59.

Ejemplo 17

2-{(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-N-quinolin-2-ilmetil-acetamida

De acuerdo con el procedimiento general E, 64.0 mg del ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-2-[(metil-quinolin-2-ilmetil-carbamoil)-metil]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-2-[(metil-quinolin-2-ilmetil-carbamoil)-metil] piperidina-1-carboxílico benzilo éster

De acuerdo con el procedimiento general D, 50.0 mg del ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster (a partir del ejemplo 9b), se hacen reaccionar con metil-quinolin-2-ilmetilamina [5760-20-3], para proporcionar el compuesto de título como un sólido de color amarillo. Rf = 0.25 (diclorometano-metanol 9:1); Rt = 4.52.

Ejemplo 18

6-[(3R,4R,6S)-6-(2-Metoxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general E, 47.0 mg del ácido (2S,4R,5R)-2-(2-metoxi-etil)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) ácido (2S,4R,5R)-2-(2-Metoxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster

A una solución de 0.10 g del ácido (2S,4R,5R)-2-(2-metanosulfoniloxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster en 2.0 ml de N,N-dimetilformamida, se le adicionan 0.060 ml de una solución de metóxido de sodio 5M en metanol a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita por 5 horas, se diluye con metil ter-butil éter, se lava con ácido clorhídrico 1N y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color ligeramente marrón. Rf = 0.25 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.47.

b) ácido (2S,4R,5R)-2-(2-Metanosulfoniloxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster

De acuerdo con el procedimiento general F, 0.35 g del ácido (2S,4R,5R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster (a partir del ejemplo 15a), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color ligeramente marrón. Rf = 0.15 (diclorometano-metanol 10:1); Rt = 5.16.

Ejemplo 19

3-{(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-*N*-metil-propionamida

De acuerdo con el procedimiento general E, 70.0 mg del ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6ilmetoxi]-2-(2-metilcarbamoil-etil)-piperidina-1-carboxílico benzilo éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) ácido (2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-2-(2-metilcarbamoil-etil)-piperidina-1-carboxílico bencilo éster

Similar al ejemplo 6a, 80.0 mg del ácido (2R,4R,5R)-2-(2-carboxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencilo éster, se hacen reaccionar con la metilamina para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.35 (diclorometano-metanol 9:1); Rt = 4.69.

b) ácido (2R,4R,5R)-2-(2-Carboxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencilo éster

Una solución en agitación de 0.90 g del ácido (2R,4R,5R)-2-(2-ciano-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencilo éster en 20 ml de etanol y 20 ml de hidróxido de sodio 2N, se calienta a 85˚C durante la noche. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se acidifica, mediante la adición de una solución de ácido clorhídrico 1N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.50 (diclorometano-metanol 10:1); Rt = 4.85.

c) ácido (2R,4R,5R)-2-(2-Ciano-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencilo éster

A una solución en agitación de 0.90 g del ácido (2S,4R,5R)-2-(2-metanosulfoniloxi-etil)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencilo éster (a partir del ejemplo 18b) en 10 ml de dimetilsulfóxido, se le adicionan 0.25 g de cianuro de sodio y la mezcla se calienta a 50˚C por 4 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.30 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.20.

Ejemplo 20

3-{(2R,4R,SR)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-N-fenil-propionamida

De acuerdo con el procedimiento general E, 0.11 g del ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-2-(2-fenilcarbamoil-etil)-piperidina-1-carboxílico bencilo éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) ácido (2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-2-(2-fenilcarbamoil-etil)-Piperidina-1-carboxílico bencilo éster

De acuerdo con el procedimiento general D, 0.10 g del ácido (2R,4R,5R)-2-(2-carboxi-etil)-4-(4-metoxi-pheny)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencilo éster (a partir del ejemplo 19b) y anilina se hacen reaccionar para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.50 (diclorometano-metanol 10:1); Rt = 5.40.

Ejemplo 21

N-(2-{(25,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-etil)-benzamida

De acuerdo con el procedimiento general E, 50.0 mg del ácido (2S,4R,5R)-2-(2-benzoilamino-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencilo éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) ácido (2S,4R,5R)-2-(2-Benzoilamino-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencilo éster

De acuerdo con el procedimiento general D, 50.0 mg del ácido (2S,4R,5R)-2-(2-amino-etil)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencilo éster, se hacen reaccionar con ácido benzoico para proporcionar el compuesto de título después de la cromatografía instantánea (SiO_2 60F) como un aceite incoloro. Rf = 0.50 (diclorometano-metanol 10:1); Rt= 5.33.

b) ácido (2S,4R,5R)-2-(2-Amino-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencilo éster

A una solución de 70.0 mg del ácido (2S,4R,5R)-2-(2-azido-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster en 4.0 ml de tetrahidrofurano y 0.4 ml de agua, se le adicionan 30 mg de trifenilfosfina. La mezcla de reacción se agita por 2 días a temperatura ambiente, se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.05 (diclorometano-metanol 10:1); Rt = 4.27.

c) ácido (2S,4R,5R)-2-(2-Azido-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster

A una solución de 98.0 mg del ácido (2S,4R,5R)-2-(2-metanosulfoniloxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster (a partir del ejemplo 18b) en N,N-dimetilformamida, se le adicionan 94 mg de azida sódica y la mezcla resultante se agita por 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con agua, se extrae con metil ter-butil éter, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.47 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.65.

Ejemplo 22

3-{(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-N,N-dimetil-propionamida

De acuerdo con el procedimiento general E, 75 mg del ácido (2R,4R,5R)-2-(2-dimetilcarbamoil-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) ácido (2R,4R,5R)-2-(2-Dimetilcarbamoil-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster

Similar al ejemplo 6a, 80.0 mg del ácido (2R,4R,5R)-2-(2-carboxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster (a partir del ejemplo 19b), se hacen reaccionar con dimetilamina para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf =0.35 (diclorometano-metanol 9:1); Rt= 4.93.

Ejemplo 23

6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-(3-fenoxi-propil)-piperidin-3-vloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general E, 90.0 mg del ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-2-(3-fenoxi-propil)-piperidina-1-carboxílico benzilo éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) ácido (2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-2-(3-fenoxi-propil)-piperidina-1-carboxílico benzilo éster

A una solución en agitación de 120 mg del ácido (2R,4R,5R)-2-(3-hidroxi-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster en 8 ml de tetrahidrofurano se le adicionan 36.5 mg de trifenilfosfina y 0.052 ml de diisopropilazodicarboxilato a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita por 1 hora y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.30 (EtOAc-heptano 1:2); Rt = 6.06.

b) ácido (2R,4R,5R)-2-(3-Hidroxi-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster

Similar al ejemplo 15a, 0.2 g del ácido (2R,4R,5R)-2-(2-carboxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico benzilo éster (a partir del ejemplo 19b), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro.

Rf = 0.50 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 4.91.

Ejemplo 24

6-[(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-(3-fenil-propoximetil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 128 mg del 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-(3-fenil-propoximetil)-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 6-[(3R.4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-(3-fenil-propoximetil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

A una solución de 158 mg de [(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-metanol en 8 ml de N,N-dimetilformamida, se le adicionan 104 mg de hidruro de sodio, 0.048 ml de 1-brom-3-fenilpropano y 193 mg de tetrabutilamonio yoduro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante la noche, se diluye con agua, se extrae con metil ter-butil éter y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.30 (EtOAc-heptano 1:2); Rt = 6.11.

b) [(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-metanol

Similar al ejemplo 1, 0.45 g del ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-2-carboxílico etil éster, se hacen reaccionar con hidruro de alumino-litio para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.3 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 4.82.

c) ácido (2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-(4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-2-carboxílico etil éster

A una solución de 1.51 g del ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-2-carboxílico etil éster (a partir del ejemplo 1a) en 25 ml de diclorometano, se le adicionan 1.97 ml de trietilamina, 3.5 mg de 4-dimetilaminopiridina y 0.57 g de 4-toluenosulfonil cloruro a 0˚C. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente durante la noche, se diluye con agua y ácido clorhídrico 1N y la fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.50 (EtOAc:heptano 1:1); Rt = 5.44.

Síntesis alterna para el ejemplo 24b:

[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-metanol

A una solución en agitación de 17.09 g de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina en 200 ml de tetrahidrofurano, se le adicionan 42 ml de una solución 1N de tetrabutilamonio fluoruro en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita por 2 horas a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con metil ter-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo claro. Rf = 0.30 (EtOAc-heptano 2: 1); Rt = 4.82.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general C, 19.0 g de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, se utilizan para proporcionar el compuesto de título después de la cromatografía instantánea como un aceite de color amarillo oro. Rf = 0.50 (EtOAc-heptano 1:2); Rt = 6.44.

b) 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

A una solución en agitación de 22.65 g de (3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-l-(tolueno-4-sulfonil)-6-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-3-ol, 11.6 g de 6-bromometil-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 16.56 g de tetrabutilamonio yoduro en 200 ml de N,N-dimetilformamida, se le adicionan 1.63 g de hidruro de sodio a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita por 2 horas a temperatura ambiente, se vierte en agua congelada y se extrae con metil ter-butil éter. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y concentran bajo presión reducida. El

producto crudo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo claro. Rf = 0.50 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 6.74.

c) (3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-3-ol

A una solución en agitación de 19.3 g de (3R,4R,6S)-6-hidroximetil-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-ol en 400 ml de N,N-dimetilformamida se le adiciona 10.9 g de imidazol y 6.79 g de triisopropilclorsilano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante la noche, se diluye con ácido clorhídrico 1N y se extrae con ter-butil metil éter. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo leve. Rf =0.60 (EtOAc-heptano 1: 1); Rt = 6.39.

d) (3R,4R,6S)-6-Hidroximetil-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-ol

A una solución en agitación de 108.1 g de [(S)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1-2,3,6-tetrahidro-piridin-2-il]-metanol en 1000 ml de tetrahidrofurano, se le adicionan 504 ml de una solución de borano-tetrahidrofurano (1 M) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a 40˚C por 2-6 horas, se enfría a temperatura ambiente, y se apaga, mediante la adición de 150 ml de solución de hidróxido de sodio 2N y 150 ml de solución de peróxido de hidrógeno al 30%. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un sólido de color blanco. Rf = 0.19 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 3.67.

e) [(S)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2-il]-metanol

A una solución de 72.0 g de [(S)-4-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2-il]-metanol en 1.5 L de acetato de etilo y 1.5 L de carbonato de sodio acuoso 2N, se le adicionan 57.7 g de p-toluenosulfonil cloruro a 0˚C. La mezcla de reacción se agita durante la noche, se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se utiliza para la próxima etapa sin ninguna purificación adicional. Rf = 0.1 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 4.20.

f) [(S)-(4-Metoxi-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-2-il]-metanol

A una suspensión en agitación de 10.9 g de hidruro de alumino-litio en 11 de tetrahidrofurano, se le adiciona una solución de 43 g del ácido (S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico benzilo éster en 11 de tetrahidrofurano a 70˚C. La mezcla de reacción se agita por otras 3-4 horas a esta temperatura, se enfría a 0˚C y se apaga mediante la adición lenta de 12.4 mL de agua, 12.4 ml de hidróxido de sodio 2N y 37 ml de agua. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un sólido de color blanco. Rf = 0.17 (diclorometano-metanol-amoniaco concentrado al 25% 90:10:1); Rt = 2.55.

g) ácido (S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidro-piridina-2-carboxílico benzilo éster

A una solución de 1.8 g del ácido (S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-oxo-3,6-dihidro-2H-piridina-1,2-dicarboxilico 2-benzilo éster 1-ter-butil éster en 15 ml de 1,4 dioxano se le adicionan 1.2 ml de ácido clorhídrico 4N en 1,4 dioxano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita por 1 hora y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de título como un sólido de color blanco hueso. Rf = 0.1 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 3.94.

h) ácido (S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-oxo-3,6-dihidro-2H-piridina-1,2-dicarboxilico 2-benzilo éster 1-ter-butil éster

A una solución de 2.75 g de ácido 6-oxo-4-(tolueno-4-sulfoniloxi)-3,6-dihidro-2H-piridina-1,2-dicarboxilic 2-benzilo éster 1-ter-butil éster en 18 ml de tetrahidrofurano, se le adicionan 1.4 g del ácido 4-metoxifenilboronico, 3.15 g de fosfato de potasio, 0.12 g de 'ic'cl'hexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (X-PHOS) y 22 mg de acetato de paladio bajo argón. La mezcla de reacción se calienta a 80˚C por 2 horas, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un sólido de color marrón. Rf = 0.35 (EtOAc-heptano 1:2); Rt = 4.95.

i) ácido (S)-6-oxo-4-(tolueno-4-sulfoniloxi)-3,6-dihidro-2H-piridina-1,2-dicarboxilico 2-benzilo éster 1-ter-butil éster

Similar al ejemplo 24c, 9.43 g de ácido (2S)-4,6-dioxo-piperidina-1,2-dicarboxilico 2-benzilo éster 1-ter-butil éster [176436-10-5] se hacen reaccionar con p-tolueno sulfonil cloruro para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo Rf = 0.64 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.20.

j) 6-Bromometil- 4-(3-metoxi- propil)- 4H- benzo [1,4] oxazin- 3-ona

A una solución de 74.0 g de 6-hidroximetil-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (a partir del ejemplo 1g) en 600 ml de cloroformo, se le adiciona 58 ml de bromotrimetilsilano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita por 30 minutos y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2

60F), para proporcionar el compuesto de título como un sólido de color blanco hueso. Rf = 0.46 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 4.03.

Ejemplo 25

N-(2-{(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-etil)-acetamida

De acuerdo con el procedimiento general A, 50 mg de N-{2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etil}-acetamida, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) N-{2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxil-1-(tolueno-4-sulfonil)piperidin-2-il]-etil}-acetamida

A una solución de 131 mg de 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etilamina en 3 ml diclorometano, se le adicionan 0.124 ml de trietilamina y 0.015 ml de acetil cloruro. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 30 minutos y se diluye con diclorometano y agua. Las fases se separan y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color marrón. Rt = 4.67.

b) 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etilamina

A una solución en agitación de 189 mg de 6-[(3R,4R,6R)-6-(2-azido-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina en 20 ml de metanol se le adicionan 3.2 mg de Pd/C 10% y la mezcla de reacción se hidrogena a temperatura ambiente por 1.5 horas. La mezcla de reacción se filtra y concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rt = 4.30.

c) 6-[(3R,4R,6R)-6-(2-Azido-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Similar al ejemplo 21c, 235 mg del ácido metanosulfónico 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etil éster, se hacen reaccionar con azida sódica para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.46 (EtOAc-heptano 1: 1); Rt = 5.53.

d) ácido Metanosulfónico 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etil éster

De acuerdo con el procedimiento general F, 200 mg de 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etanol, se hacen reaccionar para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.20 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.12.

e) 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etanol

Similar al ejemplo 15a, 0.75 g del ácido [(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- acético, se reducen para proporcionar el compuesto de título obtenido como una espuma incolora. Rf = 0.1 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 4.83.

f) ácido [(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético

Similar al ejemplo 19b, 0.5 g de [(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2Hbenzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetonitrilo, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como una espuma de color verde. Rf = 0.33 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 4.76.

g) [(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(toluol-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetonitrilo

Similar al ejemplo 19c, 0.5 g de (2S,4R,5R)-ácido metanosulfónico 4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título. Rf = 0.26 (EtOAc-heptano 1:1); Rt=5.20.

h) (2S,4R,5R)-ácido Metanosulfónico 4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4 dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil éster

De acuerdo con el procedimiento general F, 225 mg de [(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-metanol (a partir del ejemplo 24b), se utilizan para proporcionar el compuesto de título. Rf = 0.45 (EtOAc-heptano 1: 1); Rt = 5.15.

Ejemplo 26

6-[(3R,4R,6S)-6-Benziloximetil-4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 74 mg de 6-[(3R,4R,6S)-6-benziloximetil-4-(4-metoxifenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6S)-6-Benziloximetil-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Similar al ejemplo 24a, 80 mg de [(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2Hbenzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-2-il]-metanol (a partir del ejemplo 24b), se hacen reaccionar con bromuro de bencilo para proporcionar después de la cromatografía instantánea (SiO_2 60F), el compuesto de título como un aceite de color blanco. Rf = 0.38 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.91.

Ejemplo 27

6-[(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-fenoximetil-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 72.0 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-fenoximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,65)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-fenoximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidein-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

A una solución en agitación de 76.0 mg de (2S,4R,5R)-ácido metanosulfónico 4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil éster (a partir del ejemplo 25h) en 2 ml de N,N-dimetilformamida, se le adicionan 9.0 mg de hidruro de sodio y 42.0 mg de fenol. La mezcla de reacción se calienta a 90˚C por 3 horas, se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con metil ter-butil éter. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.28 (EtOAc-heptano 1:2); Rt = 5.90.

Ejemplo 28

6-[(3R,4R,6S)-6-(3-Metoxi-fenoximetil)-4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 9.6 mg de 6-[((3R,4R,6S)-6-(3-metoxi-fenoximetil)-4-(4-metoxi-fenil)- 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-6-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,65)-6-(3-Metoxi-fenoximetil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Similar al ejemplo 27a, 54 mg de (2S,4R,5R)-ácido metanosulfónico 4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil éster (a partir del ejemplo 25h), se hacen reaccionar con 3-metoxifenol para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf=0.24 (EtOAc-Heptano 1:2); Rt=5.82.

Ejemplo 29

(R,S)-1-{(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxilpiperidin-2-il}-propan-2-ol (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el procedimiento general A, 54 mg de (R,S)-1-[(2R,4R,SR)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ol (mezcla diastereomérica), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como mezcla de diastereómeros.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) (R,S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ol (mezcla diastereomérica)

A una solución en agitación de 0.5 g de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2Hbenzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ona en 8.0 ml de tetrahidrofurano, se le adicionan 1:5 ml de una solución 1M de complejo borano tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita por 3 horas, se apaga con 60 ml de metanol y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.53 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 4.95 y 5.06.

b)1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ona

A una solución en agitación de 0.79 g de N-metoxi-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-acetamida en 10 ml de tetrahidrofurano se le adicionan 1.3 ml de una solución 3M de metil magnesio bromuro en tetrahidrofurano a 0˚C. La mezcla de reacción se agita por 1 hora, se diluye con una solución acuosa 1N de hidrógeno sulfato de potasio, se extrae con ter-butil metil éter. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.20 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.14.

c) N-Metoxi-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-acetamida

De acuerdo con el procedimiento general D, 0.79 g del ácido [(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- acético (a partir del ejemplo 25f), se hacen reaccionar con N,O-dimetilhidroxilamina clorhidrato para proporcionar el compuesto de título como una espuma incolora. Rf = 0.44 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 5.00.

Ejemplo 30

6-[((3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-((R,S)-2-metoxi-propil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el procedimiento general A, 77.0 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-((R,S)-2-metoxi-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-((R,S)-2-metoxi-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (mezcla diastereomérica)

A una solución de 87 mg de (R,S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ol (mezcla diastereomérica) (a partir del ejemplo 29a) en 2.0 ml de N,N-dimetilformamida, se le adicionan 59 mg de hidruro de sodio y 0.110 ml de metil yoduro a 0˚C. La mezcla de reacción se agita por 1 hora, se diluye con ácido clorhídrico 1N y se extrae con metil ter-butil éter. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.30 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.50.

Ejemplo 31

(R,S)-3-{(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxilpiperidin-2-il}-2-metil-propionitrilo (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el procedimiento general A, 72.0 mg de (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propionitrilo (mezcla diastereomérica), se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propionitrilo (mezcla diastereomérica)

Similar al ejemplo 19c, 249 mg del ácido metanosulfónico (R,S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil éster (mezcla diastereomérica), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite ligeramente rojo. Rf = 0.25 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.25.

b) ácido metanosulfónico (R,S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil éster (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el procedimiento general F, 210 mg de (R,S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ol (mezcla diastereomérica) (a partir del ejemplo 29a), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.27 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.23.

Ejemplo 32

6-[(3R,4R,6R)-6-(2-Benziloxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 66 mg de 6-[(3R,4R,6R)-6-(2-benziloxi-etil)-4-(4-metoxifenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6R)-6-(2-Benziloxi-etil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Similar al ejemplo 24a, 80 mg de 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etanol (a partir del ejemplo 25e), se hacen reaccionar con bromuro de bencilo para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.3 (EtOAc-heptano 1:2); Rt = 5.85.

Ejemplo 33

N-(2-{(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxil-piperidin-2-il}-etil)-*N*-metil-acetamida

De acuerdo con el procedimiento general A, 72 mg de N-{2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etil}-N-metil-acetamida, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) N-{2-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etil}-*N*-metil-acetamida

A una solución de 82 mg de N-{2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etil}-acetamida (a partir del ejemplo 25a) en 2.0 ml de N,N-dimetilformamida, se le adicionan 59 mg de hidruro de sodio y 0.110 ml de metil yoduro a 0˚C. La mezcla de reacción se agita por 1 hora, se diluye con ácido clorhídrico 1N y se extrae con metil ter-butil éter. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.49 (diclorometano-metanol 10:1); Rt = 4.83.

Ejemplo 34

6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-((R)-2-metoxi-propil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 61 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-((R)-2-metoxi-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-((R)-2-metoxi-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el ejemplo 30a, 63 mg de 1-[4-(4-metoxi-fenily)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-(R)-2-ol (diastereómero 1), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rt = 5.58.

b) (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ol (diastereómero 1) y (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ol (diastereómero 2)

Similar al ejemplo 29a, 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ona (a partir del ejemplo 29b), se utilizan para proporcionar el compuesto de título. Los diastereómeros se separan por cromatografía instantánea (SiO_2 60F).

Diastereómero 1: aceite de color amarillo; Rf = 0.18 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.10.

Diastereómero 2: aceite de color amarillo; Rf = 0.09 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 4.98.

Ejemplo 35

6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-((S)-2-metoxi-propil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, se utiliza 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-((S)-2-metoxi-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6R)-(4-Metoxi-fenil)-6-((S)-2-metoxi-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Similar al ejemplo 30a, se utiliza 1-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-(S)-2-ol (diastereómero 2) (a partir del ejemplo 34b), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rt = 5.54.

Ejemplo 36

6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-((R)-2-metilsulfanil-propil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (diastereómero 1)

A una solución de 92 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-((R)-2-metilsulfany)-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina (diastereómero 1) en 2.0 ml de dimetoxietano, se le adicionan 100 mg de naftaleno y 20 mg de sodio. La mezcla de reacción se somete a sonicación por 10 minutos, se diluye con agua y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-((R)-2-metilsulfanil-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

A una solución de 103 mg del ácido metanosulfónico (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil éster en 2.0 ml de N,N-dimetilformamida, se le adicionan 19.5 mg de metantiolato de sodio y la mezcla resultante se calienta a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua, y se extrae con diclorometano. Las

fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color naranja. Rf = 0.53 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 5.81.

b) ácido metanosulfónico (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil éster

De acuerdo con el procedimiento general F, 0.58 g de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-(S)-2-ol (diastereómero 2) (a partir del ejemplo 34b), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color marrón. Rf = 0.53 (EtOAc-Heptano 5:1); Rt = 5.28.

Ejemplo 37

N-((R)-2-{(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-1-metil-etil)-acetamida

De acuerdo con el procedimiento general A, 70 mg de N-{(R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil}-acetamida, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) N-{(R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil}-acetamida

De acuerdo con el procedimiento general D, 80 mg de (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etilamina, se hacen reaccionar con ácido acético para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color marrón. Rf = 0.17 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 4.67.

b) (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etilamina

Similar al ejemplo 21b, 90 mg de 6-[(3R,4R,6R)-6-((R)-2-azido-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se reducen para proporcionar el compuesto de título como un aceite oscuro. Rf = 0.17 (EtOAc-heptano 5:1); Rt= 4.42.

c) 6-[(3R,4R,6R)-6-((R)-2-Azido-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Similar al ejemplo 21 c, 150 mg del ácido metanosulfónico (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil éster (diastereómero 2) (a partir del ejemplo 36b), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color verde. Rf = 0.24 (EtOAc-heptano 1:2); Rt = 5.76.

Ejemplo 38

6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-((S)-2-metilsulfanil-propil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 48 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-((S)-2-metilsulfanil-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-((S)-2-metilsulfanil-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil) -piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Similar al ejemplo 36a,108 mg del ácido metanosulfónico (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonilrpiperidin-2-il]-1-metil-etil éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color naranja. Rf = 0.53 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 5.80.

b) ácido metanosulfónico (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-phenvi)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil éster

Similar al ejemplo 36b, 0.36 g de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-(R)-2-ol (diastereómero 1) (a partir del ejemplo 34b), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color marrón. Rf = 0.53 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 5.28.

Ejemplo 39

6-[(3R,4R,6R)-6-((R)-2-Etilsulfanil-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin

De acuerdo con el procedimiento general A, 60 mg de 6-[(3R,4R,6R)-6-(6-(R)-2-etilsulfanil-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6R)-6-((R)-2-Ethylsulfanil-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin

Similar al ejemplo 36a, 90 mg del ácido metanosulfónico (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1metil-etil éster (a partir del ejemplo 36a), se hacen reaccionar con sodio etanotiolato para proporcionar el compuesto de título como un aceite ligeramente amarillo. Rf = 0.50 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.96.

Ejemplo 40

((R)-2-{(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-1-metil-etil)-dimetil-amina

De acuerdo con el procedimiento general A, 58 mg de {(R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(toluol-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil}-dimetil-amina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) {(R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil}-dimetil-amina

A una solución de 40 mg de (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(toluol-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etilamina (a partir del ejemplo 37b) en 1 ml de tetrahidrofurano, se le adicionan 0.065 ml de ácido fórmico y 0.065 ml de solución acuosa de formaldehido (37%) y la mezcla de reacción resultante, se calienta a 80°C por 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con bicarbonato de sodio saturado y las fases orgánicas combinadas se separan y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color marrón. Rf = 0.20 (EtOAc-Heptano 1:1); Rt = 4.58.

Ejemplo 41

N-((R)-2-{(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-1-metil-etil)-2,2-dimetil-propionamida

De acuerdo con el procedimiento general A, 8.0 mg de N-{(R)2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil}-2,2-dimetilpropionamida, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) N-{(R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil}-2,2-dimetil-propionamida

A una solución de 50 mg de (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2Hbenzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(toluol-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etilamina (a partir del ejemplo 37b) en 5.0 ml de diclorometano, se le adicionan 0.057 ml de N,N-diisopropiletilamina y 0.010 ml de cloruro pivaloilo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante la noche, se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como una espuma incolora. Rf = 0.50 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 5.26.

Ejemplo 42

6-[(3R,4R,6R)-6-((R)-2-Imidazol-1-il-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 18 mg de 6-[(3R,4R,6R)-6-((R)2-imidazol-1-il-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6R)-6-((R)-2-Imidazol-1-il-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

A una solución de 50 mg del ácido metanosulfónico (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil éster (diastereómero 2) (a partir del ejemplo 36b) en 0.2 ml de N-metilpirrolidina, se le adicionan 48 mg de imidazol y la mezcla de reacción se calienta durante 3 días a 70˚C. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.40 (diclorometano-metanol 10:1); Rt = 4.58.

Ejemplo 43

6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-((R,S)-2-pirrolidin-1-il-propil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el procedimiento general A, 130 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-((R,S)-2-pirrolidin-1-ilpropil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-((R,S)-2-pirrolidin-1-il-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

A una solución de 100 mg de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ona (a partir del ejemplo 29b) en 5 ml de etanol, se le adicionan 0.026 ml de pirrolidina, 0.009 ml del ácido acético y 31 mg de sodio cianoborohidruro. La mezcla de reacción se agita durante la noche, se diluye con diclorometano y se lava con hidróxido de sodio 1N acuoso. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.50 (diclorometano-metanol 2: 1); Rt = 4.67.

De acuerdo con los procesos descritos en el ejemplo 43, los siguientes compuestos se preparan de una manera análoga:

Ejemplos:

58 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-((R,S)-2-morfolin-4-il-propil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

59 Dietil-((R,S)-2-{(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-1-metil-etil)-amina

63 Isobutil-((R,S)-2-{(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-1metil-etil)-metil-amina

Ejemplo 44

Isopropil-(2-{(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-etil)-amina

De acuerdo con el procedimiento general A, 110 mg de isopropil-{2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etil}-amina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) Isopropil-{2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etil}-amina

A una solución de 100 mg de 2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etilamina en 3 ml de etanol, se le adicionan 0.006 ml de acetona, 0.009 ml de ácido acético y 0.032 g de cianoborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente, se diluye con metil ter-butil éter, se lava con hidróxido de sodio 1N y las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de sodio. El producto crudo se obtiene como un aceite turbio de color amarillo, que se utiliza en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rf = 0.23 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 4.59.

b) 2-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etilamina

A una solución de 1.9 g de [(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetonitrilo (a partir del ejemplo 25g) en 30 ml de tetrahidrofurano, se le adicionan 11.0 ml de una solución 1M de tetrahidrofurano borano. La mezcla de reacción se agita durante la noche, se apaga con metanol y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.09 (diclorometano-metanol-amoniaco concentrado al 25% 200:10:1); Rt = 4.32.

Ejemplo 45

N-(2-{(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-etil)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-isobutiramida

De acuerdo con el procedimiento general A, 160 mg de N-{2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro- 2H- benzo [1,4] oxazin- 6- ilmetoxi]- 1-(tolueno- 4- sulfonil)-piperidin- 2- il]-etil}- 2-(tetrahidro- piran- 4-il)-isobutiramida, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) N-{2-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etil}-2-(tetrahidro-piran-4-il)-isobutiramida

De acuerdo con el procedimiento general D, 100 mg de 2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etilamina (a partir del ejemplo 44b), se hacen reaccionar con el ácido 2-metil-2-(tetrahidro-piran-4-il)- propiónico [16386-97-3], para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.40 (diclorometano-metanol-amoniaco concentrado al 25% 200:20:1); Rt = 3.87.

Ejemplo 46

6-[(3R,4R,6R)-6-((S)-2-Imidazol-1-il-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 40 mg de 6-[(3R,4R,6R)-6-((S)-2-imidazol-1-il-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) (3R,4R,6R)-6-((S)-Imidazol-1-il-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Similar al ejemplo 42a, el ácido metanosulfónico (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil éster (a partir del ejemplo 38b), se hace reaccionar con imidazol para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.22 (diclorometano-metanol 10:1); Rt = 4.60.

Ejemplo 47

6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 100 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

A una solución de 0.126 g de sal 1,2,4 triazol sodio en N,N-dimetilformamida, se le adicionan 0.1 g de ácido metanosulfónico (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6- ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil éster (diastereómero 2) (a partir del ejemplo 36b) y la mezcla resultante se agita por 2 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con agua, se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.50 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 4.76.

Ejemplo 48

6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-pheny)-6-((S)-2-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, se utiliza 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-((S)-2-[1,2,4] triazol-1-il-propil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-((S)-2-1,2,4]triazol-1-il-propil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Similar al ejemplo 47a, se utiliza el ácido metanosulfónico (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil éster (a partir del ejemplo 38b), para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.13 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 4.84.

Ejemplo 49

6-{(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-piperidin-3-iloximetil}-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 26.0 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil) -piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

A una solución en agitación de 0.12 g de (R)-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propionitrilo y 0.0043 g óxido de dibutilestaño en 4.0 ml de tolueno, se le adicionan 0.44 ml de trimetilsililazida. La mezcla de reacción se calienta a 125°C durante la noche, se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color marrón. Rf = 0.7 (diclorometano-metanol 9:1); Rt = 4.71.

b) (R)-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propionitrilo

Similar al ejemplo 31, se utiliza el ácido metanosulfónico (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil éster (diastereómero 2) (a partir del ejemplo 36b), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color marrón. Rf = 0.58 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 5.18.

Ejemplo 50

6-{(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-[(S)-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-piperidin-3-iloximetil}-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 0.096 g 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-[(S)-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-[(S)-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil) -piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Similar al ejemplo 49, 0.1 g de (S)-3-[(2S4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propionitrilo, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color marrón. Rf = 0.7 (diclorometano-metanol 9:1); Rt = 4.71.

b) (S)-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propionitrilo

Similar al ejemplo 31, se utiliza el ácido metanosulfónico (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil éster (a partir del ejemplo 38b), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color marrón. Rf = 0.58 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 5.18.

Ejemplo 51

1-{(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2-metil-propan-2-ol

De acuerdo con el procedimiento general A, 0.095 g de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a)1-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol

0.34 ml de una solución de bromuro de metil magnesio (3M en éter), se adicionan a una solución de 0.17 g del ácido [(2R,4R, 5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- acético metil éster en 3 ml de tetrahidrofurano a 0˚C. La mezcla de reacción se lleva a cabo después de 3 horas apagando con solución acuosa de bisulfato de potasio 1N y extracción con metil ter-butil éter (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite turbio de color amarillo. Rf = 0.12 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.11.

b) ácido [(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- acético metil éster

4 ml de una solución de diazometano en éter (0.2M), se adicionan gota a gota a una solución de 0.12 g del ácido [(2R,4R,5R)-4-(4- metoxi- fenil)- 5-[4-(3- metoxi- propil)- 3,4- dihidro- 2H- benzo [1,4] oxazin- 6- ilmetoxi]- 1-(tolueno- 4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético (a partir del ejemplo 25f) en 2 ml de metanol a 0˚C. La mezcla de reacción se lleva a cabo después de 3.5 horas apagando con sulfato de magnesio sólido para descomponer cualquier exceso de diazometano, se filtra y concentra bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto de título crudo como un sólido de color amarillo pálido, que fue utilizado en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rf =0.78 (EtOAc); Rt= 5.26.

Ejemplo 52

(S)-1-{(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-3-metil-butan-2-ol

De acuerdo con el procedimiento general A, 0.058 g de (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-butan-2-ol (diastereómero 1), se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-butan-2-ol (diastereómero 1) y (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-butan-2-ol (diastereómero 2)

Similar al ejemplo 34b, 0.16 g de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-butan-2-ona, se reducen para proporcionar los compuestos de título.

Diastereómero 1: aceite incoloro; Rf = 0.26 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.40.

Diastereómero 2: aceite incoloro; Rf = 0.19 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.50.

b)1-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-butan-2-ona

Una mezcla de 0.19 g de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-but-3-en-2-ona y 0.044 g de 10% Pd/C en 5 ml de etanol, se hidrogena a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se clarifica por filtración y se concentra, para proporcionar el compuesto de título crudo como un aceite de color marrón ligero que se utiliza en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rf = 0.30 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.54.

c) 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-but-3-en-2-ona

Similar al ejemplo 29b, 0.20 g de N-metoxi-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-acetamida (a partir del ejemplo 29c), se hacen reaccionar con bromuro de isopropenil magnesio (0.5M en tetrahidrofurano), para proporcionar el compuesto de título crudo como un aceite de color marrón-amarillo que se utiliza en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rf = 0.22 (EtOAc-heptano 1:1); Rt= 5.49.

Ejemplo 53

(R)-1-{(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-3-metil-butan-2-ol

De acuerdo con el procedimiento general A, 0.024 g de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-butan-2-ol (diastereómero 2) (a partir del ejemplo 52a), se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Ejemplo 54

6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-((S)-2-pirazol-1-il-propil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 100 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-((S)-2-pirazol-1-il-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-((S)-2-pirazol-1-il-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin -3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Similar al ejemplo 42a, el ácido metanosulfónico (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil éster (a partir del ejemplo 38b), se hace reaccionar con la sal de sodio de pirazol para proporcionar el compuesto de título como un sólido incoloro. Rf = 0.62 (EtOAc); Rt = 5.07.

Ejemplo 55

6-{(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-[(R)-2-(5-metil-tetrazol-2-il)-propil]-piperidin-3-iloximetil}-4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 62 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-[(R)-2-(5-metil-tetrazol-2-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (regioisómero 1), se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-[(R)-2-(5-metil-tetrazol-2-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazina (regioisómero 1) y 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-[(R)-2-(5-metil-tetrazol-1-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (regioisómero 2)

Similar al ejemplo 42a, el ácido metanosulfónico (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil éster (diastereómero 2) (a partir del ejemplo 36b), se hace reaccionar con la sal de sodio de 5-metiltetrazol, para proporcionar una mezcla de regioisómeros que consiste de los compuestos de título y la posterior separación de los regioisómeros por cromatografía instantánea (SiO_2 60F).

Regioisómero 1: aceite incoloro; Rf = 0.25 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.07.

Regioisómero 2: sólido cristalino; Rf = 0.08 (EtOAc-heptano 1: 1); Rt = 4.92.

Ejemplo 56

6-{(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-[(R)-2-(5-metil-tetrazol-1-il)-propil]-piperidin-3-iloximetil}-4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 44 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-[(R)-2-(5-metil-tetrazol-1-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (regioisómero 2) (a partir del ejemplo 55a), se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Ejemplo 57:

6-[(3R,4R,6R)-6-[2-(2-Metoxi-etoxi)-2-metil-propil]-4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 64.2 mg de 6-[(3R,4R,6R)-6-[2-(2-metoxi-etoxi)-2-metil-propil]-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.28 (diclorometano-metanol-amoniaco concentrado al 25% 200:20:1); Rt = 4.56.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6R)-6-[2-(2-Metoxi-etoxi)-2-metil-propil]-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloxumetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

A una solución de 100 mg de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol en 0.7 ml de tetrahidrofurano se le adicionan 35 mg hidruro de sodio (55% dispersión en aceite). La mezcla de reacción se agita por 30 minutos y luego 47 ml de 2-cloroetil metil éter y 10 mg de tetrabutil amonio yoduro se le adicionan. La mezcla se agita a 70˚C por 5 horas. Durante este tiempo, la adición de hidruro de sodio y 2-cloroetil metil éter se repite (5x). La mezcla se trata con 2 ml de agua y se extrae con 50 ml de acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan con sulfato de sodio. La capa orgánica se filtra y evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.13 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.58.

b) 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol

A una solución de 700 mg del ácido [(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- acético metil éster en 10 ml de tetrahidrofurano a 0˚C, se le adicionan 1.43 ml de bromuro de metil magnesio (solución 3M en éter). Después de 2.5 horas la mezcla de reacción se trata con bisulfato de potasio acuoso 1N y se extrae con 60 ml de acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan con sulfato de sodio. La capa orgánica se filtra y se evapora bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto de título como una espuma de color blanco. Rf = 0.10 (EtOAc-heptano 1: 1); Rt = 5.11.

c) ácido [(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- acético metil éster

A una solución de 2.03 g del ácido [(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- acético (a partir del ejemplo 25f) en 50 ml de metanol a 0˚C, se le adiciona una solución 0.1M de diazometano en éter hasta que la conversión al metil éster se completa. La mezcla de reacción se trata con sulfato de magnesio para destruir el exceso de diazometano. Los sólidos se retiran por filtración y la capa orgánica se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.24 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.24.

Ejemplo 60:

Ácido dimetil-carbámico 2-{(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-1,1-dimetil-etil éster

De acuerdo con el procedimiento general A, 35 mg de ácido dimetil-carbámico 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi- propil)- 3,4- dihidro- 2H- benzo [1,4] oxazin- 6-ilmetoxi]- 1-(tolueno- 4- sulfonil)-piperidin- 2-il]- 1,1-dimetil-etil éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) ácido dimetil-carbámico 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1,1-dimetil-etil éster

A una solución de 120 mg de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol (a partir del ejemplo 57b) en 0.5 ml de tetrahidrofurano, se le adicionan 80 mg de hidruro de potasio (dispersión en aceite al 35%). La mezcla de reacción se agita por 1 hora y a continuación se le adicionan 163 ml de dimetilcarbamoil cloruro. La mezcla se agita a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla se trata con 2 ml de agua y se extrae con 50 ml de acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan con sulfato de sodio. La capa orgánica se filtra y se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un sólido de color amarillo. Rf = 0.45 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 5.59.

De acuerdo con los procesos descritos en el ejemplo 60, los siguientes compuestos se preparan de una manera análoga:

Ejemplos:

70 ácido dimetil-carbámico (S)-1-{(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-propil éster

A partir de (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol (diastereómero 2) (a partir del ejemplo 64d).

71 ácido dimetil-carbámico (R)-1-{(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-propil éster

A partir de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol (diastereómero 1) (a partir del ejemplo 64d).

86 ácido dimetil-carbámico (S)-1-{(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-2-metil-propil éster

A partir de (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-butan-2-ol (diastereómero 1) (a partir del ejemplo 52a).

87 ácido dimetil-carbámico (R)-1-{(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-2-metil-propil éster

A partir de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-butan-2-ol (diastereómero 2) (a partir del ejemplo 52a).

Ejemplo 61

1-((R,S)-2-{(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-1-metil-etil)-pirrolidin-2-ona

De acuerdo con el procedimiento general A, 0.035 g de 1-{(R,S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil}-pirrolidin-2-ona, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 1-{(R,S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil}-pirrolidin-2-ona

De acuerdo con el procedimiento general D, 0.116 g del ácido 4-{(R,S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etilamino}-butírico, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.23 (diclorometano-metanol 9:1); Rt = 4.90.

b) ácido 4-{(R,S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etilamino}-butírico

Análogamente al ejemplo 43a, 0.100 g de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-ulfonyl)-piperidin-2-il]-propan-2-ona (a partir del ejemplo 29b) y 0.164 g del ácido 4-amino-butírico, se hacen reaccionar para proporcionar el compuesto de título como una “pasta” de color amarillo. Rf = 0.02 (metanol); Rt = 4.40.

De acuerdo con los procesos descritos en el ejemplo 61, el siguiente compuesto se prepara de una manera análoga:

Ejemplo: 62 1-((R o S)-2-{(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-1-metil-etil)-pirrolidin-2-ona

Ejemplo 64

6-{(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-butil]-piperidin-3-iloximetil}-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 184 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-[(R)-2-(1 H-tetrazol-5-il)-butil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro -2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-butil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Similar al ejemplo 49a, se utiliza (R)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butironitrilo, para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.25 (diclorometano-metanol 10:1); Rt = 4.76.

b) (R)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butironitrilo

Similar al ejemplo 19c, 363 mg del ácido metanosulfónico (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propil éster en la presencia de 274 mg de tetrabutilamonio cianuro se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf =0.35 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.26.

c) ácido metanosulfónico (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propil éster

De acuerdo con el procedimiento general F, 100 mg de (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2 -il]-butan-2-ol (diastereómero 2), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color marrón. Rt = 5.22.

d) (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol (diastereómero 1) y (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol (diastereómero 2)

Similar al ejemplo 29a, 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ona, se utilizan para proporcionar los compuestos de título. Los diastereómeros se separan por cromatografía instantánea (SiO_2 60F).

Diastereómero 1: aceite incoloro; Rf = 0.60 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 5.11;

Diastereómero 2: aceite incoloro; Rf = 0.50 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.01;

e) 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ona

Similar al ejemplo 29b por, 1.0 g de N-metoxi-2-[4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-acetamida (a partir del ejemplo 29c), en la presencia de etil magnesio bromuro se utilizan para proporcionar el compuesto de título después de la cromatografía instantánea (SiO_2 60F) como un aceite incoloro. Rf = 0.20 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.13.

De acuerdo con los procesos descritos en el ejemplo 64, el siguiente compuesto se prepara de una manera análoga:

Ejemplo:

91 6-{(3R,4R,6S)-4-(4-Fluoro-fenil)-6-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-butil]-piperidin-3-iloximetil} -4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Ejemplo 65

N-Etil-3-{(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2-dimetil-propionamida

De acuerdo con el procedimiento general A, 100 mg de N-etil-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) N-Etil-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida

De acuerdo con el procedimiento general D, 150 mg del ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil- propiónico y 1.0 g de etilamina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color marrón. Rf = 0.13 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.14.

b) ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2.2dimetil- propiónico

A una solución de 8.62 g del ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil- propiónico metil éster en 20 ml de tetrahidrofurano y 50 ml de etanol, se le adicionan 60 ml de una solución al 20% de hidróxido de sodio. La mezcla de reacción se agita por 4 horas a 65˚C. Los solventes orgánicos se evaporan bajo presión reducida y la solución remanente se acidifica con ácido clorhídrico acuoso 6M hasta un pH 2. Esta mezcla se extrae con 200 ml de acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan con sulfato de sodio. La capa orgánica se filtra y se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como una espuma incolora. Rf = 0.27 (EtOAc-heptano 3: 1); Rt = 5.10.

c) ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil- propiónico metil éster

A una solución de 5.75 ml de isobutirato de metilo en 28 ml de tetrahidrofurano a -78˚C se le adicionan 100 ml de una solución 0.5M de diisopropilamida de litio y la mezcla de reacción se agita por 30 minutos a -78˚C. A continuación 17.74 ml de hexametilfosforamida se adicionan a -78˚C y la mezcla se agita por otros 30 minutos. Una solución de 8.66 g de 6-[(3R,4R,6S)-6-bromometil-4-(4-metoxifenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina en 28 ml tetrahidrofurano, luego se adiciona gota a gota al "enolato" a -78˚C y la solución se agita por 30 minutos. La mezcla de reacción se deja calentar a -12˚C y se agita a esta temperatura por 40 minutos más. La solución se apaga con ácido clorhídrico acuoso 1M y se extrae con 200 ml de acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan con sulfato de sodio. La capa orgánica se filtra y se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como una espuma incolora. Rf = 0.29 (EtOAc-heptano 1: 1); Rt = 5.65.

d) 6-[(3R,4R,6S)-6-Bromometil-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

A una solución de 11.18 g de ácido metanosulfónico (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil éster (a partir del ejemplo 25h) en 40 ml dimetilformamida, se le adicionan 13.78 g de bromuro de litio y la mezcla de reacción se agita por 14 horas a 65˚C. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se adicionan 50 ml agua. Esta mezcla se extrae con 300 ml de metil ter-butil éter (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan con sulfato de sodio. La capa orgánica se filtra y se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como una espuma incolora. Rf = 0.39 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.68.

Ejemplo 66

6-{(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-[(S)-2-(1H-tetrazol-5-il)-butil]-piperidin-3-iloximetil}-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 34 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-[(S)-2-(1H-tetrazol-5-il)-butil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-[(S)-2-(1H-tetrazol-5-il)-butil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Similar al ejemplo 49a, el (S)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2Hbenzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butironitrilo, se utiliza para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.22 (diclorometano-metanol 10:1); Rt = 4.77.

b) (S)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butironitrilo

Similar al ejemplo 19c, 123 mg del ácido metanosulfónico (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propil éster en la presencia de 93 mg de cianuro de tetrabutilamonio, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.32 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.28.

c) ácido metanosulfónico (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propil éster

De acuerdo con el procedimiento general F, 100 mg de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol (diastereómero 1) (a partir del ejemplo 64d), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color marrón. Rt = 5.38.

De acuerdo con los procesos descritos en el ejemplo 66, el siguiente compuesto se prepara de una manera análoga:

Ejemplo:

89 6-{(3R,4R,6S)-4-(4-Fluoro-fenil)-6-[(S)-2-(1H-tetrazol-5-il)-butil]-piperidin-3-iloximetil} -4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Ejemplo 67

ácido dimetil-carbámico (R)-2-{(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-1-metil-etil éster

De acuerdo con el procedimiento general A, 112 mg del ácido dimetil-carbámico (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metiletil éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) ácido dimetil-carbámico (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil éster (diastereómero 1)

A una solución de 100 mg de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2Hbenzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ol (diastereómero 1) (a partir del ejemplo 34b) en 10 ml tetrahidrofurano, se le adicionan 35 mg de hidruro de potasio y 0.14 ml de N,N-dimetilcarbamoil cloruro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita por una hora adicional, se diluye con agua y se extrae con metil ter-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se secan y concentran bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de título crudo. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.37 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 5.44.

Ejemplo 68

ácido dimetil-carbámico (S)-2-{(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-1metil-etil éster

De acuerdo con el procedimiento general A, 100 mg del ácido dimetil-carbámico (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metiletil éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) ácido dimetil-carbámico (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil éster

A una solución de 100 mg de (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2Hbenzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ol (diastereómero 2) (a partir del ejemplo 34b) en 10 ml tetrahidrofurano, se le adicionan 34 mg de hidruro de potasio y 0.14 ml de N,N-dimetilcarbamoil cloruro a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita por una hora más, se diluye con agua y se extrae con metil ter-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se secan y concentran bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de título crudo. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.41 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 5.47.

Ejemplo 69

6-{(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-[(S)-3-metil-2-(1H-tetrazol-5-il)-butil]-piperidin-3-iloximetil}-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (diastereómero 1)

De acuerdo con el procedimiento general A, 100 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-[(S)-3-metil-2-(1H-tetrazol-5-il)-butil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (diastereómero 1), se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-[(S)-3-metil-2-(1H-tetrazol-5-il)-butil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Similar al ejemplo 49a, se utiliza (S)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-3-metil-butironitrilo, para proporcionar los compuestos de título como un aceite de color ligeramente marrón. Rf = 0.20 (EtOAc-heptano 1: 1); Rt = 4.86.

b) (S)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-3-metil-butironitrilo

Similar al ejemplo 19c, 370 mg del ácido metanosulfónico (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-2-metil-propil éster en la presencia de 275 mg de cianuro de tetrabutilamonio en acetonitrilo, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.30 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.38.

c) ácido metanosulfónico (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-2-metil-propil éster

De acuerdo con el procedimiento general F, se utilizan 400 mg de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxipropil)- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-butan-2-ol (a partir del ejemplo 53), para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.29 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.34.

Ejemplo 72

Ácido 3-{(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2-dimetil- propiónico

De acuerdo con el procedimiento general A, 100 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-ácido propiónico (a partir del ejemplo 65b), se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Ejemplo 73

6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-((R)-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 46 mg de 6-[(3R,4R,6R)-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Similar al ejemplo 55a, 90 mg del ácido metanosulfónico (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propil éster (a partir del ejemplo 64c) y 116 mg de la sal de sodio de 1,2,4 triazol en 1 ml de N,N-dimetilformamida, se agitan a 40˚C durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan y concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.20 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 4.85.

De acuerdo con los procesos descritos en el ejemplo 73, los siguientes compuestos se preparan de una manera análoga:

Ejemplos:

88 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Fluoro-fenil)-6-((R)-2-[1.2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

75 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-((S)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

A partir del ácido metanosulfónico (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propil éster (a partir del ejemplo 66c).

De acuerdo con los procesos descritos en el ejemplo 75, el siguiente compuesto se prepara de una manera análoga:

Ejemplo:

94 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Fluoro-fenil)-6-((S)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-3-iloximetil] -4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Ejemplo 74

Ácido (R,S)-3-{(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2-metil- propiónico (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el procedimiento general A, 150 mg del ácido (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propiónico, se utilizan para proporcionar el compuesto de título después de la cromatografía instantánea como un aceite de color amarillo. Rf = 0.07 (diclorometano-metanol-amoniaco concentrado al 25% 100:20:1); Rt = 3.66 y 3.77.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) ácido (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil- propiónico (mezcla diastereomérica)

Una solución en agitación de 1.1 g de (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propionitrilo (mezcla diastereomérica) (a partir del ejemplo 31 a) en 20 ml de etanol e hidróxido de sodio 2N se calienta a 80°C por 2 días. Después de que la hidrólisis se completa, la mezcla de reacción se acidifica, mediante la adición de ácido clorhídrico 2N y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se secan y concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.20 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 4.85.

Ejemplo 76

(R,S)-3-{(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2-metil-N-(tetrahidro-piran-4-il)- propionamida (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el procedimiento general A, 104 mg de (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro- 2H- benzo [1,4] oxazin- 6-ilmetoxi]- 1-(tolueno- 4- sulfonil)-piperidin- 2-il]- 2- metil- N-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida (mezcla diastereomérica), se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-N-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el procedimiento general D, 85 mg de ácido (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propiónico (mezcla diastereomérica) (a partir del ejemplo 74a) y 14 mg de 4-aminotetrahidrofurano se utilizan para proporcionar el compuesto de título después de la cromatografía instantánea (SiO_2 60F) como un aceite de color amarillo. Rf = 0.23 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 4.91.

Ejemplo 77

(R,S)-3-{(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2-metil-N-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)-metil]-propionamida (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el procedimiento general A, 100 mg de (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-N-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)-metil]-propionamida (mezcla distereomérica), se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil- N-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)-metil]-propionamida (mezcla distereomérica)

De acuerdo con el procedimiento general D, 100 mg de ácido (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil- propiónico (mezcla

diastereomérica) (a partir del ejemplo 74a) y 16 mg de (S)-tetrahidrofurfurilamina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título después de la cromatografía instantánea (SiO_2 60F) como un aceite de color amarillo. Rf = 0.22 y 0.19 (EtOAc-heptano 4:1); Rt = 5.06.

Ejemplo 78

(R,S)-N-(2-Carbamoil-2-metil-propil)-3-{(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2-metil-propionamida (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el procedimiento general A, 93 mg de (R,S)-N-(2-carbamoil-2-metil-propil)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propionamida (mezcla diastereomérica), se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) (R,S)-N-(2-Carbamoil-2-metil-propil)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propionamida (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el procedimiento general D, 100 mg del ácido (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil- propiónico (mezcla diastereomérica) (a partir del ejemplo 74a) y 19 mg de 3-amino-2,2-dimetil-propionamida se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.16 (EtOAc); Rt = 4.62.

Ejemplo 79

3-{(25,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2-dimetil-N-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)-metil]-propionamida

De acuerdo con el procedimiento general A, 97 mg de 3-[(2S,5R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin- 6-ilmetoxi]- 1-(tolueno- 4- sulfonil)-piperidin- 2-il]- 2,2- dimetil- N-[(S)- 1-(tetrahidrofurano-2-il)-metil]-propionamida, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) 3-[(25,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-N-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)-metil]-propionamida

De acuerdo con el procedimiento general D, 110 mg del ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (a partir del ejemplo 65b) y 20 mg de (S)-tetrahidrofurfurilamina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.35 (EtOAc-heptano 8:1); Rt = 5.12.

De acuerdo con los procesos descritos en el ejemplo 79, los siguientes compuestos se preparan de una manera análoga:

Ejemplos:

80 3-{(25,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2-dimetil-N-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida

85 3-{(25,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2-dimetil-1-morfolin-4-il-propan-1-ona

132 N-(2-Dimetilamino-etil)3-{(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2-dimetil-propionamida

133 N-(3-Dimetilamino-propil)-3-{(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-Propyl)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2-dimetil-propionamida

Ejemplo 81:

3-{(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2-dimetil-propionitrilo

De acuerdo con el procedimiento general A (a 0˚C), 100 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionitrilo, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionitrilo

Una suspensión de 500 mg del ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (a partir del ejemplo 65b), 111.2 mg de cloruro de amonio y 0.7 ml de trietilamina en 5 ml de tetrahidrofurano se enfrían a -10˚C y 1.21 ml de una solución de T3P® (50% en acetato de etilo), se adiciona gota a gota. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita por 8 horas. La suspensión resultante se agita a 70˚C por 2 días. Durante este tiempo, la adición de 111.2 mg de cloruro de amonio, 0.7 ml de trietilamina y 1.21 ml de una solución de T3P® (50% en acetato de etilo) se repite dos veces. La mezcla de reacción se apaga, mediante la adición de 5 ml de agua y se extrae con 50 ml de acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan con sulfato de sodio. La capa orgánica se filtra y se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como una espuma incolora. Rf = 0.12 (EtOAc-heptano 1:2); Rt = 5.42.

Ejemplo 82:

6-{(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-[2-metil-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-piperidin-3-iloximetil}-4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 45.7 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-[2-metil-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-[2-metil-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

A una solución de 140 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionitrilo (a partir del ejemplo 81a) en 3 ml de tolueno, se le adicionan 0.55 ml de trimetilsilil azida y 5.3 mg de óxido de dibutilestaño y la mezcla se somete a reflujo por 24 horas. Durante este tiempo, la adición de 0.55 ml de trimetilsilil azida y 5.3 mg de óxido de dibutilestaño se repite dos veces. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se hidroliza con 2 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N. Esta mezcla se extrae con 50 ml de dicloroetano (3x) y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan con sulfato de sodio. La capa orgánica se filtra y se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.15 (EtOAc-heptano 3:1); Rt = 4.87.

Ejemplo 83

6-{(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-piperidin-3-iloximetil}-4-(3-metoxi-propil)- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 150 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-3thyl]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Similar al ejemplo 49a, 200 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propionitrilo, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite viscoso de color amarillo. Rf = 0.10 (EtOAc-heptano 4:1); Rt = 4.71.

b) 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propionitrilo

Similar al ejemplo 19c, 2.75 g del ácido metanosulfónico 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etil éster (a partir del ejemplo 25d), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro.

Ejemplo 84

(R,S)-3-{(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2-metil-1-morfolin-4-il-propan-1-ona (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el procedimiento general A, 108 mg de (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-1-morfolin-4-ilpropan-1-ona (mezcla diastereomérica), se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-1-morfolin-4-il-propan-1-ona (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el procedimiento general D, 100 mg del ácido (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil- propiónico (mezcla diastereomérica) (a partir del ejemplo 74a) y 14 mg de morfolina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.23 (EtOAc-heptano 4:1); Rt = 5.01 y 5.08.

Ejemplo 90

6-{(3R,4R,6S)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-6-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-piperidin-3-iloximetil}-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 50 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-6-[(R)-2-(1Htetrazol-5-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6S)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-6-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

A una solución en agitación de 180 mg de 4-[(2S,4R,5R)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-2-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-fenol y 104 mg de 3-metoxipropilcloruro en N,N-dimetilformamida, se le adiciona 147 mg de carbonato de cesio. La suspensión se calienta a 60˚C durante la noche, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan y concentran bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de título crudo. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color marrón.

Rf = 0.40 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 4.81.

b) 4-[(2S,4R,5R)-5-[4-(3-Metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-2-[(R)2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-fenol

A una solución en agitación de 200 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (a partir del ejemplo 49a) en N,N-dimetilformamida, se le adiciona 470 mg de sodio etanotiolato y la suspensión resultante se calienta a 130˚C durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con una solución de ácido clorhídrico 1N y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan y concentran bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de título crudo. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color marrón. Rf = 0.40 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 4.81.

Ejemplo 92:

1-(2-{(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-1,1-dimetil-etil)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-urea

De acuerdo con el procedimiento general A, 138.7 mg de 1-{2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1,1-dimetil-etil}-3-(tetrahidro- piran-4-il)-urea, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como una espuma de color blanco. Rf = 0.15 (diclorometano-metanol-amoniaco concentrado al 25% 200:10:1); Rt = 3.79.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 1-{2-[(25,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]- 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1,1-dimetil-etil}-3-(tetrahidro-piran-4-il)-urea

A una solución de 150 mg de 6-[(3R,4R,6S)-6-(2-isocyanato-2-metil-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina en 1 ml de tetrahidrofurano, se le adicionan 228 mg de 4-amino-tetrahidro-piran y la mezcla se agita por 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.31 (EtOAc-heptano 7:1); Rt = 4.91.

b) 6-[(3R,4R,6S)-6-(2-Isocianato-2-metil-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

A una solución de 290.2 mg del ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil- propiónico (a partir del ejemplo 65b) y 0.14 ml de trietilamina en 4 ml de tetrahidrofurano, se le adiciona 80 ml de etil cloroformato a 0˚C y la mezcla se agita por 1 hora a 0˚C. Luego una solución de 523 mg de azida sódica en 2 ml de agua, se adiciona gota a gota y la mezcla de reacción se agita a 0˚C por otros 45 minutos. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se diluye con 2 ml agua. Esta mezcla se extrae con 50 ml de acetato de etilo (3x) y las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (2x) y se secan con sulfato de sodio. La capa orgánica se filtra y se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F, EtOAc-heptano 1:1), para proporcionar la correspondiente acil azida como aceite incoloro. El residuo se vuelve a disolver en 2 ml de tolueno y se calienta a 115˚C por 1 hora. El tolueno se evapora bajo presión reducida produciendo el compuesto de título crudo como un aceite de color marrón. Rt = 5.77.

De acuerdo con los procesos descritos en el ejemplo 92, los siguientes compuestos se preparan de una manera análoga:

Ejemplos:

93 3-(2-{(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-1,1-dimetil-etil)-1,1-dimetil-urea

99 ácido morfolina-4- carboxílico (2-{(2S,4R,5R)4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-1,1-dimetil-etil)-amida

Ejemplo 95

6-[(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)6-fenilmetanosulfonilmetil-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general C, 60 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-fenilmetanosulfonilmetil-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo [1,4] oxazin-3-ona, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6S)-(4-Metoxi-fenil)-6-fenilmetanosulfonilmetil-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

De acuerdo con el procedimiento general A, 157 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-fenilmetanosulfonilmetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como una espuma de color blanco. Rf = 0.28 (diclorometano-metanol 20:1); Rt = 3.77.

b) 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-fenil-metanosulfonilmetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

A una solución de 160 mg de 6-[(3R,4R,6S)-6-benzilsulfanilmetil-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en cloroformo, se le adicionan 128 mg de ácido 3-cloro-peroxibenzoico y la mezcla resultante se agita por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con hidróxido de sodio acuoso 0.5M (40 ml), se extrae con metil ter-butil éter. La fase orgánica se separa, se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como una espuma de color blanco. Rf = 0.33 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 5.07.

c) 6-[(3R,4R,65)-6-Benzilsulfanilmetil-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]- 4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

A una mezcla en agitación de 28 mg de hidruro de sodio en 8 ml de N,N-dimetilformamida, se le adiciona 0.070 ml de bencilo mercaptano. Después de 15 minutos, 200 mg del ácido metanosulfónico (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil éster, se le adicionan y la mezcla de reacción se agita por 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con bicarbonato de sodio acuoso 1M (50 ml), se extrae con metil ter-butil éter y la fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.27 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.75.

d) ácido metanosulfónico (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil éster

De acuerdo con el procedimiento general F, 5 g de 6-[(3R,4R,6S)-6-hidroximetil-4-(4-metoxifenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona se utilizan para producir el compuesto de título como una espuma de color blanco. Rf = 0.27 (EtOAc-heptano 2: 1); Rt = 4.81.

e) 6-[(3R,4R,6S)-6-Hidroximetil-4-(4-metoxi-fenil)-pipridin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4] oxazin-3-ona

A una solución en agitación de 14.8 g 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4] oxazin-3-ona (a partir del ejemplo 24b-b) en 200 ml de tetrahidrofurano, se le adicionan 34.6 ml de una solución 1N de tetrabutilamoniofluoruro en tetrahidrofurano a 5˚C. La mezcla de reacción se agita por 2 horas a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con metil ter-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como una espuma de color blanco. Rf = 0.20 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 4.54.

De acuerdo con los procesos descritos en el ejemplo 95, los siguientes compuestos se preparan de una manera análoga:

Ejemplos:

96 6-[(3R,4R,6S)-6-Metanosulfonilmetil-4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

97 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-(2-metil-propano-2-sulfonilmetil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Ejemplo 98

((R)-2-{(25,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-1-metil-etil)-piridin-2-il-amina

De acuerdo con el procedimiento general A, 73 mg de {(R)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-phenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil}-piridin-2-ilamina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) {(R)-2-[(25,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil}-piridin-2-il-amina

Una mezcla en agitación de 96 mg (R)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etilamina (a partir del ejemplo 37b), 21 mg de sodio ter-butóxido, 0.022 ml de 2-cloro-piridina y 1.0 ml de tolueno se coloca en un "tubo de schlenk" bajo argón. A esta mezcla se le adiciona una solución de 2.7 mg de acetato de paladio (II), 5.1 mg de 1,3-bis(difenilfosfino)propano en 0.4 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agita por 2 días a 70˚C. La mezcla resultante se diluye con agua (25 ml), se extrae con metil ter-butil éter y la fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.09 (diclorometano-metanol-amoniaco concentrado al 25% 200:10:1); Rt = 4.62.

Ejemplo 100

6-{(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-[(R)-2-((2-metil-2H-tetrazol-5-il))-butil]-piperidin-3-iloximetil}-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 0.099 g de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-[(R)-2-((2-metil-2H-tetrazol-5-il) o (1-metil-1H-tetrazol-5-il))-butil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (regioisómero 1), se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-[(R)-2-((2-metil-2H-tetrazol-5-il))-butil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina (regioisómero 1) y 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-[(R)-2-((1-metil-1H-tetrazol-5-il))-butil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazina (regioisómero 2)

Una solución preparada recientemente de diazometano/dietileter (de Diazald®) se adiciona gota a gota a una solución de 0.201 g de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-butil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina (a partir del ejemplo 64a) en 8 ml de metanol a 0˚C. Después de 2.5 horas, se le adiciona sulfato de magnesio sólido para descomponer cualquier exceso de diazometano y luego la

mezcla de reacción se concentra. El residuo resultante se suspende en diclorometano, se filtra y se vuelve a concentrar. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título junto con su regioisómero N-metilado.

Diastereómero 1, regioisómero 1: aceite de color marrón; Rf = 0.19 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 5.19.

Diastereómero 1, regioisómero 2: aceite de color amarillo; Rf = 0.26 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 5.38.

De acuerdo con los procesos descritos en el ejemplo 100, el siguiente compuesto se prepara de una manera análoga:

Ejemplo:

101 6-{(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-[(R)-2-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)o(2-metil-2H-tetrazol-5-il))-butil]-piperidin-3-iloximetil}-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina

A partir de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-6-[(R)-2-((1-metil-1H-tetrazol-5-il) o (2-metil-2H-tetrazol-5-il))-butil]- 1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin- 3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (regioisómero 2) (a partir del ejemplo 100a).

Ejemplo 102

3-{(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2-dimetil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-propinamida

De acuerdo con el procedimiento general A, 100 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil) -piperidin-2-il]-2,2-dimetil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-propionamida, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-propionamida

De acuerdo con el procedimiento general D, 196 mg del ácido 3-[(2S,4R,5R)-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil) - piperidin-2-il]-2,2-dimetil- propiónico (a partir del ejemplo 65b) y 37 mg de 1-metil-piperidin-4-ilamina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf =0.24 (diclorometano-metanol 10:1); Rt = 4.47.

Ejemplo 103

3-{(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2-dimetil-N-piperidin-4-il-propionamida

De acuerdo con el procedimiento general A, 90 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil) -piperidin-2-il]-2,2-dimetil-N-piperidin-4-il-propionamida, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin- 6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-N-piperidin-4-il-propionamida

De acuerdo con el procedimiento general E, 160 mg de ácido 4-{3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionilamino}-piperidina-1-carboxílico bencilo éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.50 (diclorometanometanol 5:1); Rt = 4.55.

b) ácido 4-{3-[(2S,4R,5R)-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetilpropionilamino}-piperidina-1-carboxílico bencilo éster

De acuerdo con el procedimiento general D, 224 mg de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil) -piperidin-2-il]-2,2-dimetil- propiónico (a partir del ejemplo 65b) y 87 mg de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico bencilo éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.18 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.53.

Ejemplo 104

(S o R)-2-{(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-1-(2H-tetrazol-5-il)-etanol

De acuerdo con el procedimiento general A, 230 mg de (S o R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-p)peridin-2-il)]-1-(2H-tetrazo)-5-il)-etano), se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) (S o R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-(2H-tetrazol-5-il)-etanol

Similar al ejemplo 49a, 1.0 g de (R,S)-2-hidroxi-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propionitrilo (mezcla diastereomérica), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como una espuma incolora después de la separación de los diastereómeros por cromatografía instantánea (SiO_2 60F). Rf = 0.15 (EtOAc-heptano 1: 1); Rt = 4.54.

b) (R,S)-2-Hidroxi-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propionitrilo (mezcla diastereomérica)

A una solución en agitación de 3.7 g de [(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2Hbenzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetaldehido en 50 ml de diclorometano, se le adicionan 3.03 g de trimetilsilil cianuro y 1.36 g de bromuro de zinc a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante la noche, se diluye con diclorometano y agua y la fase orgánica se separa y se seca. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida y el residuo posteriormente se disuelve en 25 ml de metanol seguido por la adición de 2.5 g de fluoruro de potasio. La mezcla de reacción se agita por 2 horas, se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.25 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 4.93.

c) [(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetaldehido

A una solución en agitación de 4.29 g de 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2Hbenzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etanol (a partir del ejemplo 25e) en 6.0 ml de dimetilsulfóxido y 30 ml de diclorometano a 0˚C, se le adicionan 4.80 ml de trietilamina y 3.60 g del complejo piridina azufre trióxido. La mezcla de reacción se deja en agitación por otras 3 horas a esta temperatura y luego se deja calentar a temperatura ambiente, se diluye con agua y se acidifica por la adición de solución 1N de bisulfato de potasio y posteriormente se extrae con dietil éter. Las fases orgánicas se secan, se concentran bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.21 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 4.82.

Ejemplo 105

(R,S)-2-{(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]- piperidin-2-il}-1(S, R)-(2H-tetrazol-5-il)-etanol (mezcla diastereomérica

De acuerdo con el procedimiento general A, 950 mg de (R,S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-(2H-tetrazol-5-il)-etanol (mezcla diastereomérica), se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) (R,S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-(2H-tetrazol-5-il)-etanol (mezcla diastereomérica)

Similar al ejemplo 49a, 1.0 g de 2-hidroxi-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1(S,R)-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il] -propionitrilo (mezcla diastereomérica) (a partir del ejemplo 104b), se utilizan para proporcionar el compuesto de título después de cromatografía instantánea (SiO_2 60F) como una mezcla de diastereómeros, como un aceite de color marrón. Rf = 0.10 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 4.54.

Ejemplo 106

3-{(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2-dimetil-1-(4-metil-piperazin-1il)-propan-1-ona

Similar al ejemplo 102, 1-metilpiperazina se hace reaccionar con ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil- propiónico (a partir del ejemplo 65b), para proporcionar 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona, que posteriormente se desprotege de acuerdo con el procedimiento general A, para proporcionar el compuesto de título.

Ejemplo 107

3-{(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2-dimetil-1-piperazin-1-il-propan-1-ona

Similar al ejemplo 102, la piperazina se hace reaccionar con el ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-,etoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil- propiónico (a partir del ejemplo 65b), para proporcionar 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-1-piperazin-1-il-propan-1-ona, que posteriormente se desprotege de acuerdo con el procedimiento general A, para proporcionar el compuesto de título.

Ejemplo 108

((S)-2-{(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-1-metil-etil)-(1H-tetrazol-5-il)-amina

De acuerdo con el procedimiento general A, 159 mg de N-{(S)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil}-4-metil-N-(1H-tetrazol-5-il)-bencenosulfonamida, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) N-{(S)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil}-4-metil-N-(1H-tetrazol-5-il)-bencenosulfonamida

Similar al procedimiento 49a, 435 mg de N-{(S)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro- 2H-benzo [1,4] oxazin- 6-ilmetoxi]- 1-(tolueno- 4- sulfonil)-piperidin- 2-il]- 1- metil- etil}- 4- metil- N-(ciano)-bencenosulfonamida, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como aceite de color amarillo. Rf = 0.17 (diclorometano-metanol- amoniaco concentrado al 25% = 100:10:1); Rt = 5.37.

b) N-{(S)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil}-4-metil-N-(ciano)-bencenosulfonamida

A una solución en agitación de 399 mg de (S)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etilamina en 5 ml de diclorometano, se le adicionan 0.12 ml de trietilamina y 66 mg de bromuro de cianógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita por 2 horas, seguido por la adición de 0.32 ml de trietilamina, 178 mg de 4-toluenosulfonil cloruro y 7 mg de 4-N-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se calienta a 50°C por 4 horas y posteriormente se lavan con solución de ácido clorhídrico 1N y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se secan y concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.16 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.71.

c) (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etilamina

Similar al ejemplo 37b, 1.52 g de 6-[(3R,4R,6R)-6-((S)-2-azido-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazina, se reducen para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.45 (diclorometano-metanol-amoniaco concentrado al 25% 200:20:1); Rt = 4.41.

d) 6-[(3R,4R,6R)-6-((S)-2-Azido-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Similar al ejemplo 37c, 150 mg del ácido metanosulfónico (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil éster (a partir del ejemplo 38b), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color verde. Rf = 0.33 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.71.

De acuerdo con los procesos descritos en el ejemplo 108, el siguiente compuesto se prepara de una manera análoga:

Ejemplo:

109 ((R)-2-{(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-1-metil-etil)-(1H-tetrazol-5-il)amina

A partir de (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etilamina (a partir del ejemplo 37b)

Ejemplo 110

(R,S)-1-Metoxi-3-{(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2-metil-propan-2-ol (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el procedimiento general A, 200 mg de (R,S)-1-metoxi-3-{(2R,4R,5R)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi] -piperidin-2-il}-2-metil-propan-2-ol (mezcla diastereomérica), se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) (R,S)-1-Metoxi-3-{(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2-metil-propan-2-ol (mezcla diastereomérica)

A una solución en agitación de 1.0 g de (R,S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro- 2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ona (a partir del ejemplo 29b) en 15 ml de metanol, se le adicionan 360 mg de trimetilsulfoxonioyoduro y 273 mg de hidróxido de sodio y la mezcla de reacción se calienta a 70˚C por 1 día. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se lleva con agua y diclorometano. La fase orgánica se seca y concentra bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de título crudo. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.39 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.09.

Ejemplo 111

(R,S)-4-Metoxi-1-{(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2-metil-butan-2-ol (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el procedimiento general A, 65 mg de (R,S)-4-metoxi-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-butan-2-ol (mezcla diastereomérica), se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) (R,S)-4-Metoxi-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperid-2-il]-2-metil-butan-2-ol (mezcla diastereomérica)

Similar al ejemplo 29b, 4-metoxi-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ona, se hace reaccionar con bromuro de metil magnesio para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.22 (EtOAc-heptano 1: 1); Rt = 5.12.

b) 4-Metoxi-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ona

A una solución en agitación de 0.5 g de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-but-3-en-2-ona en 1.5 ml de metanol, se le adiciona 38 mg de 2,8,9-tri-sec-butil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabiciclo[3.3.3]undecano y la mezcla de reacción se calienta a 35˚C por 1 día. La mezcla de reacción se diluye con solución 1N de ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan y concentran bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de título crudo. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.25 (EtOAc-heptano 2:3); Rt = 5.16.

c) 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-but-3-en-2-ona

Similar al ejemplo 29b, se utilizan N-metoxi-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-acetamida (a partir del ejemplo 29c) y vinil magnesio bromuro para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.50 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.23.

Ejemplo 112

(R,S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-3-[1,2,4]triazol-1-il-propan-2-ol (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el procedimiento general A, 200 mg de (R,S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-3-[1,2,4]triazol-1-ilpropan-2-ol (mezcla diastereomérica) se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) (R,S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-3-[1,2,4]triazol-1-il-propan-2-ol (mezcla diastereomérica)

A una solución en agitación de 200 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-((R,S)-2-metiloxiranilmetil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (mezcla diastereomérica) en 2.0 ml de N,N-dimetilformamida, se le adicionan 310 mg de la sal de sodio de 1,2,4-triazol y la mezcla de reacción se calienta a 40˚C durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan y concentran bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de título crudo. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.15 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 4.61.

b) 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-((R,S)-2metil-oxiranilmetil)-1-(tolueno-4-sulfonil) -piperidin-3-iloximetil]- 4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (mezcla diastereomérica)

A una solución en agitación de 331 mg de trimetilsulfoxonio yoduro en 5.0 ml de dimetilsulfóxido se le adicionan 56 mg de hidruro de sodio seguido por la adición de 912 mg de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ona (a partir del ejemplo 29b) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita por 3 horas, se diluye con ácido clorhídrico 1N y se extrae con metil ter-butil éter. Las fases orgánicas se secan y concentran bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de título crudo. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.19 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.29.

Ejemplo 113

(3-{(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2-dimetil-propil)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina

De acuerdo con el procedimiento general A, 182 mg de {3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil) -piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propil}-(tetrahidropiran-4-il)-amina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) {3-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propil} (tetrahidro-piran-4-il)-amina

Similar al ejemplo 43a, 430 mg de 3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionaldehido y 79 mg de 4-aminotetrahidropiran se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.05 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 4.65.

b) 3-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionaldehido

Similar al ejemplo 104c, 390 mg de 3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propan-1-ol, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como aceite de color amarillo. Rt = 5.50.

c) 3-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propan-1-ol

De acuerdo con el procedimiento general C, 500 mg de ácido 3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (a partir del ejemplo 65b), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como una espuma de color amarillo. Rf = 0.20 (EtOAc-heptano 1:2); Rt = 5.26.

Ejemplo 114

6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-(2-morfolin-4-il-etil)-pipendin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 400 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Similar al ejemplo 43a, 400 mg de [(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetaldehido y 112 mg de morfolina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.20 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 4.44.

b) [(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetaldehido

Similar al ejemplo 104c, 800 mg de 2-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etanol (a partir del ejemplo 25e), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.30 (EtOAc-heptano 1:2); Rt = 4.98.

Ejemplo 115

3-{(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-f4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2,N-trimetil-propionamida

De acuerdo con el procedimiento general A, 170 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil) -piperidin-2-il]-2,2,N-trimetil-propionamida, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2,N-trimetilpropionamida

De acuerdo con el procedimiento general D, 150 mg del ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil) -piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (a partir del ejemplo 65b) y metilamina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color marrón. Rf = 0.18 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 4.97.

De acuerdo con los procesos descritos en el ejemplo 115, el siguiente compuesto se prepara de una manera análoga:

144 N-Etil-3-{(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2-dimetil-propionamida

Ejemplo 116

N-(2-Metoxi-etil)-3-{(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2-dimetil-propionamida

De acuerdo con el procedimiento general A, 180 mg de N-(2-metoxi-etil)-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- 2,2-dimetilpropionamida, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) N-(2-Metoxi-etil)-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida

De acuerdo con el procedimiento general D, 150 mg del ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil- propiónico (a partir del ejemplo 65b) y 2-metoxietilamina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color marrón. Rf = 0.18 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 5.05.

Ejemplo 117

Ácido (2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-2-carboxílico (bifenil-3-ilmetil)-amida

De acuerdo con el procedimiento general E, el ácido (2R,4R,5R)-(2-[bifenil-3-ilmetil)-carbamoil]-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencilo éster, se utiliza para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) ácido (2R,4R,5R)-2-[(Bifenil-3-ilmetil)-carbamoil]-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2Hbenzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico bencilo éster

De acuerdo con el procedimiento general D, 445 mg del ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1,2-dicarboxilico 1-bencilo éster y 128 mg de 3-fenilbenzilamina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como una espuma incolora. Rf = 0.23 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.62.

b) ácido (2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1,2-dicarboxilico 1-bencilo éster

Una solución de 0.370 g del ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1,2-dicarboxilico 1-bencilo éster 2-etil éster en 18 ml de metanol-tetrahidrofurano-agua 1:1:1, se enfría a 0°C. Se adiciona hidróxido de litio (0.050 g) y la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita por 16 horas a esta temperatura. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico 1M y se extrae con diclorometano (2x). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica vía cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el producto como una cera de color ligeramente rojo. Rf =0.25 (EtOAc-heptano-ácido acético 20:10:1); Rt = 4.95.

c) ácido (2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1,2-dicarboxilico 1-bencilo éster 2-etil éster

El compuesto de título se obtiene como un aceite de color ligeramente amarillo de acuerdo con el procedimiento general C, a partir de 0.403 g de ácido (2R, 4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1,2-dicarboxilico 1-bencilo éster 2-etil éster.

Rf = 0.25 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.55.

d) ácido (2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1,2-dicarboxilico 1-bencilo éster 2-etil éster

El compuesto de título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 119a, a partir de 1.150 g del ácido (2S,4R,5R)-5-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-piperidina-1,2-dicarboxilico 1-bencilo éster 2-etil éster. Los diastereómeros formados se separan por cromatografía instantánea (SiO_2 F60). El diastereómero deseado se obtiene como una cera de color amarillo. Rf = 0.10 (EtOAc-heptano 1:1), Rt = 5.34

e) ácido (2S,4R,5R)-5-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-piperidina-1,2-dicarboxilico 1-bencilo éster 2-etil éster

Una mezcla de 1.2 g de (2S,4R,5R)-5-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-piperidina-2-carboxílico ácido etil éster en 40 ml de acetato de etilo, 20 ml de solución saturada acuosa de carbonato de sodio y 0.42 ml de cloroformoato de bencilo se agita por 1 hora a 0°C, se diluye con acetato de etilo y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.3 (EtOAc-heptano 1: 1); Rt = 4.34.

f) ácido (2S,4R,5R)-5-hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-piperidina-2-carboxílico etil éster

De acuerdo con el procedimiento general B, el ácido (2S,4R,5R)-5-hidroxi-1,4-bis-(4-metoxi-fenil)-piperidina-2-carboxílico etil éster (a partir del ejemplo 1c) se utiliza, para obtener el compuesto de título. Rf = 0.1 (diclorometano-metanol 20: 1); Rt = 2.66.

Ejemplo 118

{(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-((R,S)-3-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el procedimiento general E, 330 mg del ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-2-((R,S)-3-fenil-pirrolidina-1-carbonil)-piperidina-1-carboxílico bencilo éster (mezcla diastereomérica), se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-2-((R, S)-3-fenil-pirrolidina-1-carbonil)-piperidina-1-carboxílico bencilo éster (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el procedimiento general D, 445 mg del ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1,2-dicarboxilico 1-bencilo éster (a partir del ejemplo 117b) y 135 mg de 3-fenilpirrolidina racémico, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como una espuma incolora. Rf = 0.10 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.58.

Ejemplo 119

(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-2-carboxílico ácido etil éster

El compuesto de título se prepara de acuerdo con el procedimiento general B, a partir del ácido (2R,4R,5R)-1,4-bis-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-2-carboxílico etil éster.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) ácido (2R,4R,5R)-1,4-Bis-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-2-carboxílico etil éster

Una solución de 1.000 g de (2S,4R,5R)-5-hidroxi-1,4-bis-(4-metoxi-fenil)-piperidina-2-carboxílico ácido etil éster y 0.783 g 6-bromometil-4-(3-metoxi-propil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en 15 ml de N,N-dimetilformamida seca, se enfría a -20˚C. Se adicionan 0.100 g de hidruro de sodio (60% dispersión en aceite) y la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente durante 8 horas. La reacción se apaga, mediante la adición de una solución de ácido clorhídrico acuoso 1M. El sólido precipitado se aísla por filtración y además se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F). Rf = 0.29 (EtOAc-heptano 1: 1); Rt = 5.20.

b) 6-Bromometil-4-(3-metoxi-propil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Bromotrimetilsilano (11.7 ml), se adiciona gota a gota a una solución de 15.0 g 6-hidroximetil-4-(3-metoxi-propil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (a partir del ejemplo 1 h) en 150 ml de cloroformo durante 10 minutos. La solución de reacción se deja en reposo a temperatura ambiente por 30 minutos y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un sólido de color gris. Rf = 0.55 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 4.09.

Ejemplo 120

(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-metanol

El compuesto de título, se prepara de acuerdo con el ejemplo 1, a partir de 0.126 g del ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-2-carboxílico etil éster (a partir del ejemplo 119).

Ejemplo 121

Ácido (2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-2-carboxílico

El compuesto de título se prepara de acuerdo con el procedimiento general E, a partir de 0.035 g del ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-1,2-dicarboxilico bencilo éster (a partir del ejemplo 117b).

Ejemplo 122

Ácido (2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-3-metoxi-propil)-3,4-dihidr-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina- 2-carboxílico dimetilamida

El compuesto de título se prepara de acuerdo con el ejemplo 8, a partir de 0.051 g del ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]piperidin-1,2-dicarboxilico 1-bencilo éster (a partir del ejemplo 117b).

Ejemplo 123

Ácido (2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-3-metoxi-propil)-3,4-dihidr-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidina-2-carboxílico metilamida

El compuesto de título se prepara de acuerdo con el ejemplo 5, a partir de 0.051 g del ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]piperidina-1,2-dicarboxilico 1-bencilo éster (a partir del ejemplo 117b).

Ejemplo 124

3-{(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2,N,N-tetrametil-propionamida

De acuerdo con el procedimiento general A, 170 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno- 4-sulfonil)-piperidin- 2-il]- 2,2,N,N-tetrametil-propionamida, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) 3-[(2S,4R,5R)4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2,N,N-tetrametilpropionamida

De acuerdo con el procedimiento general D, 150 mg del ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil- propiónico (a partir del ejemplo 65b) y dimetilamina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color marrón. Rf = 0.45 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.27.

De acuerdo con los procesos descritos en el ejemplo 124, los siguientes compuestos se preparan de una manera análoga:

132 N-(2-Dimetilamino-etil)-3-{(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2-dimetil-propionamida

133 N-(3-Dimetilamino-propil)-3-{(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2-dimetil-propionamida

Ejemplo 125

4-{(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2-metil-butan-2-ol

De acuerdo con el procedimiento general A, 327 mg de 4-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil) -piperidin-2-il]-2-metil-butan-2-ol, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 4-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-butan-2-ol

Similar al ejemplo 29b, 200 mg de 4-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ona y 0.5 ml de bromuro de metilmagnesio (solución 1N en tetrahidrofurano), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color beige. Rf = 0.12 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.14.

b) 4-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ona

Similar al ejemplo 29b, 1.68 g de N-metoxi-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-propionamida y 4.3 ml de bromuro de metilmagnesio (solución 1N en tetrahidrofurano), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.23 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.25.

c) N-Metoxi-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-propionamida

De acuerdo con el procedimiento general D, 1.65 g del ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- propiónico y 271 mg de N,O-dimetilhidroxilamina clorhidrato, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color beige. Rf = 0.18 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 5.09.

d) ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- propiónico

Similar al procedimiento 74a, 1.62 g de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propionitrilo (a partir del ejemplo 81a), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color marrón. Rf = 0.25 (EtOAc); Rt = 4.85.

Ejemplo 126

6-[(3R,4R,6S)-6-(3(R,S)-Metoxi-butil)-4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el procedimiento general A, 210 mg de 6-[(3R,4R,6S)-6-(3-metoxi-butil)-4-(4-metoxifenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (mezcla diastereomérica), se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6S)-6-(3-Metoxi-butil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (mezcla diastereomérica)

Similar al ejemplo 30a, 550 mg de 4-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol (mezcla diastereomérica), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.30 (EtOAc-heptano 1: 1); Rt = 5.60.

b) 4-[(25,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno- 4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol (mezcla diastereomérica)

Similar al procedimiento 29a, 800 mg de 4-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonilpiperidin-2-il]-butan-2-ona y 3.0 ml del complejo borano-tetrahidrofurano (1N en tetrahidrofurano), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.22 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 5.00.

c) 4-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ona

Similar al ejemplo 29b, 1.68 g de N-metoxi-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-propionamida en la presencia de bromuro de metil magnesio, se utilizan para proporcionar el compuesto de título después de la cromatografía instantánea (SiO_2 60F) como un aceite incoloro. Rf = 0.23 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.25.

d) N-Metoxi-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-propionamida

De acuerdo con el procedimiento general D, 1.65 g del ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propiónico, se hacen reaccionar con N,O-dimetilhidroxilamina clorhidrato, para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color gris. Rf = 0.18 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 5.09.

e) ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- propiónico

Similar al ejemplo 19b, 1.62 g de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propionitrilo (a partir del ejemplo 83b), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color marrón. Rf = 0.25 (EtOAc); Rt = 4.85.

Ejemplo 127

3-{(2S,4R,5R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2,N-trimetil-propionamida

De acuerdo con el procedimiento general A, 290 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propy)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2,N-trimetil-propionamida, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2,N-trimetil-propionamida

De acuerdo con el procedimiento general D, 250 mg del ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil- propiónico, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.05 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.10.

b) ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil- propiónico

Similar al ejemplo 72b, 806 mg del ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil- propiónico 3-metoxi-propil éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.17(EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.25.

c) ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil- propiónico 3-metoxi-propil éster

A una solución en agitación de 702 mg del ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-hidroxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil- propiónico en 5ml de N,N-dimetilformamida, se le adicionan 1.34 g de carbonato de cesio y 890 mg de 3-metoxipropil cloruro. La mezcla de reacción se calienta a 50˚C durante la noche, se diluye con ácido clorhídrico 1N y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan y concentran bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de título crudo. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rt = 5.86.

d) ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-Hidroxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil- propiónico

A una solución en agitación de 1.1 g del ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)- piperidin-2-il]-2,2-dimetil- propiónico (a partir del ejemplo 65b) en 10 ml de N,N-dimetilformamida, se adicionan 1.35 g de etanotiolato sódico y la mezcla de reacción se calienta a 95˚C durante 2 días. La mezcla de reacción se diluye con una solución de ácido clorhídrico 1N y se extrae con metil ter-butil éter. Las fases orgánicas se combinan, se secan y concentran bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de título crudo. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.10(EtOAc-heptano 1:1); Rt = 4.67.

Ejemplo 128

1-{(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2-metil-propan-2-ol

De acuerdo con el procedimiento general A, 153 mg de 1-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 1-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol

Similar al ejemplo 29b, 1.56 g de 1-[4-(4-metoxi-fenil)-5-[(2S,4R,5R)-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ona, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.18 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.14.

b) 1-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ona

Similar al ejemplo 104c, 3.2 g de 1-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2(R;S)-ol (mezcla diastereomérica), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.14 (EtOAc-heptano 1:1).

c) 1-[(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2(R,S)-ol (mezcla diastereomérica)

Similar al ejemplo 29b, 4.0 g de [(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetaldehido, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.53 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 5.05.

d) [(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetaldehido

A una solución en agitación de 8.30 g de (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2Hbenzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetonitrilo en 80 ml de diclorometano, se le adicionan 18.7 ml de una solución de hidruro de diisobutil aluminio (1.0M en diclorometano) a -30˚C. La mezcla de reacción se deja calentar a -5˚C durante un periodo de 5 horas y posteriormente se enfría otra vez a -30˚C, durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano, se apaga mediante la adición de 50 ml de una solución 1N de ácido tartárico y 50 ml de una solución 1N de sal de Rochelles. La mezcla se filtra, se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color marrón. Rf = 0.29 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.14.

e) [(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(toluol-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetonitril

Similar al ejemplo 19c, 0.5 g del ácido metanosulfónico (2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil éster (a partir del ejemplo 25h), se utilizan para proporcionar el compuesto de título. Rf = 0.26 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.20.

Ejemplo 129

6-[(3R,4R,6S)-6-[2-(2-Metoxi-etoxi)-2-metil-propil]-4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 100 mg de 6-[(3R,4R,6S)-6-[2-(2-metoxi-etoxi)-2-metil-propil]-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6S)-6-[2-(2-Metoxi-etoxi)-2-metil-propil]-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Similar al ejemplo 30a, 350 mg de 1-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol (a partir del ejemplo 128a) y 774 mg de 2-cloroetilmetil éter, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.26 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.69.

Ejemplo 130

Ácido dimetil-carbámico 2-{(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-1,1-dimetil-etil éster

De acuerdo con el procedimiento general A, 100 mg del ácido dimetil-carbámico 2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi- propil)- 3,4- dihidro- 2H- benzo [1,4] oxazin- 6-ilmetoxi]- 1-(tolueno- 4- sulfonil)-piperidin- 2-il]- 1,1-dimetil-etil éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) ácido dimetil-carbámico 2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1,1-dimetil-etil éster

Similar al ejemplo 30a, 335 mg de 1-[(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol (a partir del ejemplo 128a) y 0.5 g de N,N-dimetilcarbamoilcloruro en la presencia de 137 mg de hidruro de potasio, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rt = 5.62.

Ejemplo 131

3-{(2S,4R,5R)4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2,N-trimetil-propionamida

De acuerdo con el procedimiento general A, 6.60 g 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2,N-trimetil-propionamida, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2,N-trimetil-propionamida

De acuerdo con el procedimiento general D, 7.00 g del ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il metoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil- propiónico, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.13 (EtOAc-heptano 5:1); Rt = 4.85.

b) ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil- propiónico

De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 65b-d, 11.92 g de 6-[(3R,4R,6S)-6-bromometil-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.25 (EtOAc); Rt = 5.01.

c) 6-[(3R,4R,6S)-6-Bromometil-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el ejemplo 65d, 13.81 g del ácido metanosulfónico (2S,4R,5R)-4-[4-(2-metoxietoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.34 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 5.55.

d) ácido metanosulfónico (2S,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2Hbenzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil éster

De acuerdo con el procedimiento general F, 14.34 g de [(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-metanol, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color marrón. Rf = 0.22 (EtOAc-heptano 4:1); Rt = 5.02.

e) [(2S,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-metanol

De acuerdo con el ejemplo 24b, 18.14 g 6-[(3R,4R,6S)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.13 (EtOAc-heptano 3:1); Rt = 4.76.

f) 6-[(3R,4R,6S)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazina

De acuerdo con el ejemplo 57a, 25.83 g de {4-[(2S,4R,5R)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-4-il]-fenil}-metanol, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.31 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 6.65.

g) {4-[(2S,4R,5R)-5-[4-(3-Metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-4-il]-fenil}-metanol

De acuerdo con el procedimiento general C, 30.35 g del ácido 4-[(2S,4R,5R)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-triisopropilsilaniloxi-metil-piperidin-4-il]- benzoico se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo.

Rf = 0.19 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 6.03.

h) ácido 4-[(2S,4R,5R)-5-[4-(3-Metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-4-il]-benzoico

De acuerdo con el ejemplo 65b, 33.15 g del ácido 4-[(2S,4R,5R)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-4-il]- benzoico metil éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como una espuma de color blanco. Rf = 0.20 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 6.30.

i) ácido 4-[(2S,4R,5R)-5-[4-(3-Metoxi-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)- 2-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-4-il]- benzoico metil éster

De acuerdo con el ejemplo 24b (alternativo b), 33.24 g del ácido 4-[(2S,4R,5R)-5-hidroxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-4-il]- benzoico metil éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.43 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 6.79.

j) ácido 4-[(2S,4R,5R)-5-Hidroxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-4-il]- benzoico metil éster

De acuerdo con el ejemplo 24b (alternativo c), 24.19 g del ácido 4-[(2S,4R,5R)-5-hidroxi-2-hidroximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]- benzoico metil éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.45 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 6.46.

k) ácido 4-[(2S,4R,5R)-5-Hidroxi-2-hidroximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]- benzoico metil éster

A una solución de 6 g del ácido trifluoro- metanosulfónico 4-[(2S,4R,5R)-5-hidroxi-2-hidroximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-fenil éster en 42 ml de N,N-dimetilformamida y 32 ml de metanol, se le adicionan 3.1 ml de trietilamina, 245 mg de acetato de paladio(II) y 454 mg de 1,3-bisdifenilfosfinopropano. La mezcla de reacción se carga en una autoclave y se somete a una presión de monóxido de carbono de 70 bares y posteriormente se calienta a 70˚C. La mezcla de reacción se mantiene por 5 horas bajo estas condiciones de reacción, seguida por la concentración de la mezcla bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo oscuro. Rf = 0.38 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 3.75.

l) ácido trifluoro- metanosulfónico 4-[(2S,4R,5R)-5-hidroxi-2-hidroximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-fenil éster

A una solución de 29.39 g de (3R,4R,6S)-6-hidroximetil-4-(4-hidroxi-fenil)-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-ol en 170 ml de Diclorometano, se le adicionan 29.23 g de N-feniltrifluorometano sulfonimida y 11.55 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se agita por 2 horas a temperatura ambiente, se diluye con bicarbonato de sodio solución y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se secan y concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título sólido de color blanco, Rf = 0.27 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 4.46.

m) (3R,4R,6S)-6-Hidroximetyl-4-(4-hidroxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-ol

De acuerdo con el ejemplo 90b, 25 g de (3R,4R,6S)-6-hidroximetil-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-ol (a partir del ejemplo 24b-c), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como una espuma de color blanco. Rf = 0.20 (EtOAc-heptano 2:1); Rt = 3.22.

De acuerdo con los procesos descritos en el ejemplo 131, los siguientes compuestos se preparan de una manera análoga:

136 N-Etil-3-{(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2-dimetil-propionamida

utilizando etilamina en lugar de metilamina.

137 3-{(2S,4R,5R)-4-(4-Metoximetil-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2,N-trimetil-propionamida

utilizando metilyoduro en lugar de 1-bromo-2-metoxi-etano.

138 N-((S)-2-Hidroxi-propil)-3-{(2S,4R,5R)-4-(4-metoximetil-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2Hbenzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2-dimetil-propionamida

utilizando metilyoduro en lugar de 1-bromo-2-metoxi-etano y (S)-1-amino-propan-2-ol [2799-17-9] en lugar de metilamina.

139 N-((R)-2-Hidroxi-propil)-3-{(2S,4R,5R)-4-(4-metoximetil-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2Hbenzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2-dimetil-propionamida

utilizando metilyoduro en lugar de 1-bromo-2-metoxi-etano y (R)-1-amino-propan-2-ol [2799-16-8] en lugar de metilamina.

140 N-(2-Metoxi-etil)-3-{(2S,4R,5R)-4-(4-metoximetil-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2-dimetil-propionamida

utilizando metilyoduro en lugar de 1-bromo-2-metoxi-etano y 2-metoxi-etilamina [199-87-3] en lugar de metilamina.

Ejemplo 134

Ácido (R)-1-{(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-propil)-carbamico metil éster

De acuerdo con el procedimiento general D, el ácido {(R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propil}-carbámico metil éster, se utiliza para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) ácido {(R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propil}-carbámico metil éster

A una solución de 403 mg de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2Hbenzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propilamina en 4 ml de diclorometano, se le adicionan 0.4 ml de trietilamina y 0.145 ml de metilcloroformiato a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita por 3 horas, se diluye con diclorometano, se lava con agua y la fase orgánica se separa, se seca y concentra bajo presión reducida para proporcionar el material crudo. El material crudo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título as aceite de color amarillo. Rf = 0.47 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.23.

b) (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propilamina

De acuerdo con el procedimiento general E, 1.7 g de 6-[(3R,4R,6R)-6-(R)-2-azido-butil)-4-(4-metoxifenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se hidrogenan para proporcionar el

compuesto de título después de cromatografía instantánea (SiO_2 60F) como un aceite de color marrón. Rf = 0.14 (diclorometano-metanol-amoniaco concentrado al 25% 200:10:1); Rt = 4.52.

c) 6-[(3R,4R,6R)-6-(R)-2-Azido-butil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

A una solución de 2.55 g del ácido metanosulfónico (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propil éster (diastereómero 2) (a partir del ejemplo 64c) en 5.0 ml N,N dimetil-formamida, se le adicionan 1.81 g de azida sódica y la mezcla se calienta a 80˚C durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con metil ter-butil éter. La fase orgánica se combina y concentra bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de título crudo, el cual se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título, como un aceite de color amarillo. Rf = 0.14 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 4.52.

Ejemplo 135

6-[(3R,4R,6S)-6-(2-Metoxi-2-metil-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 100 mg de 6-[(3R,4R,6S)-6-(2-metoxi-2-metil-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

El material inicial se prepara de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6S)-6-(2-Metoxi-2-metil-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

A una solución de 60 mg de 1-[4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol (a partir del ejemplo 128) en N,N-dimetilformamida, se le adicionan 25 mg de hidruro de sodio y 0.2 ml de metil yoduro. La mezcla de reacción se agita por 2 días a temperatura ambiente, se acidifica con ácido clorhídrico 1N y se extrae con metil ter-butil éter. Las fases orgánicas se combinan, se secan y concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.21 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.70.

Ejemplo 141

6-[(3R,4R,6R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-6-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 300 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazina

Similar al ejemplo 127c, 500 mg de 4-[(2R,4R,5R)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxain-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-4-il]-fenol y 1-Bromo-2-metoxietano, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.19 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.08.

b) 4-[(2R,4R,5R)-5-[4-(3-Metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-4-il]-fenol

Similar al ejemplo 90b, 1.8 g de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (a partir del ejemplo 73a), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.21 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 4.34.

Ejemplo 142

6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoximetil-fenil)-6-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoximetil-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, se utiliza para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoximetil-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Similar al ejemplo 131c, {4-[(2R,4R,5R)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-4-il]-fenil}-metanol y metilyoduro, se utilizan para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en su valor Rf.

b) {4-[(2R,4R,5R)-5-[4-(3-Metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-4-il]-fenil}-metanol

De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 131d-g, se utiliza 4-[(2R,4R,5R)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-4-il]-fenol (a partir del ejemplo 141b), para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en su valor Rf.

De acuerdo con los procesos descritos en el ejemplo 142, el siguiente compuesto se prepara de una manera análoga:

143 6-[(3R,4R,6R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-6-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Utilizando 1-bromo-2-metoxi-etano en lugar de metilyoduro.

Ejemplo 145

ácido dimetil-carbámico 2-{(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2Hbenzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-1,1-dimetil-etil éster

De acuerdo con el procedimiento general A, 0.44 g del ácido dimetil-carbámico 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1,1-dimetil-etil éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) ácido dimetil-carbámico 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2Hbenzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1,1-dimetil-etil éster

De acuerdo con el ejemplo 60a, a partir de 0.7 g de 1-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rf = 0.28 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.70.

b) 1-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol

De acuerdo con el ejemplo 51a, 1.05 g del ácido [(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- acético 3-metoxi-propil éster, se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite incoloro. Rf = 0.22 (EtOAc-heptano 1:1); Rt = 5.24.

c) ácido [(2R,4R,5R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- acético 3-metoxi-propil éster

De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 90a-b (utilizando 4 equivalentes de carbonato de cesio y 2.2 equivalentes de 3-metoxipropilcloruro), 1.17 del ácido [(2R,4R,5R)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético metil éster (a partir del ejemplo 51b), se utilizan para proporcionar el compuesto de título como un aceite de color amarillo. Rt = 5.46.

Ejemplo 146

(R)-2-{(2R,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-N-metil-butiramida

De acuerdo con el procedimiento general A, (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-N-metilbutiramida, se utiliza para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en su valor Rf.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-butiramida y (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-butiramida

De acuerdo con el procedimiento general D, el ácido 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butírico (mezcla diastereomérica) y metilamina (8M en etanol), se utilizan para proporcionar los compuestos de título, los cuales se identifican basándose en sus valores Rf.

b) ácido (R,S)-2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butírico (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el ejemplo 19b, 2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butironitrilo (mezcla diastereomérica), se utiliza para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en sus valores Rf.

c) 2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butironitrilo (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 64b-e, N-metoxi-2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-acetamida (mezcla diastereomérica), se utiliza para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en sus valores Rf.

d) N-Metoxi-2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-acetamida

De acuerdo con el ejemplo 29c, el ácido [(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- acético, se utiliza para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en su valor Rf.

e) ácido [(2R,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- acético

De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 19b-c, el ácido metanosulfónico (2S,4R,5R)-4-[4-(2-metoxietoximetil)-fenil]- 5-[4-(3- metoxi- propil)- 3,4- dihidro- 2H- benzo [1,4] oxazin- 6-ilmetoxi]- 1-(tolueno- 4- sulfonil)-piperidin-2-ilmetil éster (a partir del ejemplo 131d), se utiliza para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en su valor Rf.

De acuerdo con los procesos descritos en el ejemplo 146, los siguientes compuestos se preparan de una manera análoga:

151 (R)-2-{(2R,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-N,N-dimetil-butiramida

Utilizando dimetilamina en lugar de metilamina.

152 (R)-2-{(2R,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-butiramida

en lugar de las condiciones del ejemplo 146a, las condiciones del ejemplo 6a se utilizan.

158 (R)-2-{(2R,4R,5R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-N-metil-butiramida

a partir del ácido [(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- acético (a partir del ejemplo 156f)

168 (R)-2-{(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-N-metil-butiramida

a partir de N-Metoxi-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-acetamida (a partir del ejemplo 29c).

Ejemplo 147

3-{(2R,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2,N-trimetil-propionamida

De acuerdo con el procedimiento general A, se utiliza 3-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2,N-trimetil-propionamida, para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en su valor Rf.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 3-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2,N-trimetil-propionamida

De acuerdo con el procedimiento general D, se utilizan metilamina (8M en etanol) y el ácido 3-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil- propiónico, para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en su valor Rf.

b) ácido 3-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil- propiónico

De acuerdo con el ejemplo 65b, se utiliza el ácido 3-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil- propiónico metil éster, para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en su valor Rf.

c) ácido 3-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil- propiónico metil éster

A una solución en agitación de 0.157 mmol de litiodiisopropilamida (0.5 M en THF) se le adicionaron a -78°C, 0.150 mmol del ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- propiónico metil éster (disuelto en 0.3 ml de THF). Después de la agitación por 30 minutos, 0.11 mmol de metilyoduro se adicionaron a -78°C y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente. Esta solución luego se adiciona otra vez a una solución de 0.157 mmol de litiodiisopropilamida (0.5 M en THF) a -78°C y se agita por otros 30 minutos. 0.11 mmol de metilyoduro se adicionan a -78°C y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se hidroliza con HCl 0.5M y se extrae tres veces con metil ter-butil éter. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan con sulfato de sodio y el solvente se retira bajo presión reducida. El compuesto de título se purifica vía cromatografía instantánea (SiO_2 F60) y se identifica basándose en su valor Rf.

d) ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- propiónico metil éster

De acuerdo con el ejemplo 51 b, se utiliza el ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- propiónico, para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en su valor Rf.

e) ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- propiónico

De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 19b-c, se utiliza el ácido metanosulfónico 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxietoximetil)-fenil]- 5-[4-(3- metoxi- propil)- 3,4- dihidro- 2H- benzo [1,4] oxazin- 6-ilmetoxi]- 1-(tolueno- 4- sulfonil)-piperidin-2-il]-etil éster, para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en su valor Rf.

f) ácido metanosulfónico 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etil éster

De acuerdo con el procedimiento general F, se utiliza 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etanol, para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en su valor Rf.

g) 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etanol

De acuerdo con el procedimiento general C, se utiliza el ácido [(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- acético (a partir del ejemplo 146e), para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en su valor Rf.

De acuerdo con los procesos descritos en el ejemplo 147, los siguientes compuestos se preparan de una manera análoga:

148 3-{(2R,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2,N,N-tetrametil-propionamida

utilizando dimetilamina en lugar de metilamina.

159 3-{(2R,4R,5R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2,N-trimetil-propionamida

a partir del ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- propiónico (a partir del ejemplo 156c)

160 3-{(2R,4R,5R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-2,2,N,N-tetrametil-propionamida

a partir del ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- propiónico (a partir del ejemplo 156c) y utilizando dimetilamina en lugar de metilamina.

Ejemplo 149

(S)-2-{(2S,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihvdro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-N-metil-butiramida

De acuerdo con el procedimiento general A, se utiliza (S)-2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-butiramida, para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) (S)-2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-butiramida y (R)-2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-butiramida

De acuerdo con el procedimiento general D, se utilizan el ácido 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butírico (mezcla diastereomérica) y la metilamina (8M en etanol), para proporcionar los compuestos de título, los cuales se identifican basándose en sus valores Rf.

b) ácido 2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butírico (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el ejemplo 65b, se utiliza 2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butírico ácido metil éster (mezcla diastereomérica), para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en sus valores Rf.

c) ácido 2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butírico metil éster (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el ejemplo 65c (utilizando metil butirato en lugar de isobutirato de metilo), se utiliza 6-[(3R,4R,6S)-6-bromometil-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (a partir del ejemplo 131c), para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en sus valores Rf.

De acuerdo con los procesos descritos en el ejemplo 149, los siguientes compuestos se preparan de una manera análoga:

155 (S)-2-{(2S,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-butiramida

en lugar de las condiciones del ejemplo 149a, se utilizan las condiciones del ejemplo 6a.

162 (S)-2-{(2S,4R,5R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro -2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-N-metil-butiramida

a partir del ácido 2-{(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-butírico (mezcla diastereomérica).

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) ácido 2-{(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-butírico (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el ejemplo 65b, se utiliza el ácido 2-{(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-butírico 3-metoxi-propil éster (mezcla diastereomérica), para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en sus valores Rf.

b) ácido 2-{(2S,4R,5R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-butírico 3-metoxi-propil éster (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 90a-b (utilizando 4 equivalentes de carbonato de cesio y 2.2 equivalentes de 3-metoxipropilcloruro), se utiliza el ácido 2-{(2S,4R,5R)-4-(4-metoxifenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2Hbenzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-butírico metil éster (mezcla diastereomérica), para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en sus valores Rf.

c) ácido 2-{(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-butírico metil éster (mezcla diastereomérica)

De acuerdo con el ejemplo 65c, se utilizan 6-[(3R,4R,6S)-6-bromometil-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina (a partir del ejemplo 65d) y metil butirato, para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en sus valores Rf.

166 (S)-2-{(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-N-metil-butiramida

a partir de 6-[(3R,4R,6S)-6-bromometil-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (a partir del ejemplo 65d).

Ejemplo 150

(R)-2-{(2S,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-N-metil-butiramida

De acuerdo con el procedimiento general A, se utiliza (R)-2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-butiramida (a partir del ejemplo 149a), para proporcionar el compuesto de título.

De acuerdo con los procesos descritos en el ejemplo 150 y 149, los siguientes compuestos se preparan de una manera análoga:

153 (R)-2-{(2S,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-butiramida

en lugar de las condiciones del ejemplo 159a, se utilizan las condiciones del ejemplo 6a.

163 (R)-2-{(2S,4R,5R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-N-metil-butiramida

a partir del ácido 2-{(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-butírico (mezcla diastereomérica) (a partir del ejemplo 162a).

165 (R)-2-{(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-N-metil-butiramida

a partir de 6-[(3R,4R,6S)-6-bromometil-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (a partir del ejemplo 65d).

Ejemplo 156

(S)-4-{(2S,4R,5R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-butan-2-ol

De acuerdo con el procedimiento general A, se utiliza (S)-4-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol, para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en su valor Rf.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) (R)-4-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol y (S)-4-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol

De acuerdo con el procedimiento general C, se utiliza 4-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ona, para proporcionar los compuestos de título que se identifican basándose en su valor Rf.

b) 4-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-5-14-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ona

De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 29b-c, se utiliza el ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metoxipropoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- propiónico, para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en su valor Rf.

c) ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- propiónico

De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 19b-c, se utiliza el ácido metanosulfónico 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metoxipropoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etil éster, para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en su valor Rf.

d) ácido metanosulfónico 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2Hbenzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etil éster

De acuerdo con el procedimiento general F, se utiliza 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etanol, para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en su valor Rf.

e) 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etanol

De acuerdo con el procedimiento general C, se utiliza el ácido [(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- acético, para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en su valor Rf.

f) ácido [(2R,4R,5R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- acético

De acuerdo con el ejemplo 65b, se utiliza el ácido [(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]- acético 3-metoxi-propil éster (a partir del ejemplo 145c), para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en su valor Rf.

De acuerdo con los procesos descritos en el ejemplo 156, el siguiente compuesto se prepara de una manera análoga:

157 (R)-4-{(2S,4R,5R)-4-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-il}-butan-2-ol

a partir de (R)-4-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2Hbenzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol (a partir del ejemplo 156a).

Ejemplo 164

(S)-2-{(2R,4R,5R)-4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-piperidin-2-ilmetil}-N-metil-butiramida

De acuerdo con el procedimiento general A, se utiliza (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-butiramida (a partir del ejemplo 146a), para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en su valor Rf.

De acuerdo con los procesos descritos en el ejemplo 164 y 146, el siguiente compuesto se prepara de manera análogo:

167 (S)-2-{(2R,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]- piperidin-2-ilmetil}-N-metil-butiramida

a partir de N-Metoxi-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-acetamida (a partir del ejemplo 29c).

Ejemplo 169

6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acuerdo con el procedimiento general A, se utiliza 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoxi-fenil)-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, para proporcionar el compuesto de título.

Los materiales iniciales se preparan de la siguiente manera:

a) 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

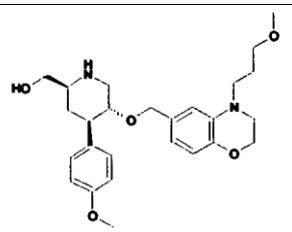
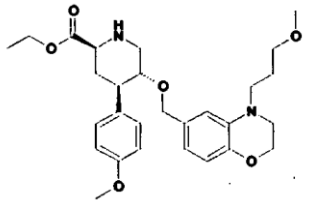
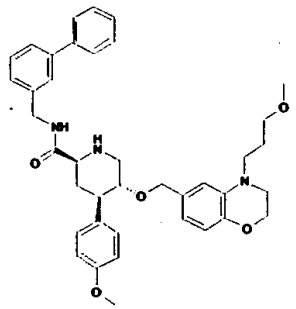
De acuerdo con el procedimiento general E (utilizando etanol como solvente), se utiliza 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metoxifenil)-6-(tetrahidro-piran-4-ilidenemetil)-1-(tolueno-4-sulfonil) –piperidin -3-iloximetil] -4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazina, para proporcionar el compuesto de título, que se identifica basándose en su valor Rf.

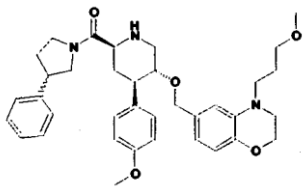
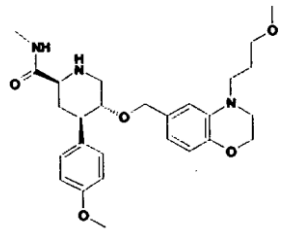
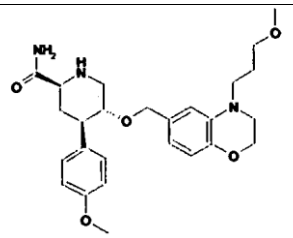
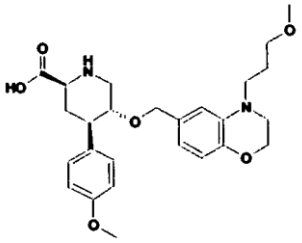
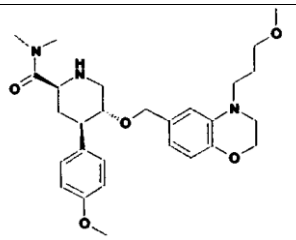
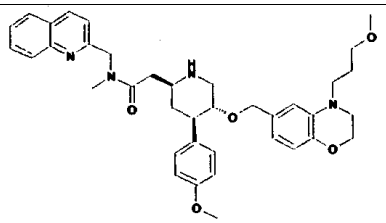
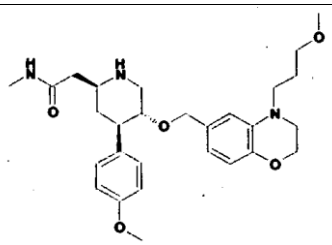
b) 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-Metoxi-fenil)-6-(tetrahidro-piran-4-ilidenemetil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

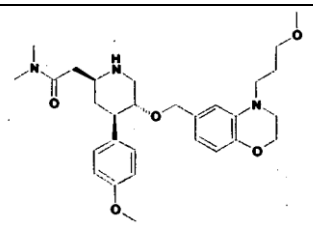
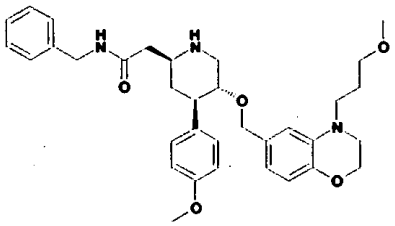
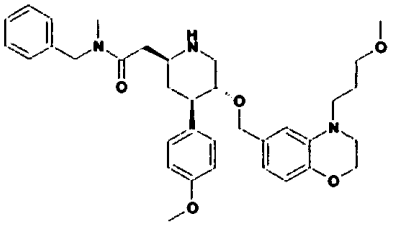
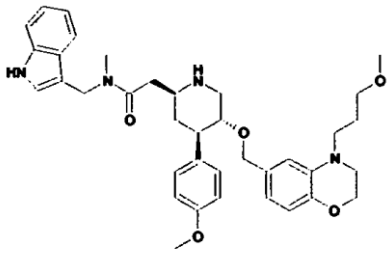
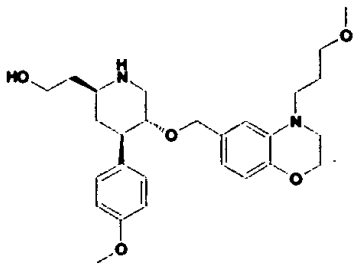
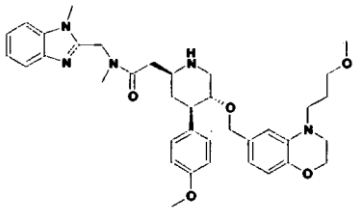
Una suspensión de 2.3 mmol [(2S,4R,5R)-4-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-trifenil-fosfonio bromuro y 7.5 ml de tetrahidrofurano a 0˚C, se trata con 3.2 mmol de n-butillitio (1.6M en hexano). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 1 hora, y luego se trata con una solución de tetrahidro-piran-4-ona en 2.5 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 4 horas, luego se vierte en una solución 1M de cloruro de amonio y se extrae con metil ter-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan con sulfato de sodio y concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO_2 60F), para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en su valor Rf.

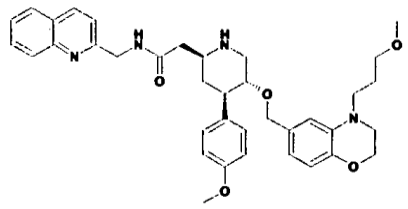
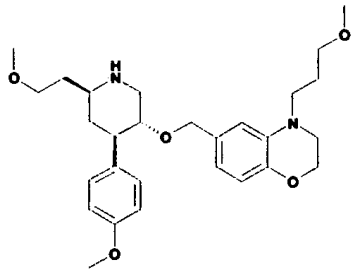
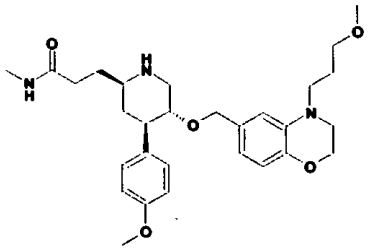
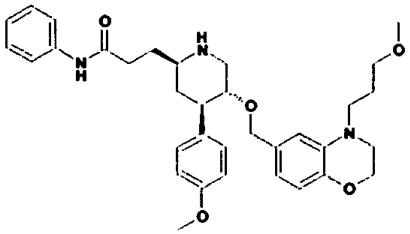
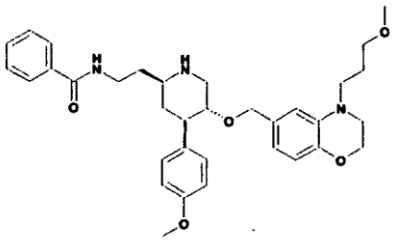
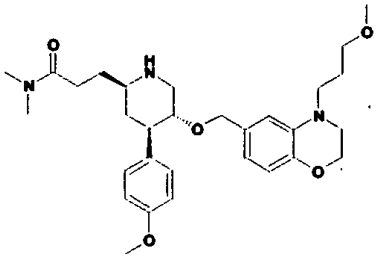
c) [(2S,4R,5R)-4-(4-Metoxi-fenil)-5-[4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-ilmetoxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-trifenil-fosfonio bromuro

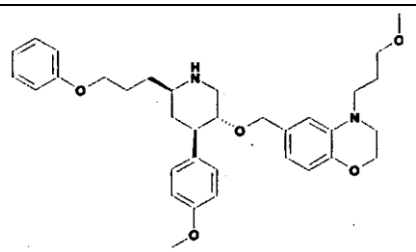
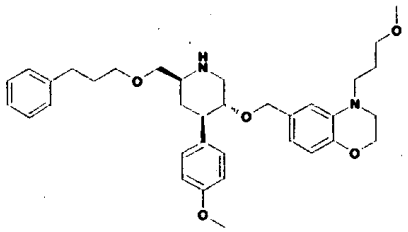
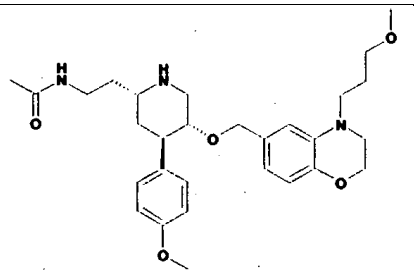
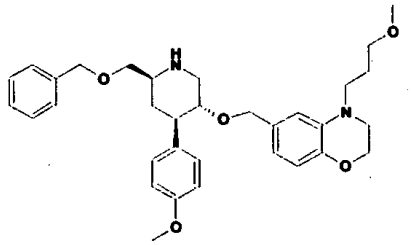
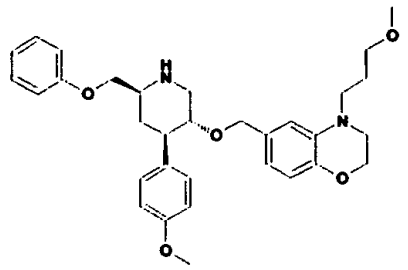
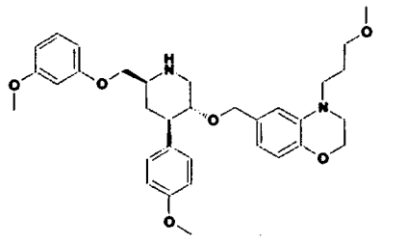
Una solución de 3 mmol de 6-[(3R,4R,6S)-6-bromometil-4-(4-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metoxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina (a partir del ejemplo 65d) en 5 ml de acetonitrilo se trata con 3.6 mmol de trifenilfosfina y se agita a 70˚C por 12 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y el sólido se filtra completamente, para proporcionar el compuesto de título, el cual se identifica basándose en su valor Rf.

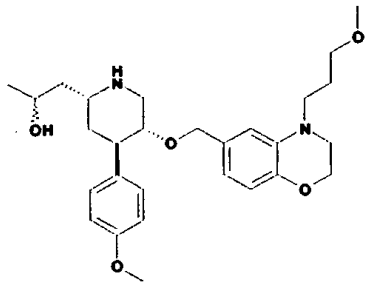
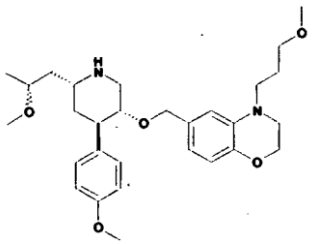
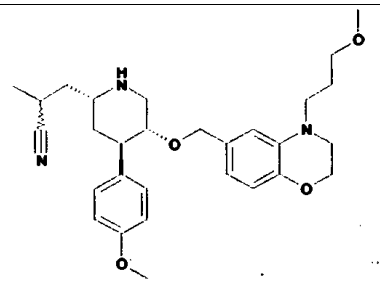
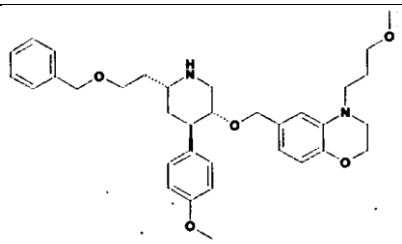
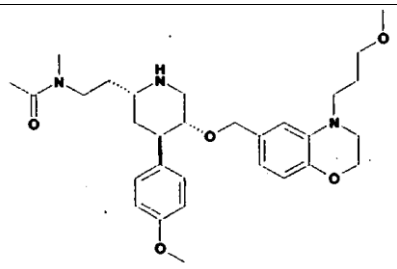
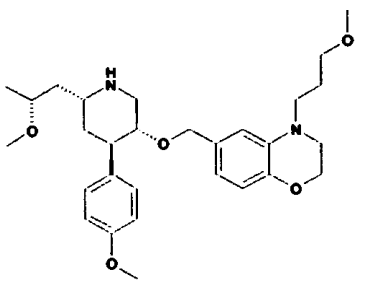
N°	**Estructura**	**Apariencia**	**Rf (Sistema)**	**Rt (Procedimiento)**
1		aceite incoloro	0.15 (A)	3.00
2		aceite de color amarillo	0.10 (B)	3.80
3		sólido incoloro	0.20 (C)	4.47

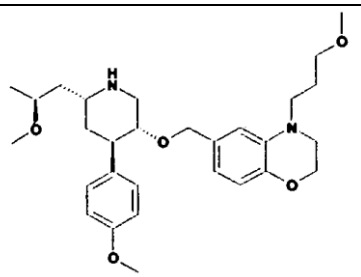
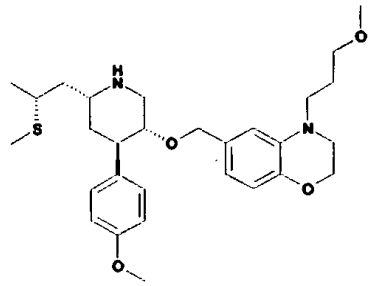
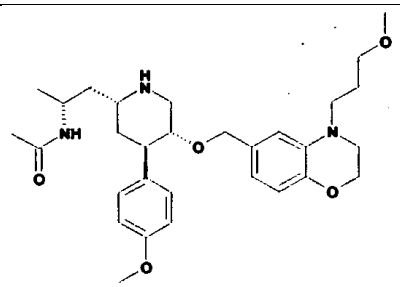
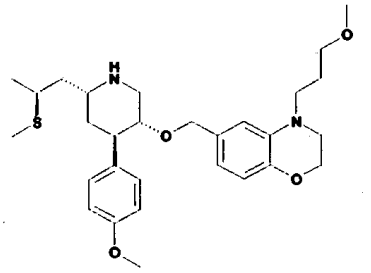
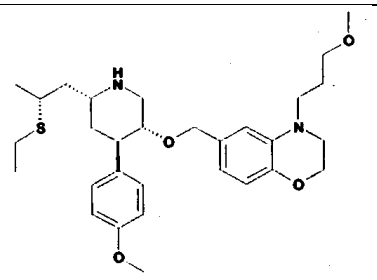
4		espuma incolora	0.15 (C)	4.27
5		aceite de color amarillo	0.28 (D)	3.39
6		aceite de color amarillo	0.30 (D)	3.31
7		sólido de color blanco	0.64 (E)	3.44
8		aceite de color amarillo	0.37 (D)	3.52
9		aceite de color amarillo	0.25 (A)	3.57
10		aceite de color amarillo	0.40 (D)	3.38

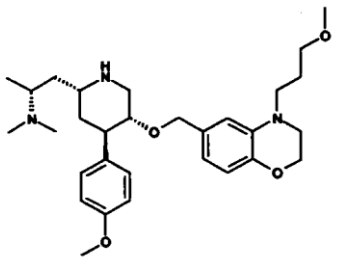
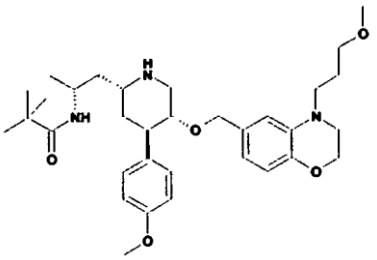
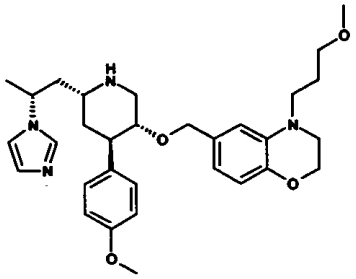
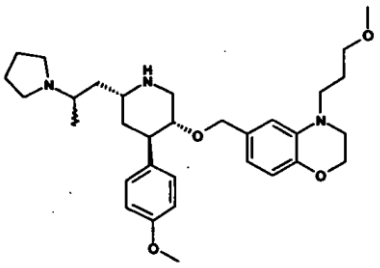
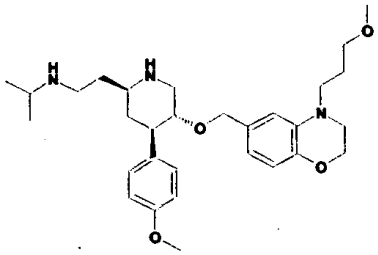
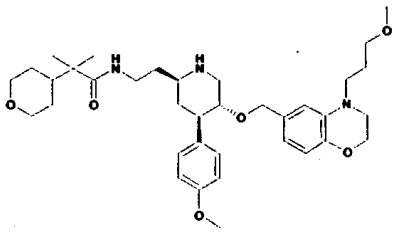
11		aceite de color naranja	0.30 (D)	3.60
12		aceite de color marrón	0.25 (A)	3.57
13		aceite de color marrón	0.33 (A)	4.19
14		aceite de color amarillo	0.25 (A)	4.16
15		aceite incoloro	0.17 (A)	3.44
16		aceite de color amarillo	0.40 (D)	3.47

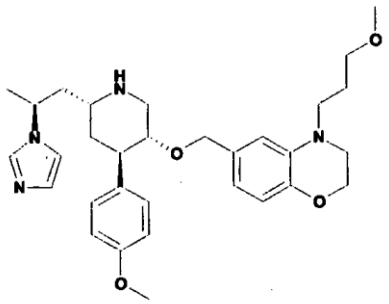
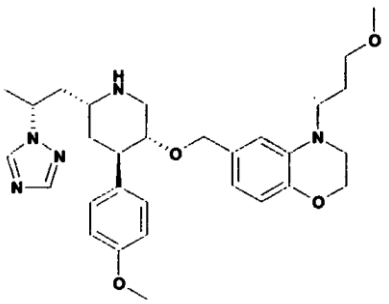
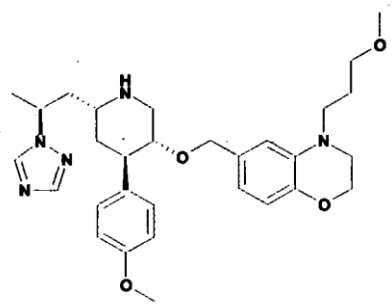
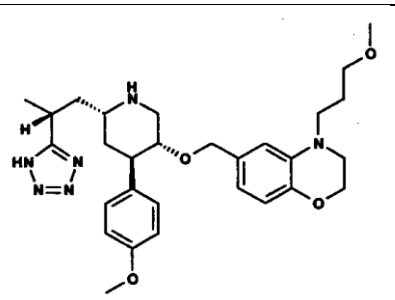
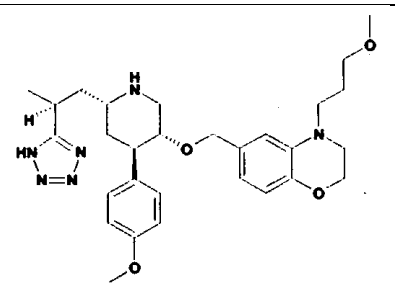
17		aceite de color amarillo	0.40 (D)	3.43
18		aceite incoloro	0.10 (A)	3.74
19		aceite de color amarillo	0.15 (D)	3.39
20		aceite oscuro	0.30 (F)	4.03
21		aceite incoloro	0.17 (A)	3.98
22		aceite de color amarillo	0.15 (D)	3.39

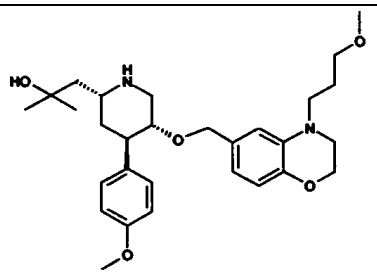
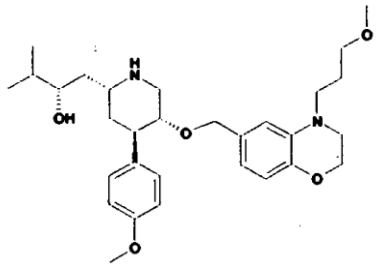
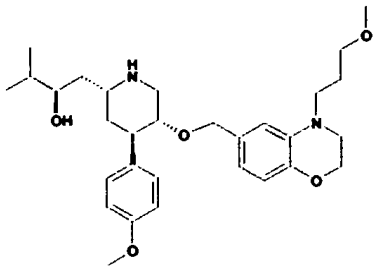
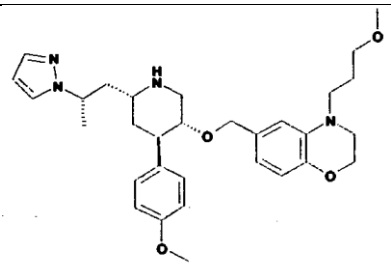
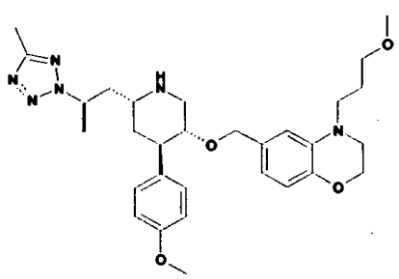
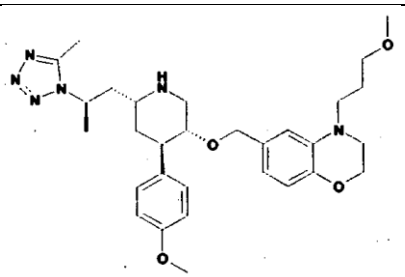
23		aceite de color amarillo	0.60 (D)	4.41
24		aceite de color amarillo	0.45 (G)	4.66
25		aceite de color amarillo	0.08 (H)	3.54
26		aceite de color amarillo	0.36 (G)	4.33
27		aceite incoloro	0.28 (B)	4.25
28		aceite incoloro	0.30 (B)	4.27

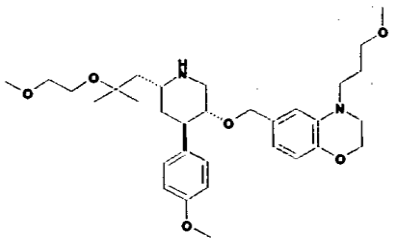
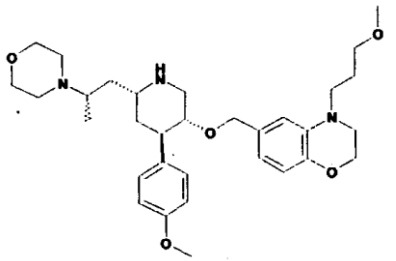
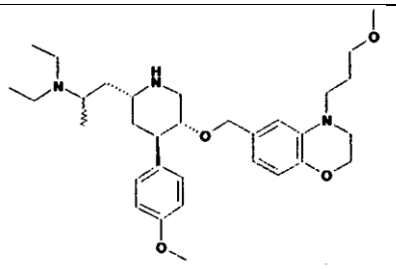
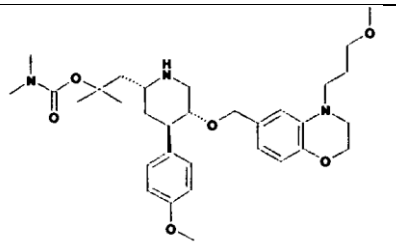
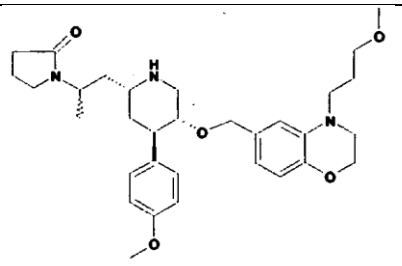
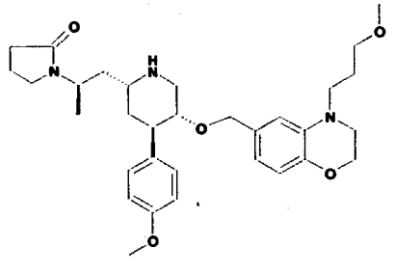
29		aceite de color amarillo	0.30 (A)	3.68/3.74
30		aceite de color amarillo	0.34 (A)	4.15
31		aceite de color verde	0.17 (F)	3.98
32		aceite de color amarillo	0.06 (B)	4.56
33		aceite de color amarillo	0.19 (F)	3.74
34		aceite incoloro	0.34 (A)	4.31

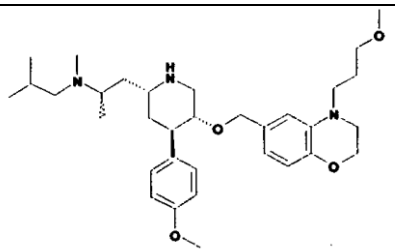
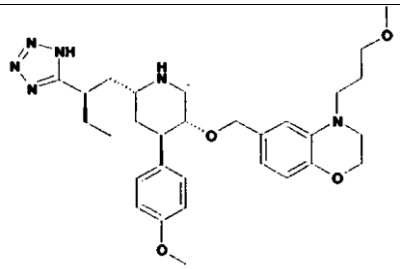
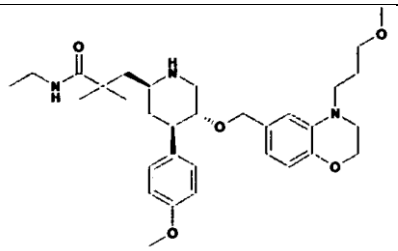
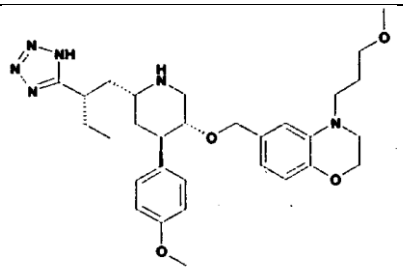
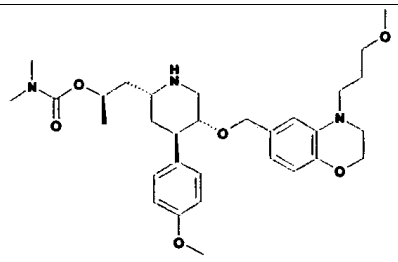
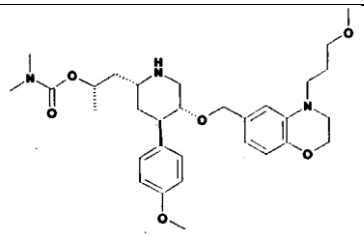
35		aceite incoloro	0.34 (A)	4.31
36		aceite de color rojo	0.04 (C)	4.43
37		aceite incoloro	0.17 (A)	3.92
38		aceite de color amarillo	0.12 (D)	4.45
39		aceite de color amarillo	0.05 (I)	4.61

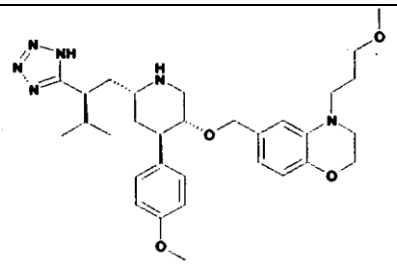
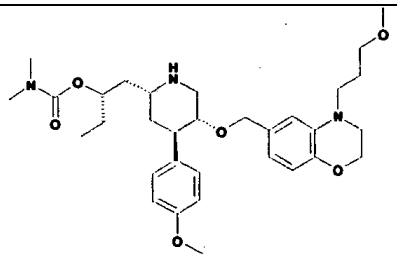
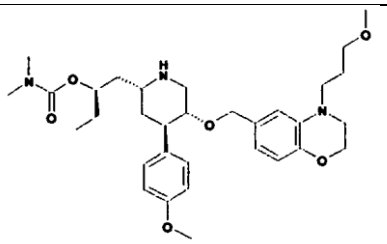
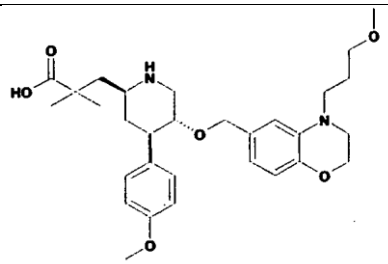
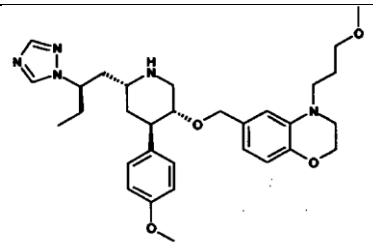
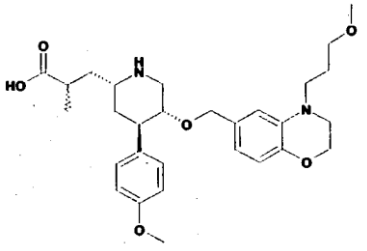
40		aceite de color rojo	0.01 (B)	3.21
41		aceite de color amarillo	0.35 (F)	4.32
42		aceite incoloro	0.09 (A)	3.23
43		aceite incoloro	0.05 (J)	3.36
44		aceite incoloro	0.01 (C)	3.31
45		aceite de color amarillo	0.4 (D)	3.87

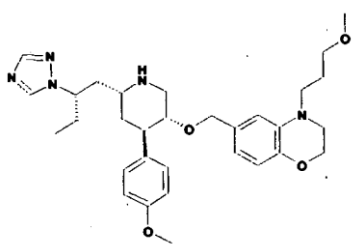
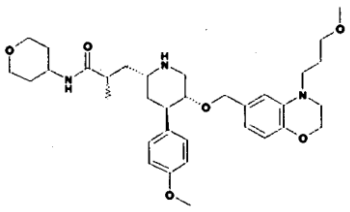
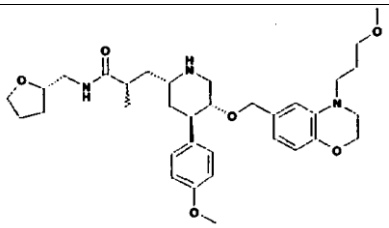
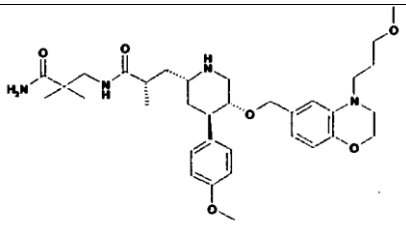
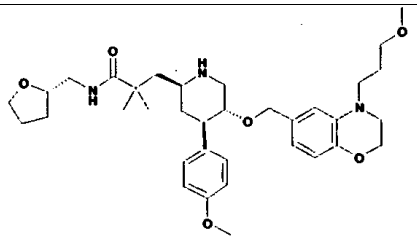
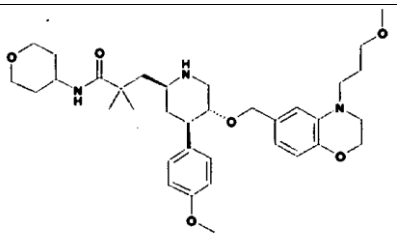
46		aceite de color amarillo	0.13 (K)	3.32
47		aceite incoloro	0.10 (K)	3.57
48		aceite incoloro	0.13 (K)	3.63
49		cristales de color amarillo	0.10 (L)	3.60
50		cristales de color amarillo	0.10 (L)	3.60

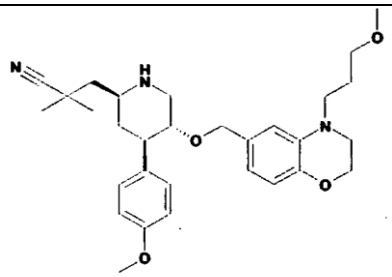
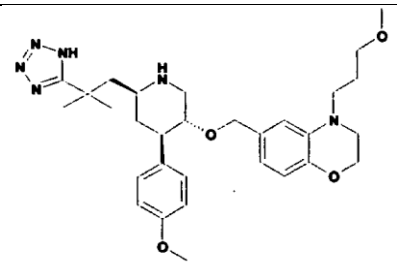
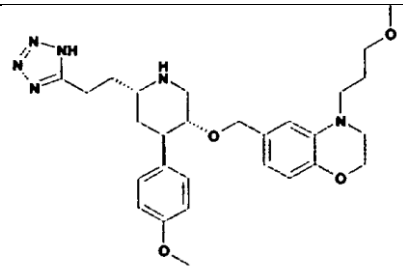
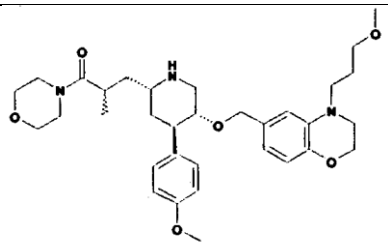
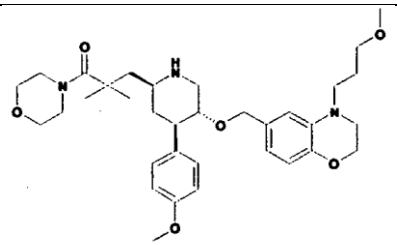
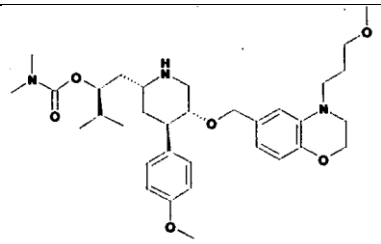
51		aceite de color amarillo	0.40 (D)	3.96
52		aceite oscuro de color amarillo	0.30 (M)	4.05
53		aceite incoloro	0.25 (A)	4.16
54		aceite de color amarillo	0.25 (A)	3.92
55		aceite de color amarillo	0.15 (A)	3.72
56		aceite de color amarillo	0.5 (M)	3.93

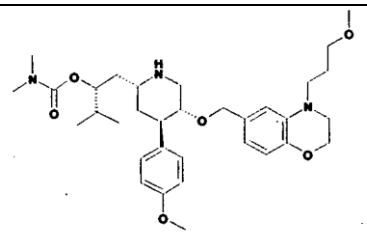
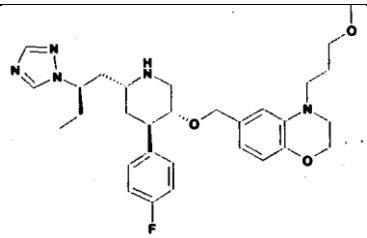
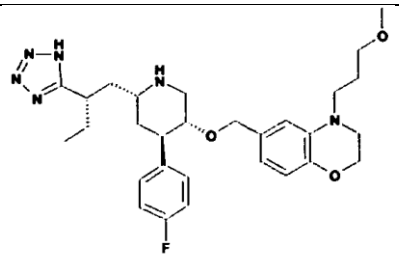
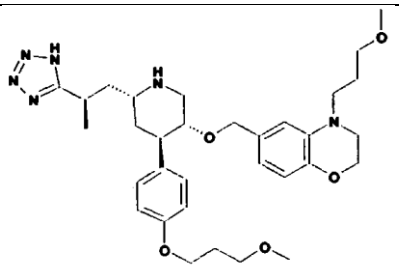
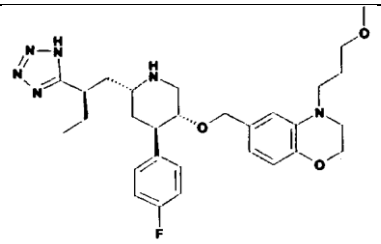
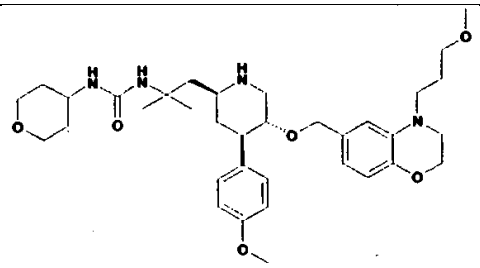
57		aceite de color amarillo	0.28 (D)	4.56
58		aceite de color amarillo	0.40 (M)	3.34
59		aceite de color amarillo	0.35 (N)	3.43
60		aceite de color amarillo	0.36 (D)	4.27
61		aceite de color amarillo	0.30 (M)	3.90
62		aceite de color amarillo	0.28 (M)	3.67

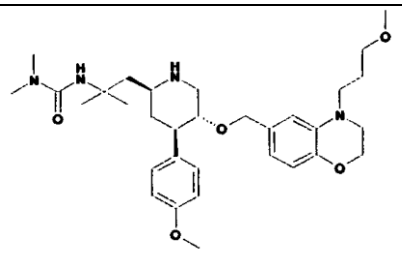
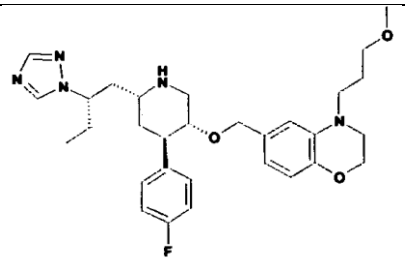
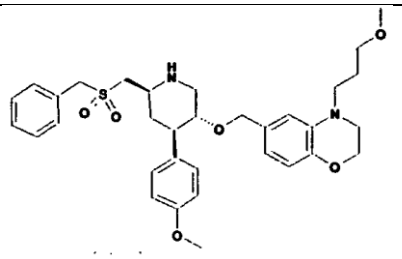
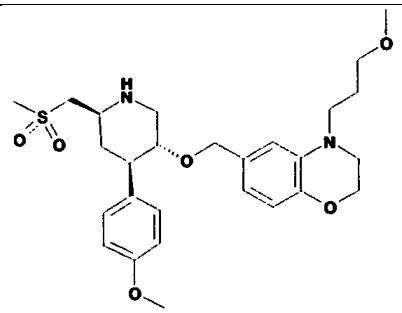
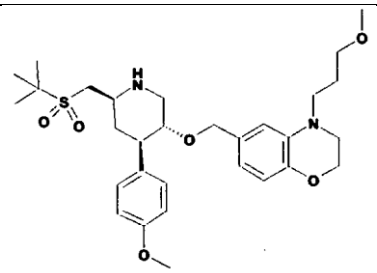
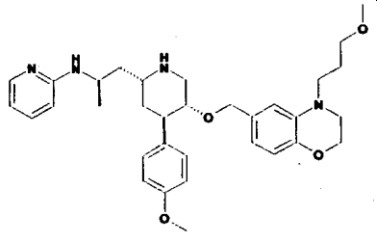
63		aceite de color amarillo	0.46 (M)	3.59
64		aceite de color amarillo	0.17 (M)	3.67
65		aceite incoloro	0.40 (D)	3.92
66		aceite de color amarillo	0.16 (M)	3.74
67		aceite incoloro	0.48 (D)	4.25
68		aceite incoloro	0.48 (D)	4.08

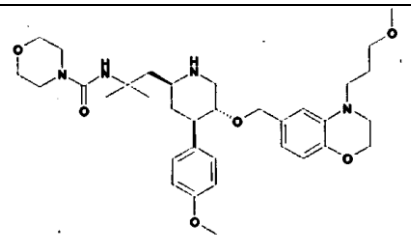
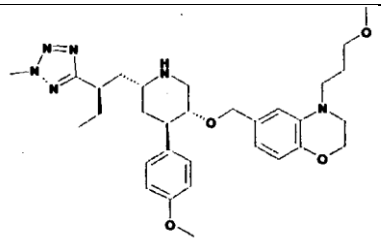
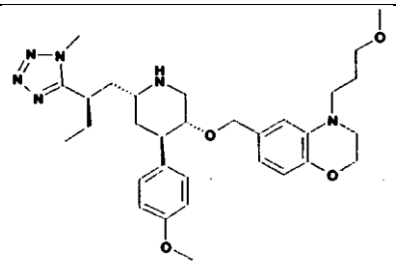
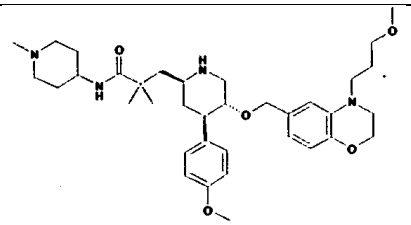
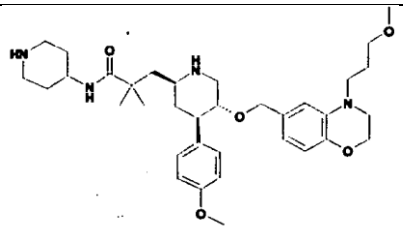
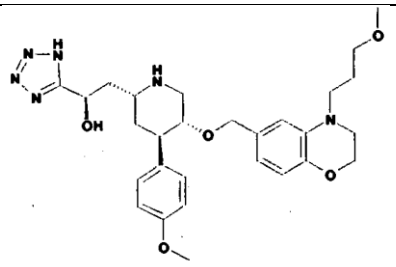
69		aceite incoloro	0.20 (O)	3.78
70		aceite de color amarillo	0.50 (D)	4.16
71		aceite de color amarillo	0.57 (D)	4.34
72		aceite de color marrón	0.21 (D)	3.81
73		aceite incoloro	0.23 (A)	3.72
74		aceite de color marrón	0.07 (D)	3.69

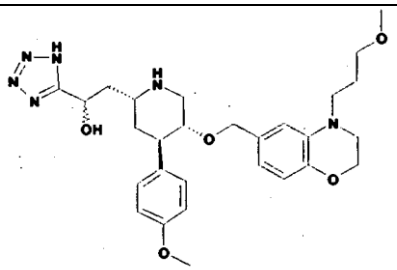
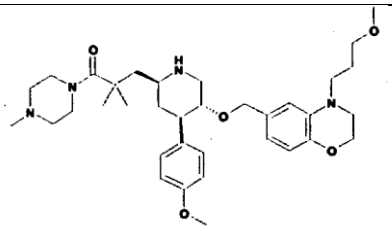
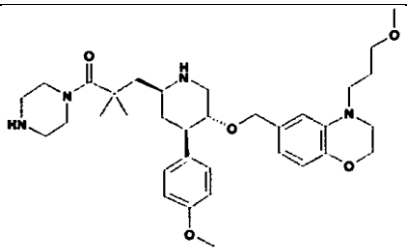
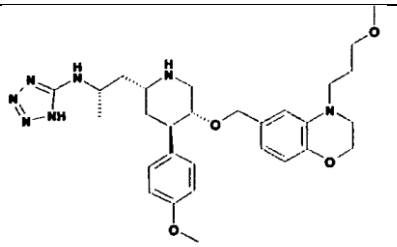
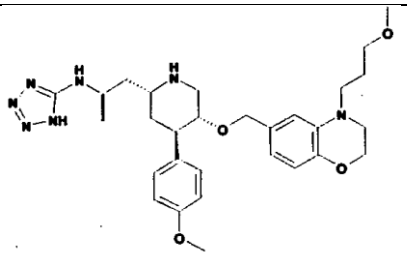
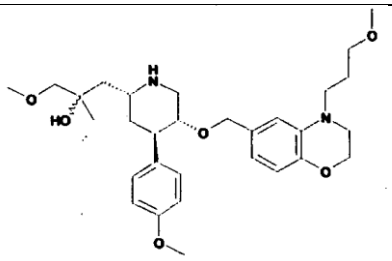
75		aceite incoloro	0.47 (M)	3.78
76		aceite de color amarillo	0.11 (D)	3.63
77		aceite de color amarillo	0.19 (D)	3.78
78		aceite de color amarillo	0.31 (D)	3.53
79		aceite incoloro	0.31 (P)	4.05
80		espuma de color blanco	0.31 (P)	3.89

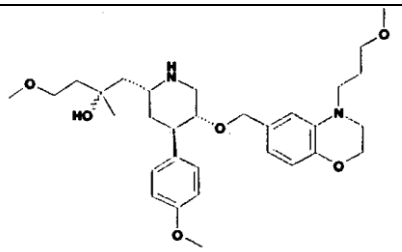
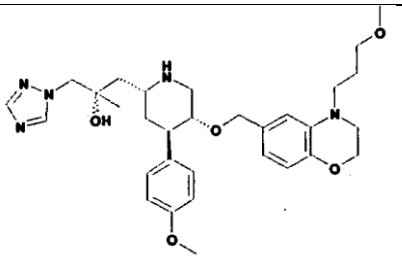
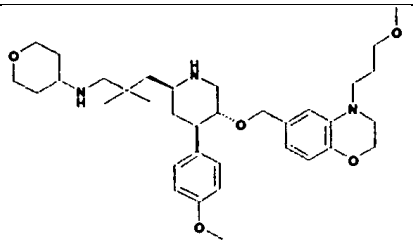
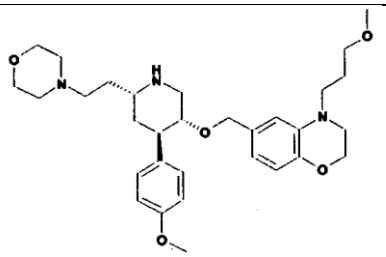
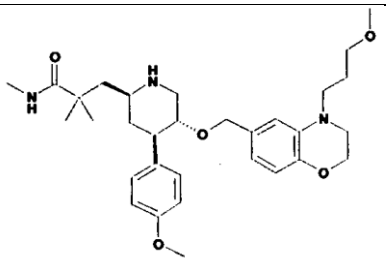
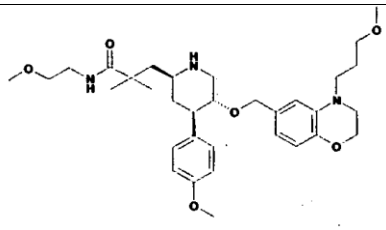
81		espuma de color blanco	0.34 (D)	3.98
82		aceite de color amarillo	0.25 (O)	3.75
83		aceite de color marrón	0.25 (Q)	3.54
84		aceite de color amarillo	0.26 (D)	3.80
85		espuma de color blanco	0.16 (D)	0.16
86		aceite de color amarillo	0.45 (D)	4.49

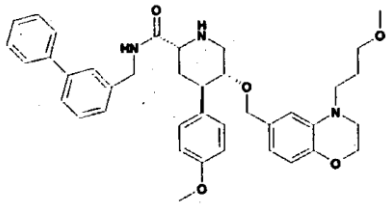
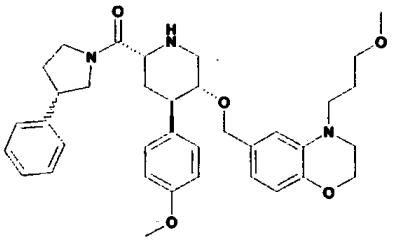
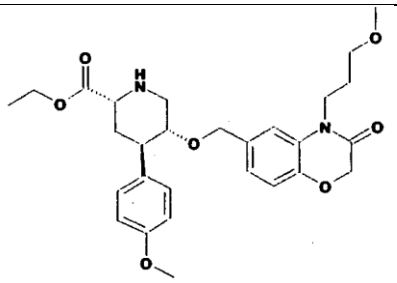
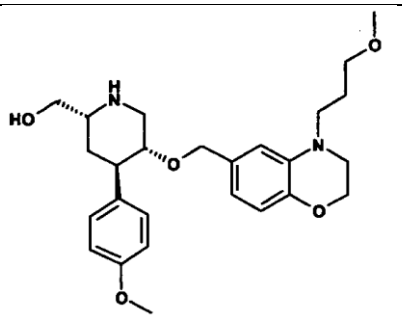
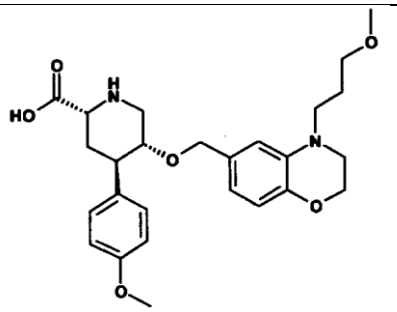
87		aceite de color amarillo	0.35 (D)	4.37
88		aceite de color marrón	0.45 (M)	3.92
89		aceite de color rojo	0.20 (M)	3.90
90		aceite de color marrón	0.30 (A)	3.57
91		aceite de color rojo	0.29 (M)	3.85
92		espuma de color blanco	0.15 (D)	3.79

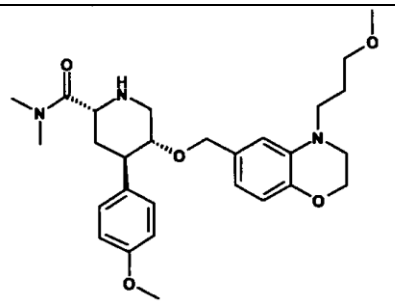
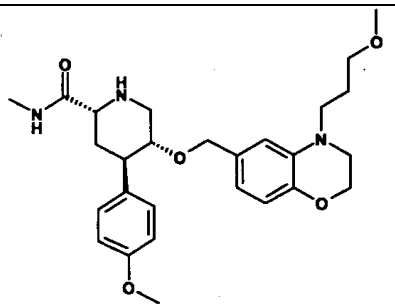
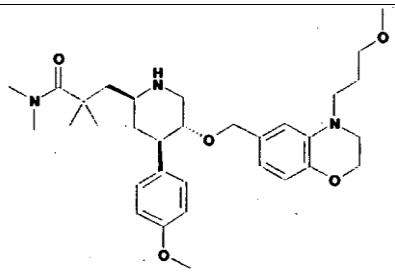
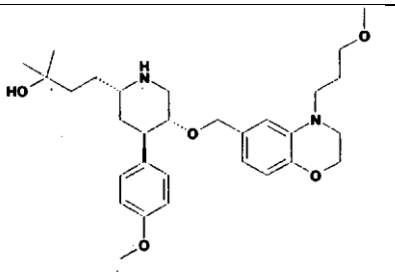
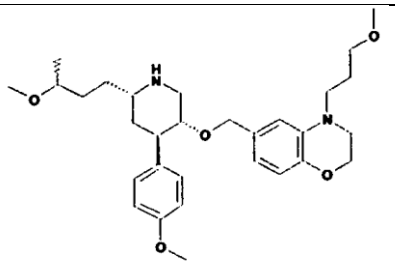
93		espuma de color blanco	0.38 (D)	4.02
94		aceite de color amarillo	0.36 (M)	3.93
95		aceite incoloro	0.26 (R)	4.07
96		aceite incoloro	0.19 (R)	3.54
97		aceite incoloro	0.21 (R)	3.86
98		espuma de color blanco	0.11 (S)	3.42

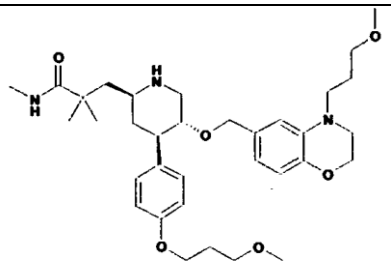
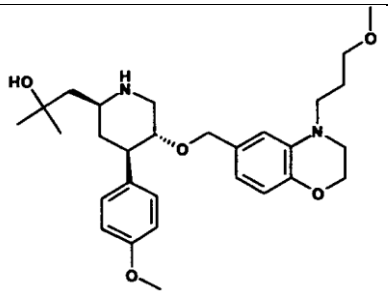
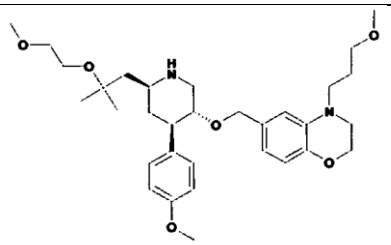
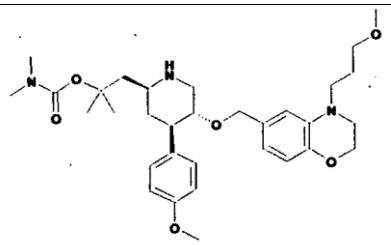
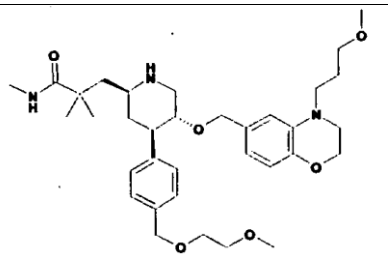
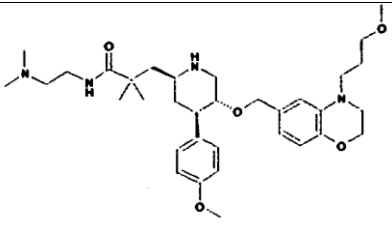
99		aceite de color amarillo	0.24 (C)	3.81
100		aceite de color amarillo	0.35 (M)	3.88
101		aceite de color amarillo	0.30 (M)	4.05
102		aceite incoloro	0.15 (G)	3.23
103		aceite incoloro	0.5 (U)	3.22
104		aceite de color amarillo	0.45 (J)	3.48

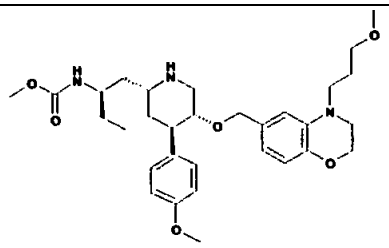
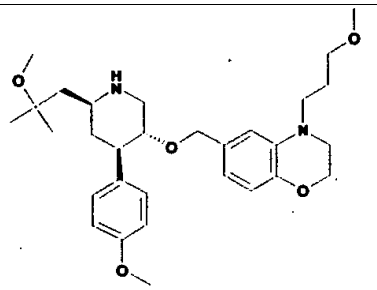
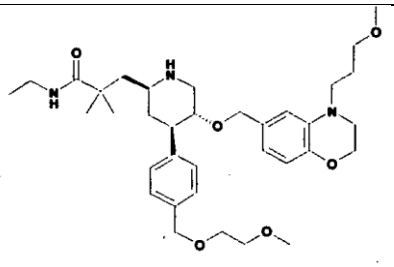
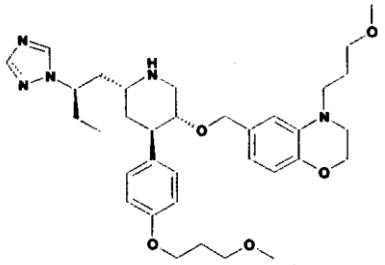
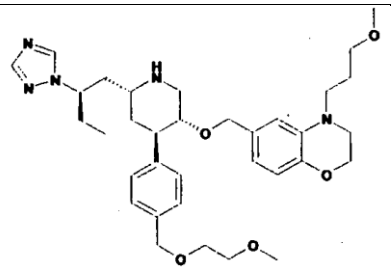
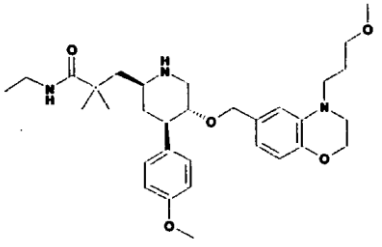
105		espuma de color amarillo	0.45 (J)	3.49
106		aceite incoloro	0.25 (K)	3.36
107		aceite incoloro	0.20 (K)	3.32
108		cristales de color beige	0.28 (A)	3.52
109		cristales de color beige	0.25 (A)	3.60
110		aceite de color amarillo	0.33 (A)	3.91

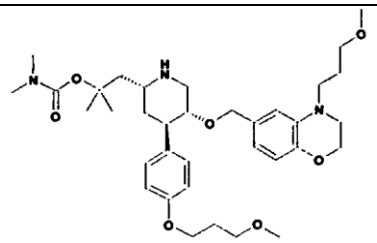
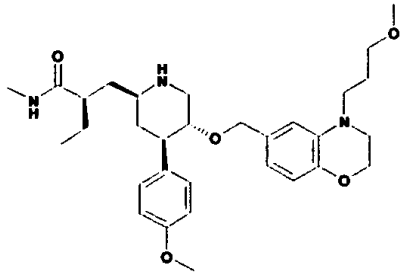
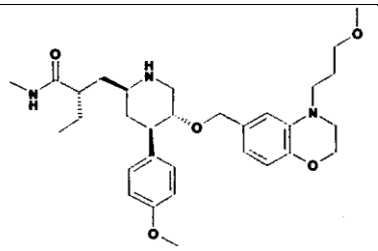
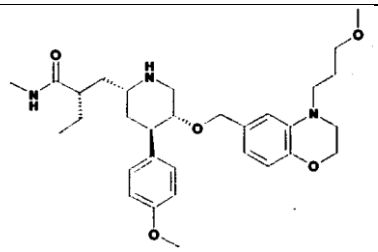
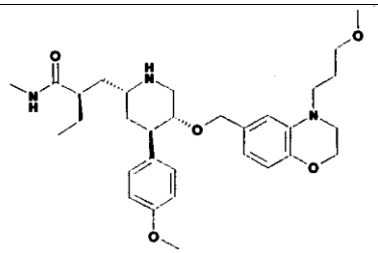
111		aceite de color amarillo	0.24 (A)	4.03
112		aceite de color amarillo	0.19 (A)	3.59
113		aceite de color amarillo	0.31 (J)	3.32
114		aceite incoloro	0.20 (C)	3.18
115		aceite incoloro	0.16 (C)	3.77
116		aceite incoloro	0.16 (C)	3.79

117		espuma de color blanco	0.20 (C)	4.55
118		espuma de color blanco	0.15 (C)	4.33
119		aceite incoloro	0.14 (T)	3.62
120		aceite de color amarillo	0.17 (D)	3.09
121		sólido de color blanco	0.41 (E)	3.43

122		sólido de color blanco off	0.33 (D)	3.63
123		aceite de color amarillo	0.43 (D)	3.46
124		aceite incoloro	0.40 (D)	4.03
125		aceite incoloro	0.30 (D)	3.81
126		aceite de color amarillo	0.24 (D)	4.10

127		aceite incoloro	0.05 (D)	3.96
128		aceite de color amarillo	0.17 (C)	3.86
129		aceite de color amarillo	0.26 (C)	4.31
130		aceite de color amarillo	0.18 (V)	4.03
131		aceite incoloro	0.19 (W)	3.69
132		aceite incoloro	0.27 (X)	3.22

134		aceite de color amarillo	0.18 (C)	4.03
135		aceite de color amarillo	0.30 (D)	4.17
136		aceite de color naranja	0.38 (M)	3.98
141		aceite de color amarillo	0.12 (C)	3.83
143		aceite de color naranja	0.35 (M)	3.67
144		aceite incoloro	0.40 (D)	3.92

145		aceite de color amarillo	0.22 (D)	4.27
165		aceite de color amarillo	0.43 (M)	3.67
166		aceite de color amarillo	0.28 (D)	3.68
167		aceite de color amarillo	0.60 (X)	3.75
168		aceite de color amarillo	0.64 (X)	3.69

Sistemas de eluentes para la cromatografía de capa delgada:

A diclorometano-metanol = 10:1

B EtOAc

C diclorometano-metanol-amoniaco concentrado al 25% = 200:10:1

D diclorometano-metanol-amoniaco concentrado al 25% = 200:20:1

E diclorometano-metanol-agua-ácido acético concentrado = 150:54:10:1

F diclorometano-metanol = 20:1

G diclorometano-metanol = 5:1

H diclorometano-metanol = 1:1

I EtOAc-heptano = 5:1

J diclorometano-metanol-amoniaco concentrado al 25% = 100:10:1

K diclorometano-metanol-amoniaco concentrado al 25% = 10:1:0.1

L EtOAc-heptano = 1:1

M diclorometano-metanol = 9:1

N diclorometano-metanol-amoniaco concentrado al 25% = 40:10:1

O diclorometano-metanol-ácido acético concentrado= 100:10:1

P diclorometano-metanol-amoniaco concentrado al 25% = 90:10:1

Q diclorometano-metanol-ácido acético concentrado = 100:10:2

R diclorometano-metanol = 30:1

S diclorometano-metanol-amoniaco concentrado al 25% = 600:20:1

T diclorometano-metanol-amoniaco concentrado al 25% = 200:5:1

U diclorometano-metanol-amoniaco concentrado al 25% = 5:1:0.1

V tolueno-EtOAc-trietilamina = 5:3:0.2

W diclorometano-metanol-amoniaco concentrado al 25% = 200:15:1

X diclorometano-metanol-amoniaco concentrado al 25% = 200:40:1

Referencias citadas en la descripción.

Esta lista de referencias citada por el aspirante es solamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la patente Europea. Aún cuando se ha tenido gran cuidado en recopilar las referencias, los errores u omisiones no se pueden excluir y la EPO desconoce toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patentes citadas en la descripción

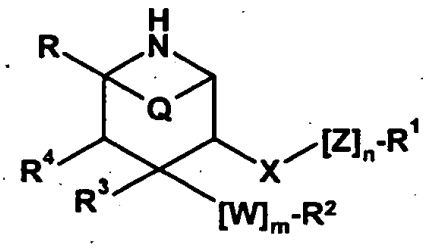
- WO 9709311 A
- WO 2004089903 A
- WO 0064873 A
- WO 0064887 A
- EP 0236734 A
- WO 0240007 A
- WO 03027091 A

Literatura no-patente citada en la descripción

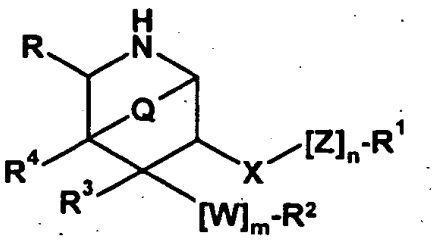
- *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,* 1999, vol. 9, 1403-1408
- *Il Farmaco,* 2001, vol. 56, 21-27
- *Chemistry-A European Journal,* 2000, vol. 6 (13), 2435-2448
- *Journal of Organic Chemistry,* 2004, vol. 69 (1), 130-141
- **Nussberger.** *J. Cardiovascular Pharmacol.,* 1987, vol. 9, 39-44

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I) o (II)



(I)



(II)

donde

R es alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilo C_{0-8}-carbonil-amino-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alquilo C_{0-8}, alquilo C_{1-8}-sulfonil-alquilo C_{1-8}, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado, carbamoil-alquilo C_{0-8}, opcionalmente O-C_{1-8} alquilado carboxil-alquilo C_{0-8}, opcionalmente N y/o N' mono-, di- o tri-C1-8 alquilado ureido-alquilo C1-8 o heterociclilcarbonil-alquilo C_{0-8} o

R es un alquenilo C_{2-8}, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilo C_{0-8}-carbonil-amino-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alquilo C_{0-8}, alquilo C_{1-8}-sulfonil-alquilo C_{1-8}, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado carbamoil-alquilo C_{0-8}, opcionalmente O-C_{1-8}-alquilado carboxil-alquilo C_{0-8}, opcionalmente N y/o N' mono-, di- o tri-C_{1-8} alquilado ureido-alquilo C_{1-8} o heterociclilcarbonil-alquilo C_{0-8}, siendo cada uno de dichos radicales sustituidos por 1-4 alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, alcoxicarbonil C1-8-(N-alquilo C_{1-8})-amino, alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-carbonil-(N-alquilo C_{1-8})-mino, alquilo C_{1-8}-sulfanil, alquilo C_{1-8}-sulfinil, arilo-alcoxi C_{1-8}, que es opcionalmente sustituido por 1 o 2 radicales arilo o alcoxi C_{1-8}, arilo, que es opcionalmente sustituido por 1 o 2 radicales arilo o alcoxi C_{1-8}, arilo-amino, ciano, cicloalcoxi C_{3-8}, halógeno, heterociclil-alquilo C_{0-8}, heterociclil-alcoxi C_{1-8}, heterociclil-alquilo C_{0-8}-amino, heterociclil-carbonil, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado amino, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado carbamoil-alquilo C_{0-8}, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado carbamoiloxi, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado sulfamoil, opcionalmente N-arilado o N-heterociclil-sustituido carbamoil, oxo, trifluorometoxi o trifluorometil;

R^1 es un 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il o 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8};

R^2 es un acenaftil, ciclohexil, diazinil, furil, imidazolil, naftil, oxadiazolil, oxazolil, fenil, pirazinil, piridil, pirimidil, pirrolil, oxopiridinil, tetrazolil, tienil, o triazolil, cada uno de dichos radicales puede ser sustituido por 1-3 alcanoiloxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alqueniloxi C_{2-8}, alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}- alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alcoxicarbonil C_{1-8}, alcoxicarboniloxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}, carboxi-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}-sulfanilo, alquilo C_{1-8}-sulfanilo, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alcoxi C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alquilo C_{1-8}, ciano, ciano-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}-alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{0-6}-cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}-alquilo C_{1-8}, halo-alquilo C_{1-8}, halógeno, hidroxi-alquilo C_{1-8}, grupos hidroxilo, óxido, trifluorometoxi o trifluorometilo, o un grupo alquilenodioxi C_{1-8}, y/o por un radical L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U;

L1, L2, L3, L4 y L5 son cada uno independientemente un enlace, alquileno C_{1-8}, alquenileno C_{2-8} o alquinileno C_{2-8}, cicloalqueno C_{3-8} o están ausentes;

T1, T2, T3 y T4 son cada uno independientemente

(a) un enlace, o están ausentes, o son uno de los grupos

(b) -CH(OH)-

(c) -CH(OR^6)-

(d) -CH(NR^5R^6)-

(e) -CO-

(f) -CR^7R^8-

(g) -O- o -NR^8-

(h) $S(O)_{0-2}$-

(i) $-SO_2NR^{6-}$

(j) $-NR^6SO_2-$

(k) $-CONR^6-$

(l) $-NR^6CO-$

(m) -O-CO-

(n) -CO-O-

(o) -O-CO-O-

(p) $-O-CO-NR^6-$

(q) $-N(R^6)-CO-N(R^6)-$

(r) $-N(R^6)-CO-O-$

(s) pirrolidinileno, piperidinileno o piperazinileno

(t) $-C(R^{11})(R^{12})-$,

donde los enlaces, a partir de (b)-(t) conducen a un átomo de carbono saturado o aromático del grupo adyacente si el enlace inicia en un heteroátomo, y donde no más de dos grupos (b)-(f), tres grupos (g)-(h) y un grupo (i)-(t) están presentes;

R^3 es un hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} o alqueniloxi C_{2-8};

R^4 es un hidrógeno, alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, alquilo C_{1-8}, opcionalmente (N-alquilo C_{1-8})-alcoxi C_{1-8} carbonil-amino, alcoxi C_{1-8}, opcionalmente (N-alquilo C_{1-8})-alquilo C_{1-8} carbonil-amino-alcoxi C_{1-8}, opcionalmente (N-mono- o N,N-di-alquilo C_1-C_8)-amino-alcoxi C_{1-8}, bencilo, cicloalquiloxi C_{3-8}, cicloalquiloxi C_{3-8}-alcoxi C_{1-8}, heterociclil-alcoxi C_{0-8}, heterocicliloxi-alcoxi C_{1-8}, hidroxi, hidroxi-alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, hidroxi-alquilo C_{1-8}, oxo o un grupo R^{4a}-Z1-X1- donde R^{4a} es

(a) H-

(b) alquilo C_{1-8}-

(c) alquenilo C_{2-8}-

(d) hidroxi-alquilo C_{1-8}-

(e) polihidroxi-alquilo C_{1-8}-

(f) alquilo C_{1-8}-O-alquilo C_{1-8}-

(g) arilo-

(h) heterociclil-

(i) arilalquilo-

(j) heterociclilalquilo-

(k) ariloxialquilo-

(l) heterocicliloxialquilo-

(m) $(R^5,R^6)N-(CH_2)_{1-3}$-

(n) $(R^5,R^6)N-$

(o) alquilo C_{1-8}-$S(O)_{0-2}$-

(p) arilo-$S(O)_{0-2}$-

(q) heterociclil-$S(O)_{0-2}$-

(r) $HO-SO_3-$ o las sales de estos

(s) $H_2N-C(NH)-NH-$

(t) NC

y los enlaces, a partir de (n)-(t) conducen a un átomo de carbono del grupo adyacente y este átomo de carbono es saturado, si el enlace inicia en un heteroátomo;

Z1

(a) es un enlace, está ausente, o es uno de los grupos

(b) -alquileno C_{1-8}-

(c) -alquenileno C_{2-8}-

(d) -O-, $-N(R^{11})-$, $-S(O)_{0-2}-$

(e) -CO-

(f) -O-CO-

(g) -O-CO-O-

(h) $-O-CO-N(R^{11})-$

(i) $-N(R^{11})-CO-O-$

(j) $-CO-N(R^{11})-$

(k) $-N(R^{11})-CO-$

(l) $-N(R^{11})-CO-N(R^{11})-$

(m) $-CH(OR^9)-$

y los enlaces, a partir de (d) y (f)-(m) conducen a un átomo de carbono del grupo adyacente y este átomo de carbono es saturado, si el enlace inicia en un heteroátomo;

X1

(a) es un enlace, está ausente, o es uno de los grupos

(b) -O-

(c) $-N(R^{11})-$

(d) $-S(O)_{0-2}-$

(e) $-(CH_2)_{1-3}-$;

o R^3 y R^4 en la fórmula (I) juntos son un enlace;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, arilo-alquilo C_{1-8} o acil, o, juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen, son un anillo heterociclico de 5- o 6- miembros, que puede contener un átomo adicional de nitrógeno, oxígeno o azufre o un grupo -SO- o $-SO_2-$, y el átomo de nitrógeno adicional opcionalmente puede ser sustituido por radicales alquilo C_{1-8};

R^7 y R^8, juntos con el átomo de carbono al cual se unen, son un anillo de 3-7- miembros, el cual puede contener uno o dos átomos de -O- o -S - o grupos -SO- o $-SO_2-$;

R^9 es un hidrógeno, alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, acil o arilalquilo;

R^{10} es un carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo o hidrógeno;

R^{11} es un hidrógeno o alquilo C_{1-8};

R^{12} es un hidrógeno o alquilo C_{1-8};

Q es etileno o está ausente (fórmula I) o es etileno o metileno (fórmula II); U es hidrógeno, alquilo C_{1-8}, ciano, opcionalmente sustituido cicloalquilo C_{3-8}, arilo o heterociclil;

W es oxígeno o azufre;

X es oxígeno;

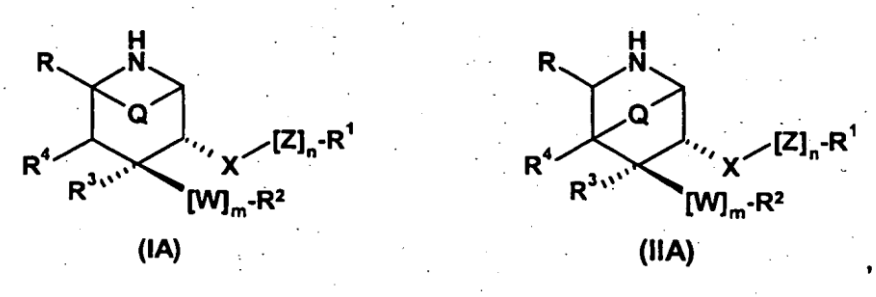
Z es alquileno C_{1-8};

m es 0 o 1;

n es 1;

o una sal de estos, o donde uno o más átomos se reemplazan por sus isótopos estables, no-radioactivos.

2. Compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de la fórmula (IA) o (IIA)



donde R, R^1, R^2, R^3, R^4, Q, W, X, Z, n y m son cada uno como se definen para los compuestos de las fórmulas (I) o (II) de acuerdo con la Reivindicación 1.

3. Compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2 donde

R es un alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilo C_{0-8}-carbonil-amino-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alquilo C_{0-8}, alquilo C_{1-8}-sulfonil-alquilo C_{0-8}, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado carbamoil-alquilo C_{0-8}, opcionalmente O-C_{1-8} alquilado carboxil-alquilo C_{0-8}, opcionalmente N y/o N' mono-, di- o tri-C_{1-8} alquilado ureido-alquilo C_{0-8} o heterociclilcarbonil-alquilo C_{0-8} o R es un alquenilo C_{2-8}, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilo C_{0-8}-carbonil-amino-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alquilo C_{0-8}, alquilo C_{1-8}-sulfonil-alquilo C_{0-8}, opcionalmente N-mono- o N,N'di-C_{1-8} alquilado carbamoil-alquilo C_{0-8}, opcionalmente O-C_{1-8} alquilado carboxil-alquilo C_{0-8}, opcionalmente N y/o N' mono-, di- o tri-C_{1-8} alquilado ureido-alquilo C_{0-8} o heterociclilcarbonil-alquilo C_{0-8}, siendo cada uno de dichos radicales sustituido por 1-4 alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, alcoxicarbonil C_{1-8}-(N-alquilo C_{1-8})-amino, alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-carbonil-(N-alquilo C_{1-8})-amino, alquilo C_{1-8}-sulfanil, alquilo C_{1-8}-sulfinil, arilo-alcoxi C_{0-8}, que es opcionalmente sustituido por 1 o 2 radicales arilo o alcoxi C_{1-8}, arilo, que es opcionalmente sustituido por 1 o 2 radicales arilo o alcoxi C_{1-8}, arilo-amino, ciano, cicloalcoxi C_{3-8}, halógeno, heterociclil-alquilo C_{0-8}, heterociclil-alcoxi C_{0-8}, heterociclil-alquilo C_{0-8}-amino, heterociclilcarbonil, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado amino, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado carbamoil-alquilo C_{0-8}, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado carbamoiloxi, opcionalmente N-mono- o N,N-di-C_{1-8} alquilado sulfamoil, opcionalmente N-C_{1-8} alquilado, N-arilado o N-heterociclil-sustituido carbamoil, oxo, trifluorometoxi o trifluorometil;

R^1 es 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il o 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8};

R^2 es un fenil, ciclohexil, tetrazolil, naftil o acenaftil, cada uno de dichos radicales puede ser no sustituido o sustituido, preferiblemente por 1-3 grupos alcanoiloxi C_{1-8} -alquilo C_{1-8}, alqueniloxi C_{2-8}, alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alcoxicarbonil C_{1-8}, alcoxicarboniloxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}, carboxi-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}-sulfanilo, alquilo C_{1-8}-sulfanilo, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alcoxi C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alquilo C_{1-8}, ciano, ciano-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}-alcoxi C_{1-8} alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{0-6}-cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}-alquilo C_{1-8}, halo-alquilo C_{1-8}, halógeno, hidroxi-alquilo C_{1-8}, hidroxilo, óxido, trifluorometoxi o trifluorometil, o un grupo alquilenodioxi C_{1-8}, y/o por un radical L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U; o naftil o acenaftil;

L1, L2, L3, L4 y L5 son cada uno independientemente un enlace, alquileno C_{1-8}, alquenileno C_{2-8} o alquinileno C_{2-8}, cicloalqueno C_{3-8} o están ausentes;

T1, T2, T3 y T4 son cada uno independientemente

(a) un enlace, o están ausentes, o son uno de los grupos

(b) -CH(OH)-

(c) -CH(OR^6)-

(d) -CH(NR^5R^6)-

(e) -CO-

(f) -CR^7R^8-

(g) -O- o -NR^6-

(h) -$S(O)_{0-2}$-

(i) -SO_2NR^6-

(j) -NR^6SO_2-

(k) -$CONR^6$-

(l) -NR^6CO-

(m) -O-CO-

(n) -CO-O-

(o) -O-CO-O

(p) -O-CO-NR^6-

(q) -$N(R^6)^7CO$-$N(R^6)$-

(r) -$N(R^6)$-CO-O-

(s) pirrolidinileno, piperidinileno o piperazinileno

(t) -$C(R^{11})(R^{12})$-,

donde los enlaces, a partir de (b)-(t) conducen a un átomo de carbono saturado o aromático del grupo adyacente, si el enlace inicia en un heteroátomo, y donde no más de dos grupos (b)-(f), tres grupos (g)-(h) y un grupo (i)-(t) están presentes;

R^3 es un hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} o alqueniloxi C_{2-8};

R^4 es un hidrógeno, alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}, opcionalmente (N-alquilo C_{1-8})-alcoxicarbonil C_{1-8}-amino-alcoxi C_{1-8}, opcionalmente (N-alquilo C_{1-8})-alquilo C_{1-8}-carbonil-amino-alcoxi C_{1-8}, opcionalmente (N-mono- o N,N-di-C_1-C_8-alquiloamino-alcoxi C_{1-8}, cicloalquiloxi C_{3-8}, cicloalquiloxi C_{3-8}-alcoxi C_{1-8}, heterociclil-alcoxi C_{0-8}, heterocicliloxi-alcoxi C_{1-8}, hidroxi, oxo o hidroxi-alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8};

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-8} o acil, o, juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen, son un anillo heterociclico de 5- o 6- miembros, el cual puede contener un átomo adicional de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^7 y R^8, juntos con el átomo de carbono al cual se unen, son un anillo de 3-7- miembros, el cual puede contener uno o dos átomos -O- o -S-;

R^9 es un hidrógeno, alquilo C_{1-8}, acil o arilalquilo;

U es hidrógeno, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}, ciano, arilo o heterociclil;

Q es etileno o está ausente (fórmula (I)) y es etileno o metileno (fórmula (II));

X es oxígeno;

W es oxígeno o azufre, si R^3 es un hidrógeno;

Z es alquileno C_{1-8};

n es 1;

m es 0 o 1;

o una sal farmacéuticamente utilizable de estos.

4. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, donde R^2 es un fenil o halofenil cada uno sustituido por un alqueniloxi C_{2-8}, alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}-amino-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}-sulfanilo, alquilo C_{1-8}-sulfanilo, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alcoxi C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfanilo-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-sulfanilo-alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}-sulfonilo-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}, cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}-alcoxi C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{0-6}-cicloalquilo C_{3-8}-alcoxi C_{0-6}-alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8}-alquilo C_{1-8}-amino-alquilo C_{1-8}, halógeno, heterociclil-alcoxi C_{0-6}, heterociclil-alcoxi C_{0-6}-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}-amino-alquilo C_{1-8}, N-(halo-fenil)pirrolidiniloxi, N-(halofenil)pirrolidiniloxi-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-benciloxi-alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-fenoxi-alcoxi C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-fenoxi-alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}-fenil-alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8}, halobenciloxi-alcoxi C_{1-8}, halofenoxi-alcoxi C_{1-8}, halofenoxi-alcoxi C_{1-8}-alquilo C_{1-8}, halofenoxi-alquilo C_{1-8}, halofenil-alcoxi C_{1-8}-alcoxi C_{1-8} o alquilo C_{1-8}-benciloxi-alcoxi C_{1-8}, con lo cual al menos un sustituyente está en la posición-para en relación con el enlace de R^2 con el resto de la molécula.

5. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 donde m es 0.

6. Preparación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), (IA); (II) o (IIA), de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5.

7. Compuesto de la fórmula (I), (IA), (II) o (IIA), de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, para su uso en el tratamiento o prevención de la hipertensión, insuficiencia cardíaca, glaucoma, infarto del miocardio, insuficiencia renal, restenosis o accidente cerebrovascular.

8. Uso de un compuesto de la fórmula (I), (IA), (II) o (IIA), de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un medicamento.

9. Uso de un compuesto de la fórmula (I), (IA), (II) o (IIA), de acuerdo con la Reivindicación 8, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la hipertensión, insuficiencia cardíaca, glaucoma, infarto del miocardio, insuficiencia renal, restenosis o accidente cerebrovascular.

10. El siguiente intermedio:

6-Bromometil-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona.