



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

(21) PI 0714804-6 A2



(22) Data de Depósito: 26/07/2007
(43) Data da Publicação: 21/05/2013
(RPI 2211)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/54

(54) Título: ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE UROTENSINA II

(30) Prioridade Unionista: 31/07/2006 US 60/837,720

(73) Titular(es): Janssen Pharmaceutica N.V.

(72) Inventor(es): Bruce E. Maryanoff, Diane K. Luci, Edward C. Lawson, Francois Maria Sommen, Shyamali Ghosh, William A. Kinney, Yongchun Pan

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2007016806 de 26/07/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/016534de 07/02/2008

(57) Resumo: ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE UROTENSINA II. A invenção é direcionada a antagonistas de receptor de Urotensina II. Mais especificamente, a presente invenção refere-se a certos novos compostos e métodos para preparo de compostos, composições, intermediários e derivados destes. Composições farmacêuticas e métodos para tratamento ou melhora de um distúrbio mediado por Urotensina II usando compostos da invenção são também descritos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE UROTENSINA II**".

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

- Este presente pedido reivindica benefício de Pedido de Patente
- 5 Provisional dos Estados Unidos No. de Série 60/834.720 depositado em 31 de julho de 2006, que é incorporado aqui através de referência em sua totalidade e para todos os propósitos.

CAMPO DA INVENÇÃO

- A presente invenção refere-se a certos novos compostos, métodos
- 10 dos para preparo de compostos, composições, intermediários e derivados destes e métodos para tratamento ou melhora de um distúrbio mediado por Urotensina II. Mais particularmente, os compostos da presente invenção são antagonistas de receptor de Urotensina II úteis para tratamento ou melhora de distúrbios mediados por Urotensina II.

15 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

- Urotensina II (U II) é um peptídeo cíclico ligado a cisteína, que exerce potentes efeitos nos sistemas nervosos cardiovasculares, renais, pancreáticos, e centrais. Originalmente, esta substância foi isolada da urófi-
- 20 se (um órgão neurosecretório caudal) do peixe goby (*Gillichthys mirabilis*) como um 12-mer, AGTAD-ciclo(CFWKYC)-V (D. Pearson, J. E. Shively, B. R. Clark, I. I. Geschwind, M. Barkley, R. S. Nishioka, H. A. Bern, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1980, 77, 5021-5024), mas ela já foi identificada em todas as classes de vertebrados. A composição de U II varia de 11 aminoácidos em humanos a 14 aminoácidos em camundongos, sempre com um macro-
- 25 ciclo ligado a cisteína conservado, CFWKYC. Recentemente, o receptor de U II foi identificado (R. S. Ames, H. M. Sarau, J. K. Chambers, R. N. Willette, N. V. Aiyar, A. M. Romanic, C. S. Loudon, J. J. Foley, C. F. Sauermelch, R. W. Coatney, Z. Ao, J. Disa, S. D. Holmes, J. M. Stadel, J. D. Martin, W.-S. Liu, G. I. Glover, S. Wilson, D. E. McNulty, C. E. Ellis, N. A. Elshourbagy, U.
- 30 Shabon, J. J. Trill, D. W. P. Hay, E. H. Ohlstein, D. J. Bergsma, S. A. Douglas, *Nature (London)* 1999, 401, 282-286) como um receptor acoplado a proteína G (GPCR) previamente conhecido como o receptor órfão GPR14,

(M. Tal, D. A. Ammar, M. Karpuj, V. Krizhanovsky, M. Naim, D. A. Thompson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1995**, *209*, 752-759; e A. Marchese, M. Heiber, T. Nguyen, H. H. Q. Heng, V. R. Saldivia, R. Cheng, P. M. Murphy, L.-C. Tsui, X. Shi, P. Gregor, S. R. George, B. F. O'Dowd, J. M. Docherty, *Genomics* **1995**, *29*, 335-344) que é expressado predominantemente em tecidos cardiovasculares.

U II de goby possui poderosa atividade vasoconstritora em peixe, mamíferos, e humanos (J. M. Conlon, K. Yano, D. Waugh, N. Hazon, *J. Exp. Zool.* **1996**, *275*, 226-238; F. Böhm, J. Pernow, *Br. J. Pharmacol.* **2002**, *135*, 25-27). Além do mais, ela parece ser o mais potente vasoconstritor conhecido, (S. A. Douglas, E. H. Ohlstein, *Trends Cardiovasc. Med.* **2000**, *10*, 229-237) causando contração dependente de concentração de anéis arteriais isolados de ratos e humanos com um valor de EC₅₀ de menos do que 1 nM, que é cerca de dez vezes mais potente do que endotelina-1. Recentemente, Kikkawa, H. e Kushida, H. em Publicação Internacional WO 2005/072226 descreveram o uso de antagonistas de Urotensina II para a prevenção e/ou tratamento de doenças inflamatórias do intestino incluindo, mas não limitado a, doença de Crohn, colite ulcerativa, e colite inflamatória causada por bactérias, isquemia, radiação, fármacos, ou substâncias químicas.

Relativo ao papel de U II em doença vascular crônica, este peptídeo foi relatado induzir hipertrofia em cardiomiócitos (Y. Zou, R. Nagai, T. Yamazaki, *FEBS Letters* **2001**, *508*, 57-60) e a proliferação de células de músculo liso (T. Watanabe, R. Pakala, T. Katagiri, C. R. Benedict, *Circulation* **2001**, *104*, 16-18), que sugere um envolvimento em insuficiência cardíaca e aterosclerose. Além disso, U II mostrou aumentar tônus vascular periférico, uma característica de insuficiência cardíaca crônica (M. Lim, S. Honisett, C. D. Sparkes, P. Komesaroff, A. Kompa, H. Krum, *Circulation* **2004**, *109*, 1212-1214). Resultados recentes mostraram níveis de receptor de U II aumentados observados nas lesões ateroscleróticas da aorta humana (N. Bousette, L. Patel, S. A. Douglas, E. H. Ohlstein, A. Giaid, *Atherosclerosis* **2004**, *176*, 117-123).

Relativo a indivíduos sadios, a expressão de imunoreatividade do tipo U II foi 2 vezes mais alta no plasma de pacientes com disfunção renal que não estavam em diálise, e 3 vezes mais alta naqueles em hemodiálise (K. Totsune, K. Takahashi, Z. Arihara, M. Sone, F. Satoh, S. Ito, Y. Kimura, H. Sasano, O. Murakami, *Lancet* **2001**, 358, 810-811). Recentemente, Kinoshita, M. e Kushida, H. em Publicação Internacional WO 2005/034873 descreveram o uso de antagonistas de Urotensina II para redução de nefrotoxicidade e diarreia causada por agentes anti-neoplásicos.

U II foi descrito como um mediador potencial em diabetes. Por exemplo, U II mostrou inibir a liberação de insulina no pâncreas de rato perfundido em resposta a aumento de níveis de glicose (R. A. Silvestre, J. Rodríguez-Gallardo, E. M. Egido, J. Marco, *Horm. Metab. Res.* **2001**, 33, 379-381). Níveis de U II elevados foram vistos em pacientes com diabetes melito (K. Totsune, K. Takahashi, Z. Arihara, M. Sone, S. Ito, O. Murakami, *Clin. Sci.* **2003**, 104, 1-5) até sem insuficiência renal. Haplótipos no gene de urotensina II e gene de receptor de urotensina II são relatados estarem associados com resistência à insulina e tolerância a glicose prejudicada (K. Ong, L. Wong, Y. Man, R. Leung, Y. Song, K. Lam, B. Cheung, *Peptides*, 2006, 27(7), 1659-1667).

Um antagonista de U II pode ser útil para o tratamento de condições de dor, neurológicas e psiquiátricas, enxaqueca, déficit neuromuscular, distúrbios de ansiedade e distúrbios cardiovasculares. Administração ICV (intracerebroventricular) de U II aumenta criação, arrumação, e atividade motor sugerindo uma atividade estimuladora de CNS (J. Gartlon, F. Parker, D. C. Harrison, S. A. Douglas, T. E. Ashmeade, G. J. Riley, Z. A. Hughes, S. G. Taylor, R. P. Munton, J. J. Hagan, J. A. Hunter, D. N. C. Jones, *Psychopharmacology* **2001**, 155, 426-433). U II aumenta expressão de Fos no córtex cingulado e regiões de cérebro cinzentas periaquedutal importantes em respostas cognitivas, emocionais, e motoras; as percepções de dor; e respostas de pânico (J. E. Gartlon, T. Ashmeade, M. Duxon, J. J. Hagan, D. N. C. Jones, *Eur. J. of Pharmacol.* **2004**, 493, 95-98). U II induz respostas do tipo ansiogênico em roedores nos testes de tábua com buraco e labirinto

mais elevados (Y. Matsumoto, M. Abe, T. Watanabe, Y. Adachi, T. Yano, H. Takahashi, T. Sugo, M. Mori, C. Kitada, T. Kurokawa, M. Fujino, *Neuroscience Letters* **2004**, 358, 99-102).

Pedido JP 07242662 (também referido como JP1995242662)
5 descreve 4H-benzo[1,4]oxazin-3-onas substituídas como inibidores de fosfolipase A2 e interleucina 1.

Pedido de PCT WO 03/091248 descreve 7-fluoro-6-{1-[2-(7-fluoro-2-metil-quinolin-5-iloxi)-etil]-piperidin-4-ilmetil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona como um inibidor de receptor de 5-HT_{1A}.

10 Pedido de PCT WO 05/061457 descreve benzo[1,4]oxazinas substituídas como inibidores de renina.

Desse modo, é um objetivo da presente invenção fornecer compostos que são antagonistas de Urotensina II úteis para tratamento de distúrbios mediados por Urotensina II.

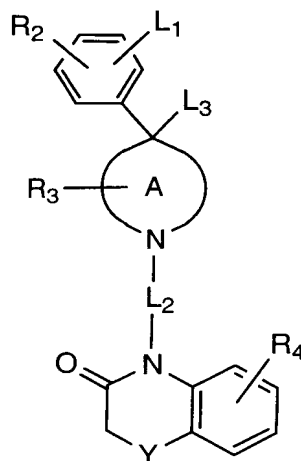
15 É outro objetivo da invenção fornecer um processo para preparo de compostos, composições, intermediários e derivados destes.

É um objetivo adicional da invenção fornecer métodos para tratamento de distúrbios cardiovasculares, renais, pancreáticos e do sistema nervoso central mediados por Urotensina II incluindo, mas não limitado a,
20 doença vascular crônica, hipertensão vascular, insuficiência cardíaca, aterosclerose, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, colite ulcerativa, colite inflamatória (causada por bactérias, isquemia, radiação, fármacos ou químicas substâncias), disfunção renal, insuficiência renal, insuficiência renal causada por toxicidade induzida por fármaco, nefrotoxicidade e diarreia causada por agentes anti-neoplásicos, nefrotoxicidade causada por a-
25 gentes de radiocontraste e aminoglicosídeos, pós-infarto do miocárdio, hipertensão pulmonar, fibrose pulmonar, resistência à insulina e tolerância a glicose prejudicada, diabetes, complicações diabéticas, nefropatia diabética, dor, doença de Alzheimer, convulsões, depressão, enxaqueca, psicose, ansiedade, déficit neuromuscular e acidente vascular cerebral.
30

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção é direcionada a um composto de Fórmula

(I):



e formas deste, em que Anel A, Y, L₁, L₂, L₃, R₂, R₃ e R₄ são tal como definido aqui.

Ilustrativo da invenção é uma composição farmacêutica compreendendo um portador farmaceuticamente aceitável e um composto de Fórmula (I). Ilustrativo da invenção é um processo para produção de uma composição farmacêutica compreendendo mistura de um composto de Fórmula (I) e um portador farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção é além disso direcionada a métodos para tratamento ou melhora de um distúrbio mediado por Urotensina II. Em particular, o método da presente invenção é direcionada ao tratamento ou melhora de um distúrbio mediado por Urotensina II incluindo, mas não limitado a, doença vascular crônica, hipertensão vascular, insuficiência cardíaca, aterosclerose, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, colite ulcerativa, colite inflamatória, disfunção renal, insuficiência renal, insuficiência renal causada por toxicidade induzida por fármaco, nefrotoxicidade e diarreia causada por agentes anti-neoplásicos, nefrotoxicidade causada por agentes de radiocontraste e aminoglicosídeos, pós-infarto do miocárdio, hipertensão pulmonar, fibrose pulmonar, resistência à insulina e tolerância a glicose prejudicada, diabetes, complicações diabéticas, nefropatia diabética, dor, doença de Alzheimer, convulsões, depressão, enxaqueca, psicose, ansiedade, déficit neuromuscular e acidente vascular cerebral.

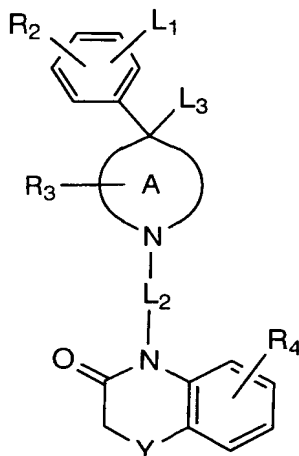
A presente invenção é também direcionada aos métodos para

produção dos compostos e composições farmacêuticas presentes e medicamentos destes.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção é direcionada a um composto de Fórmula

5 (I):



e formas deste, em que

Anel A é selecionado do grupo consistindo em piperidinila, 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-enila, 8-aza-biciclo[3.2.1]octila e 1,2,3,6-tetraidro-piridinila;

10 Y é selecionado do grupo consistindo em CH₂, O e S;

L₁ está ausente ou é selecionado do grupo consistindo em -C(O)O-R₁, -C(O)N(R₅)-R₁ e -NHC(O)-R₁;

L₂ é C₁₋₈alquila;

L₃ está ausente ou é -C(O)N(R₅)-R₇;

15 R₁ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, arila, aril-C₁₋₈alquila, C₃₋₁₄cicloalquila, C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquila, heterociclila, heterociclil-C₁₋₈alquila, heteroarila e heteroaril-C₁₋₈alquila,

em que C₁₋₈alquila é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, 20 halogênio, hidróxi e -NHR₆,

em que C₁₋₈alcóxi é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, halogênio, hidróxi e -NHR₆,

em que cada exemplo de arila é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, halogênio e halo-C₁₋₈alquila, e

em que cada exemplo de heterociclila é opcionalmente substituído com oxo, C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-N(R₅)-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila ou aril-C₁₋₈alquil-sulfonila;

R₂ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi e halogênio;

R₃ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁₋₄alquila;

R₄ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, hidróxi e halogênio;

R₅ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁₋₄alquila;

R₆ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-N(R₅)-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila e aril-C₁₋₈alquil-sulfonila; e,

R₇ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, arila, aril-C₁₋₈alquila, C₃₋₁₄cicloalquila, C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquila, heterociclila, heterociclil-C₁₋₈alquila, heteroarila e heteroaril-C₁₋₈alquila.

Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (I) e formas deste, em que Anel A é piperidinila.

Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (I) e formas deste, em que Anel A é 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-enila.

Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (I) e formas deste, em que Anel A é 8-aza-biciclo[3.2.1]octila.

Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (I) e formas deste, em que Anel A é 1,2,3,6-tetraidro-piridinila.

Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (I) e formas deste, em que Anel A é substituído com uma ou duas C₁₋

4alquila.

Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (I) e formas deste, em que Y é CH₂.

Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (I) e formas deste, em que Y é O.

Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (I) e formas deste, em que Y é S.

Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (I) e formas deste, em que

R₁ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, aril-C₁₋₈alquila, C₃₋₁₄cicloalquila, C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquila, heterociclila, heterociclil-C₁₋₈alquila e heteroaril-C₁₋₈alquila,

em que C₁₋₈alquila é opcionalmente substituída com um substituinte selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, hidróxi e -NHR₆,

em que C₁₋₈alcóxi é opcionalmente substituído com -NHR₆,

em que cada exemplo de arila é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, halogênio e halo-C₁₋₈alquila, e

em que cada exemplo de heterociclila é opcionalmente substituído com oxo, C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila ou aril-C₁₋₈alquil-sulfonila.

Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (I) e formas deste, em que

R₁ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, fenil-C₁₋₈alquila, naftil-C₁₋₈alquila, indanila, ciclopropil-C₁₋₈alquila, cicloexil-C₁₋₈alquila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila, pirrolidinil-C₁₋₈alquila, piperidinila-C₁₋₈alquila, piperazinil-C₁₋₈alquila, furanil-C₁₋₈alquila, tienil-C₁₋₈alquila, imidazolil-C₁₋₈alquila, piridinil-C₁₋₈alquila e indolil-C₁₋₈alquila,

em que C₁₋₈alquila é opcionalmente substituída com um substituinte selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, hidróxi e -NHR₆,

em que C₁₋₈alcóxi é opcionalmente substituído com -NHR₆,

em que cada exemplo de fenila é opcionalmente substituída

com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, cloro, fluoro, bromo e halo-C₁₋₈alquila, e

em que cada exemplo de 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila, pirrolidinil-C₁₋₈alquila, piperidinila-C₁₋₈alquila, piperazinil-C₁₋₈alquila é opcionalmente substituída com oxo, C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila ou aril-C₁₋₈alquil-sulfonila.

Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (I) e formas deste, em que R₂ é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi e halogênio.

Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (I) e formas deste, em que R₃ é um ou dois substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁₋₄alquila.

Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (I) e formas deste, em que R₄ é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila e halogênio.

Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (I) e formas deste, em que R₅ é hidrogênio.

Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (I) e formas deste, em que R₅ é C₁₋₄alquila.

Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (I) e formas deste, em que R₆ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-N(R₅)-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila e aril-C₁₋₈alquil-sulfonila.

Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (I) e formas deste, em que R₆ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila, fenil-C₁₋₈alcóxi-carbonila, fenil-N(R₅)-carbonila, fenil-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila e fenil-C₁₋₈alquil-sulfonila.

Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (I) e formas deste, em que R₇ é selecionado do grupo consistindo em

C₁₋₈alquila e aril-C₁₋₈alquila.

Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (I) e formas deste, em que R₇ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila e fenil-C₁₋₈alquila.

5 Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (I) e formas deste, em que

Anel A é selecionado do grupo consistindo em piperidinila, 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-enila, 8-aza-biciclo[3.2.1]octila e 1,2,3,6-tetrahidropiridinila;

10 Y é selecionado do grupo consistindo em CH₂, O e S;

L₁ está ausente ou é selecionado do grupo consistindo em -C(O)O-R₁, -C(O)N(R₅)-R₁ e -NHC(O)-R₁;

L₂ é C₁₋₈alquila;

L₃ está ausente ou é -C(O)N(R₅)-R₇;

15 R₁ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, aril-C₁₋₈alquila, C₃₋₁₄cicloalquila, C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquila, heterociclila, heterociclil-C₁₋₈alquila e heteroaril-C₁₋₈alquila,

em que C₁₋₈alquila é opcionalmente substituída com um substituinte selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, hidróxi e -NR₆,

20 em que C₁₋₈alcóxi é opcionalmente substituído com -NHR₆,

em que cada exemplo de arila é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, halogênio e halo-C₁₋₈alquila, e

25 em que cada exemplo de heterociclila é opcionalmente substituído com oxo, C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila ou aril-C₁₋₈alquil-sulfonila;

R₂ é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi e halogênio;

30 R₃ é um ou dois substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁₋₄alquila;

R₄ é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila e halogênio;

R_5 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_{1-8} alquila;

R_6 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquil-carbonila, C_{1-8} alcóxi-carbonila, C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila, aril- C_{1-8} alcóxi-carbonila, aril- $N(R_5)$ -carbonila, aril- C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila e aril- C_{1-8} alquil-sulfonila; e

R_7 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila e aril- C_{1-8} alquila.

Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (I) e formas deste, em que

Anel A é selecionado do grupo consistindo em piperidinila, 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-enila, 8-aza-biciclo[3.2.1]octila e 1,2,3,6-tetrahidropiridinila;

Y é selecionado do grupo consistindo em CH_2 , O e S;

L_1 está ausente ou é selecionado do grupo consistindo em $-C(O)O-R_1$, $-C(O)N(R_5)-R_1$ e $-NHC(O)-R_1$;

L_2 é C_{1-8} alquila;

L_3 está ausente ou é $-C(O)N(R_5)-R_7$;

R_1 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi, fenil- C_{1-8} alquila, naftil- C_{1-8} alquila, indanila, ciclopropil- C_{1-8} alquila, cicloexil- C_{1-8} alquila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila, pirrolidinil- C_{1-8} alquila, piperidinila- C_{1-8} alquila, piperazinil- C_{1-8} alquila, furanil- C_{1-8} alquila, tienil- C_{1-8} alquila, imidazolil- C_{1-8} alquila, piridinil- C_{1-8} alquila e indolil- C_{1-8} alquila,

em que C_{1-8} alquila é opcionalmente substituída com um substituinte selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alcóxi, hidróxi e $-NR_6$,

em que C_{1-8} alcóxi é opcionalmente substituído com $-NHR_6$,

em que cada exemplo de fenila é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alcóxi, cloro, fluoro, bromo e halo- C_{1-8} alquila, e

em que cada exemplo de 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila, pirrolidinil- C_{1-8} alquila, piperidinila- C_{1-8} alquila, piperazinil- C_{1-8} alquila é opcionalmente substituída com oxo, C_{1-8} alquil-carbonila, C_{1-8} alcóxi-carbonila, aril-carbonila, aril- C_{1-8} alcóxi-carbonila, aril- C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila ou aril- C_{1-8}

₈alquil-sulfonila;

R_2 é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi e halogênio;

R_3 é um ou dois substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_{1-4} alquila;

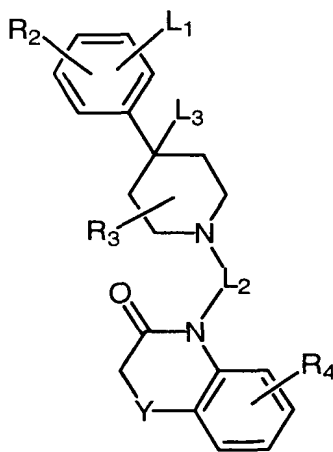
R_4 é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_{1-8} alquila e halogênio;

R_5 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_{1-4} alquila;

R_6 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquil-carbonila, C_{1-8} alcóxi-carbonila, C_{1-8} alquil-N(R_5)-carbonila, fenil- C_{1-8} alcóxi-carbonila, fenil-N(R_5)-carbonila, fenil- C_{1-8} alquil-N(R_5)-carbonila e fenil- C_{1-8} alquil-sulfonila;

R_7 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila e fenil- C_{1-8} alquila.

A presente invenção é direcionada a um composto de Fórmula (Ia):



e formas deste, em que

Y é selecionado do grupo consistindo em CH_2 , O e S ;

L_1 está ausente ou é selecionado do grupo consistindo em $-C(O)O-R_1$, $-C(O)N(R_5)-R_1$ e $-NHC(O)-R_1$;

L_2 é C_{1-8} alquila;

L_3 está ausente ou é $-C(O)N(R_5)-R_7$;

R_1 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi,

arila, aril-C₁₋₈alquila, C₃₋₁₄cicloalquila, C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquila, heterociclila, heterocicli-C₁₋₈alquila, heteroarila e heteroaril-C₁₋₈alquila,

em que C₁₋₈alquila é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, halogênio, hidróxi e -NHR₆,

em que C₁₋₈alcóxi é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, halogênio, hidróxi e -NHR₆,

em que cada exemplo de arila é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, halogênio e halo-C₁₋₈alquila, e

em que cada exemplo de heterociclila é opcionalmente substituído com oxo, C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-N(R₅)-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila ou aril-C₁₋₈alquil-sulfonila;

R₂ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi e halogênio;

R₃ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁₋₄alquila;

R₄ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, hidróxi e halogênio;

R₅ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁₋₄alquila;

R₆ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-N(R₅)-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila e aril-C₁₋₈alquil-sulfonila; e,

R₇ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, arila, aril-C₁₋₈alquila, C₃₋₁₄cicloalquila, C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquila, heterociclila, heterocicli-C₁₋₈alquila, heteroarila e heteroaril-C₁₋₈alquila.

Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (Ia) e formas deste, em que

Y é selecionado do grupo consistindo em CH₂, O e S;

L₁ está ausente ou é selecionado do grupo consistindo em -C(O)O-R₁, -C(O)N(R₅)-R₁ e -NHC(O)-R₁;

L₂ é C₁₋₈alquila;

5 L₃ está ausente ou é -C(O)N(R₅)-R₇;

R₁ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, fenil-C₁₋₈alquila, naftil-C₁₋₈alquila, indanila, ciclopropil-C₁₋₈alquila, cicloexil-C₁₋₈alquila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila, pirrolidinil-C₁₋₈alquila, piperidinila-C₁₋₈alquila, piperazinil-C₁₋₈alquila, furanil-C₁₋₈alquila, tienil-C₁₋₈alquila, imidazolil-C₁₋₈alquila, piridinil-C₁₋₈alquila e indolil-C₁₋₈alquila,

em que C₁₋₈alquila é opcionalmente substituída com um substituinte selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, hidróxi e -NR₆,

em que C₁₋₈alcóxi é opcionalmente substituído com -NHR₆,

em que cada exemplo de fenila é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, cloro, fluoro, bromo e halo-C₁₋₈alquila, e

em que cada exemplo de 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila, pirrolidinil-C₁₋₈alquila, piperidinila-C₁₋₈alquila, piperazinil-C₁₋₈alquila é opcionalmente substituída com oxo, C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila ou aril-C₁₋₈alquil-sulfonila;

R₂ é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi e halogênio;

R₃ é um ou dois substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁₋₄alquila;

R₄ é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila e halogênio;

R₅ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁₋₄alquila;

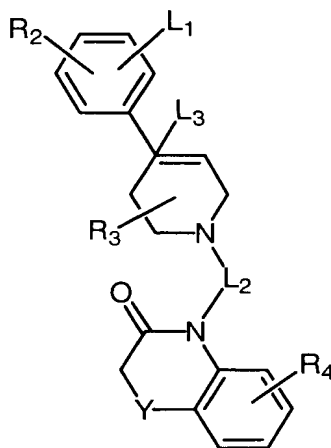
R₆ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila, fenil-C₁₋₈alcóxi-carbonila, fenil-N(R₅)-carbonila, fenil-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila e fenil-C₁₋₈alquil-sulfonila;

e

R_7 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila e fenil- C_{1-8} alquila.

A presente invenção é direcionada a um composto de Fórmula

5 (Ib):



e formas deste, em que

Y é selecionado do grupo consistindo em CH_2 , O e S ;

L_1 está ausente ou é selecionado do grupo consistindo em $-C(O)O-R_1$, $-C(O)N(R_5)-R_1$ e $-NHC(O)-R_1$;

10 L_2 é C_{1-8} alquila;

L_3 está ausente ou é $-C(O)N(R_5)-R_7$;

R_1 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi, arila, aril- C_{1-8} alquila, C_{3-14} cicloalquila, C_{3-14} cicloalquil- C_{1-8} alquila, heterociclila, heterociclil- C_{1-8} alquila, heteroarila e heteroaril- C_{1-8} alquila,

15 em que C_{1-8} alquila é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alcóxi, halogênio, hidróxi e $-NHR_6$,

em que C_{1-8} alcóxi é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alcóxi, halogênio, hidróxi e $-NHR_6$,

20 em que cada exemplo de arila é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi, halogênio e halo- C_{1-8} alquila, e

em que cada exemplo de heterociclila é opcionalmente substituído

ído com oxo, C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-N(R₅)-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila ou aril-C₁₋₈alquil-sulfonila;

5 R₂ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi e halogênio;

R₃ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁₋₄alquila;

R₄ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, hidróxi e halogênio;

10 R₅ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁₋₄alquila;

R₆ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-N(R₅)-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila e aril-C₁₋₈alquil-sulfonila; e,

R₇ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, arila, aril-C₁₋₈alquila, C₃₋₁₄cicloalquila, C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquila, heterociclila, heterocicilil-C₁₋₈alquila, heteroarila e heteroaril-C₁₋₈alquila.

20 Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (Ib) e formas deste, em que

Y é selecionado do grupo consistindo em CH₂, O e S;

L₁ está ausente ou é selecionado do grupo consistindo em -C(O)O-R₁, -C(O)N(R₅)-R₁ e -NHC(O)-R₁;

L₂ é C₁₋₈alquila;

25 L₃ está ausente ou é -C(O)N(R₅)-R₇;

R₁ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, fenil-C₁₋₈alquila, naftil-C₁₋₈alquila, indanila, ciclopropil-C₁₋₈alquila, cicloexil-C₁₋₈alquila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila, pirrolidinil-C₁₋₈alquila, piperidinila-C₁₋₈alquila, piperazinil-C₁₋₈alquila, furanil-C₁₋₈alquila, tienil-C₁₋₈alquila, imidazolil-C₁₋₈alquila, piridinil-C₁₋₈alquila e indolil-C₁₋₈alquila,

em que C₁₋₈alquila é opcionalmente substituída com um substituinte selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, hidróxi e -NR₆,

em que C₁₋₈alcóxi é opcionalmente substituído com -NHR₆,

em que cada exemplo de fenila é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, cloro, fluoro, bromo e halo-C₁₋₈alquila, e

5 em que cada exemplo de 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila, pirrolidinil-C₁₋₈alquila, piperidinila-C₁₋₈alquila, piperazinil-C₁₋₈alquila é opcionalmente substituída com oxo, C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila ou aril-C₁₋₈alquil-sulfonila;

10 R₂ é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi e halogênio;

R₃ é um ou dois substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁₋₄alquila;

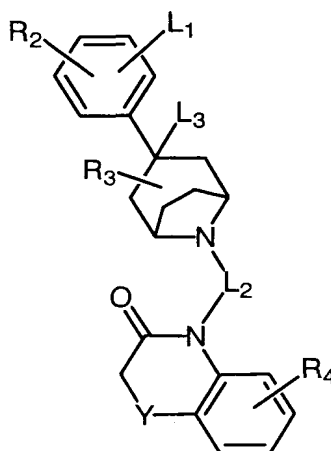
15 R₄ é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila e halogênio;

R₅ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁₋₄alquila;

20 R₆ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila, fenil-C₁₋₈alcóxi-carbonila, fenil-N(R₅)-carbonila, fenil-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila e fenil-C₁₋₈alquil-sulfonila; e

R₇ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila e fenil-C₁₋₈alquila.

25 A presente invenção é direcionada a um composto de Fórmula (Ic):



e formas deste, em que

Y é selecionado do grupo consistindo em CH₂, O e S;

L₁ está ausente ou é selecionado do grupo consistindo em -C(O)O-R₁, -C(O)N(R₅)-R₁ e -NHC(O)-R₁;

5 L₂ é C₁₋₈alquila;

L₃ está ausente ou é -C(O)N(R₅)-R₇;

R₁ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, arila, aril-C₁₋₈alquila, C₃₋₁₄cicloalquila, C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquila, heterociclila, heterociclil-C₁₋₈alquila, heteroarila e heteroaril-C₁₋₈alquila,

10 em que C₁₋₈alquila é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, halogênio, hidróxi e -NHR₆,

em que C₁₋₈alcóxi é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi,

15 halogênio, hidróxi e -NHR₆,

em que cada exemplo de arila é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, halogênio e halo-C₁₋₈alquila, e

20 em que cada exemplo de heterociclila é opcionalmente substituído com oxo, C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-N(R₅)-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila ou aril-C₁₋₈alquil-sulfonila;

R₂ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi e halogênio;

R_3 é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_{1-4} alquila;

R_4 é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi, hidróxi e halogênio;

5 R_5 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_{1-4} alquila;

R_6 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquil-carbonila, C_{1-8} alcóxi-carbonila, C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila, aril-carbonila, aril- C_{1-8} alquil-carbonila, aril- C_{1-8} alcóxi-carbonila, aril- $N(R_5)$ -carbonila, aril- C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila e aril- C_{1-8} alquil-sulfonila; e,

R_7 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, arila, aril- C_{1-8} alquila, C_{3-14} cicloalquila, C_{3-14} cicloalquil- C_{1-8} alquila, heterociclila, heterocicilil- C_{1-8} alquila, heteroarila e heteroaril- C_{1-8} alquila.

Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (Ic) e formas deste, em que

Y é selecionado do grupo consistindo em CH_2 , O e S;

L_1 está ausente ou é selecionado do grupo consistindo em $-C(O)O-R_1$, $-C(O)N(R_5)-R_1$ e $-NHC(O)-R_1$;

L_2 é C_{1-8} alquila;

20 L_3 está ausente ou é $-C(O)N(R_5)-R_7$;

R_1 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi, fenil- C_{1-8} alquila, naftil- C_{1-8} alquila, indanila, ciclopropil- C_{1-8} alquila, cicloexil- C_{1-8} alquila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila, pirrolidinil- C_{1-8} alquila, piperidinila- C_{1-8} alquila, piperazinil- C_{1-8} alquila, furanil- C_{1-8} alquila, tienil- C_{1-8} alquila, imidazolil- C_{1-8} alquila, piridinil- C_{1-8} alquila e indolil- C_{1-8} alquila,

em que C_{1-8} alquila é opcionalmente substituída com um substituinte selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alcóxi, hidróxi e $-NR_6$,

em que C_{1-8} alcóxi é opcionalmente substituído com $-NHR_6$,

em que cada exemplo de fenila é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alcóxi, cloro, fluoro, bromo e halo- C_{1-8} alquila, e

em que cada exemplo de 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila, pirroli-

dinil- C_{1-8} alquila, piperidinila- C_{1-8} alquila, piperazinil- C_{1-8} alquila é opcionalmente substituída com oxo, C_{1-8} alquil-carbonila, C_{1-8} alcóxi-carbonila, aril-carbonila, aril- C_{1-8} alcóxi-carbonila, aril- C_{1-8} alquil-N(R_5)-carbonila ou aril- C_{1-8} alquil-sulfonila;

5 R_2 é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi e halogênio;

R_3 é um ou dois substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_{1-4} alquila;

10 R_4 é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_{1-8} alquila e halogênio;

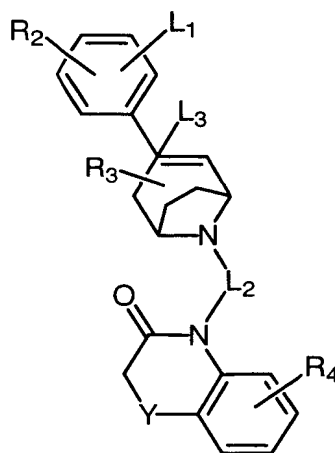
R_5 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_{1-4} alquila;

R_6 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquil-carbonila, C_{1-8} alcóxi-carbonila, C_{1-8} alquil-N(R_5)-carbonila, fenil- C_{1-8} alcóxi-carbonila, fenil-N(R_5)-carbonila, fenil- C_{1-8} alquil-N(R_5)-carbonila e fenil- C_{1-8} alquil-sulfonila;

15 e

R_7 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila e fenil- C_{1-8} alquila.

20 A presente invenção é direcionada a um composto de Fórmula (Id):



e formas deste, em que

Y é selecionado do grupo consistindo em CH_2 , O e S;

L_1 está ausente ou é selecionado do grupo consistindo em - $C(O)O-R_1$, - $C(O)N(R_5)-R_1$ e - $NHC(O)-R_1$;

L_2 é C_{1-8} alquila;

L_3 está ausente ou é $-C(O)N(R_5)-R_7$;

R_1 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi, arila, aril- C_{1-8} alquila, C_{3-14} cicloalquila, C_{3-14} cicloalquil- C_{1-8} alquila, heterociclila, heterocicilil- C_{1-8} alquila, heteroarila e heteroaril- C_{1-8} alquila,

em que C_{1-8} alquila é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alcóxi, halogênio, hidróxi e $-NHR_6$,

em que C_{1-8} alcóxi é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alcóxi, halogênio, hidróxi e $-NHR_6$,

em que cada exemplo de arila é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi, halogênio e halo- C_{1-8} alquila, e

em que cada exemplo de heterociclila é opcionalmente substituído com oxo, C_{1-8} alquil-carbonila, C_{1-8} alcóxi-carbonila, C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila, aril-carbonila, aril- C_{1-8} alquil-carbonila, aril- C_{1-8} alcóxi-carbonila, aril- $N(R_5)$ -carbonila, aril- C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila ou aril- C_{1-8} alquil-sulfonila;

R_2 é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi e halogênio;

R_3 é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_{1-4} alquila;

R_4 é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi, hidróxi e halogênio;

R_5 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_{1-4} alquila;

R_6 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquil-carbonila, C_{1-8} alcóxi-carbonila, C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila, aril-carbonila, aril- C_{1-8} alquil-carbonila, aril- C_{1-8} alcóxi-carbonila, aril- $N(R_5)$ -carbonila, aril- C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila e aril- C_{1-8} alquil-sulfonila; e,

R_7 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, arila, aril- C_{1-8} alquila, C_{3-14} cicloalquila, C_{3-14} cicloalquil- C_{1-8} alquila, heterociclila, hetero-

ciclíl- C_{1-8} alquila, heteroarila e heteroaril- C_{1-8} alquila.

Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (Id) e formas deste, em que

Y é selecionado do grupo consistindo em CH_2 , O e S;

5 L_1 está ausente ou é selecionado do grupo consistindo em - $C(O)O-R_1$, - $C(O)N(R_5)-R_1$ e - $NHC(O)-R_1$;

L_2 é C_{1-8} alquila;

L_3 está ausente ou é - $C(O)N(R_5)-R_7$;

R_1 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi, fenil- C_{1-8} alquila, naftil- C_{1-8} alquila, indanila, ciclopropil- C_{1-8} alquila, cicloexil- C_{1-8} alquila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila, pirrolidinil- C_{1-8} alquila, piperidinila- C_{1-8} alquila, piperazinil- C_{1-8} alquila, furanil- C_{1-8} alquila, tienil- C_{1-8} alquila, imidazolil- C_{1-8} alquila, piridinil- C_{1-8} alquila e indolil- C_{1-8} alquila,

em que C_{1-8} alquila é opcionalmente substituída com um substituinte selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alcóxi, hidróxi e - NR_6 ,

em que C_{1-8} alcóxi é opcionalmente substituído com - NHR_6 ,

em que cada exemplo de fenila é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alcóxi, cloro, fluoro, bromo e halo- C_{1-8} alquila, e

20 em que cada exemplo de 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila, pirrolidinil- C_{1-8} alquila, piperidinila- C_{1-8} alquila, piperazinil- C_{1-8} alquila é opcionalmente substituída com oxo, C_{1-8} alquil-carbonila, C_{1-8} alcóxi-carbonila, aril-carbonila, aril- C_{1-8} alcóxi-carbonila, aril- C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila ou aril- C_{1-8} alquil-sulfonila;

25 R_2 é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi e halogênio;

R_3 é um ou dois substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_{1-4} alquila;

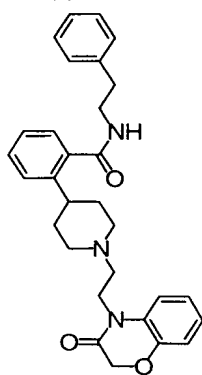
30 R_4 é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_{1-8} alquila e halogênio;

R_5 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_{1-4} alquila;

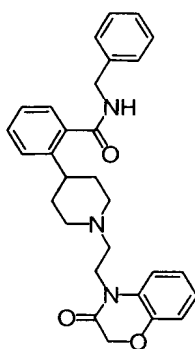
R_6 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquil-carbonila, C_{1-8} alcóxi-carbonila, C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila, fenil- C_{1-8} alcóxi-carbonila, fenil- $N(R_5)$ -carbonila, fenil- C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila e fenil- C_{1-8} alquil-sulfonila; e

5 R_7 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila e fenil- C_{1-8} alquila.

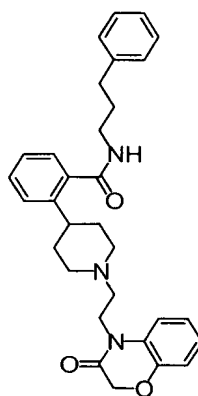
Um exemplo da presente invenção inclui um composto de Fórmula (I) e formas deste selecionado do grupo consistindo em:



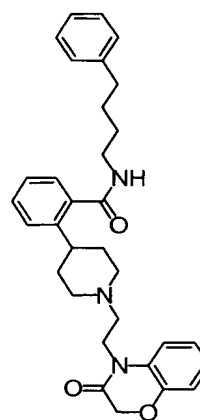
Cpt 1



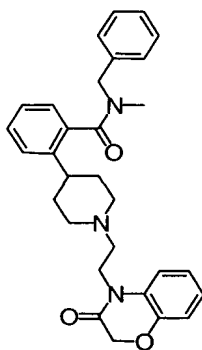
Cpt 2



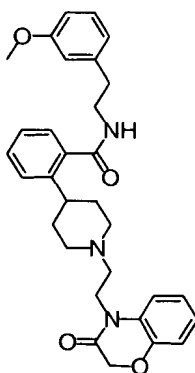
Cpt 3



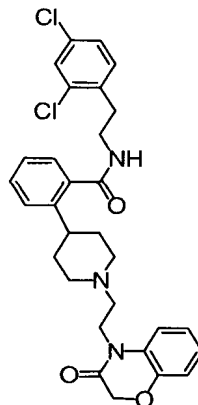
Cpt 4



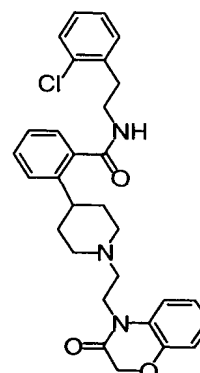
Cpt 5



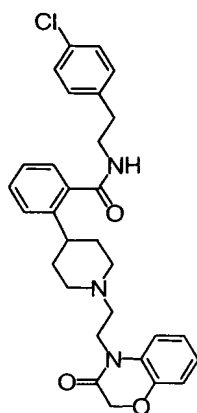
Cpt 6



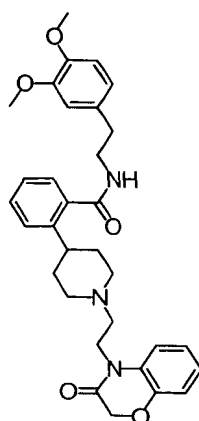
Cpt 7



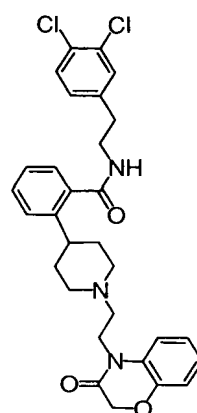
Cpt 8



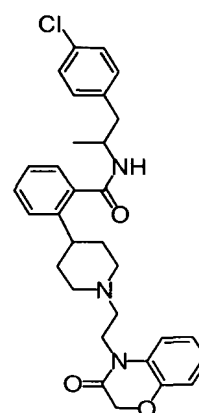
Cpt 9



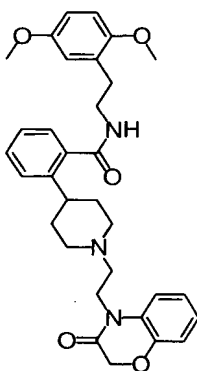
Cpt 10



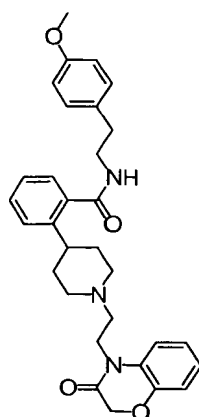
Cpt 11



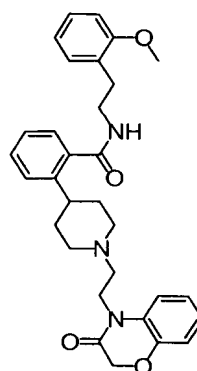
Cpt 12



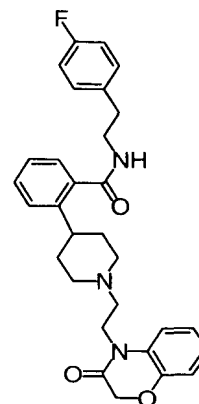
Cpt 13



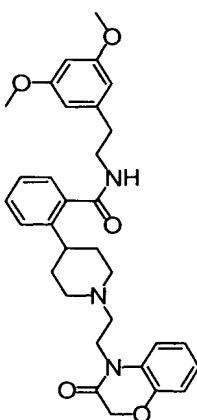
Cpt 14



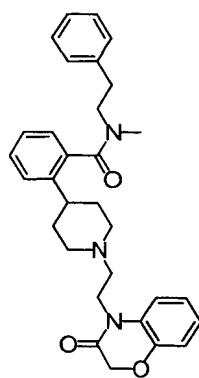
Cpt 15



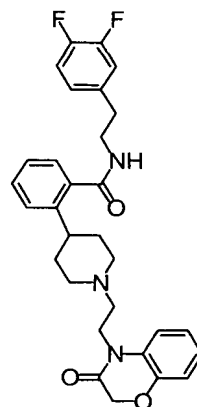
Cpt 16



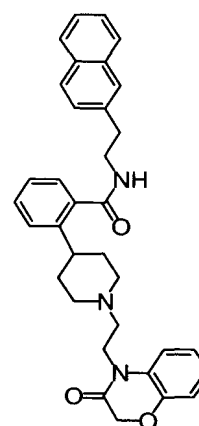
Cpt 17



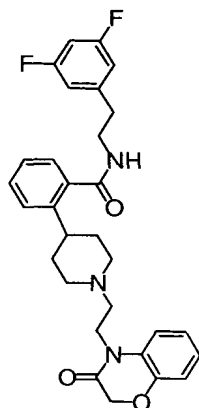
Cpt 18



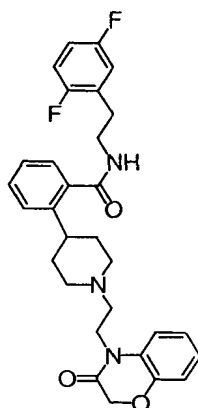
Cpt 19



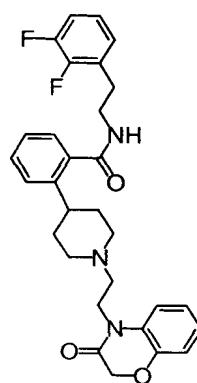
Cpt 20



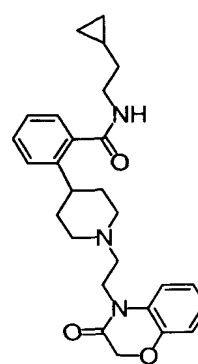
Cpt 21



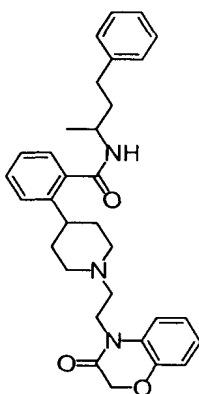
Cpt 22



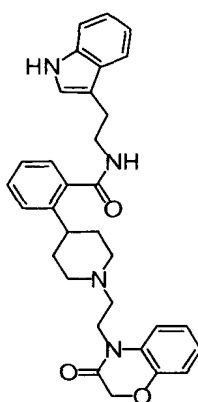
Cpt 23



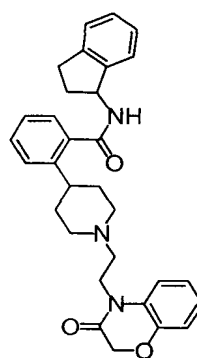
Cpt 24



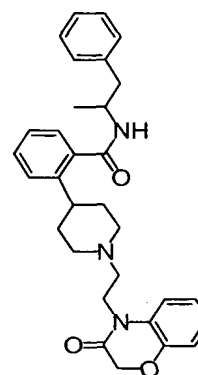
Cpt 25



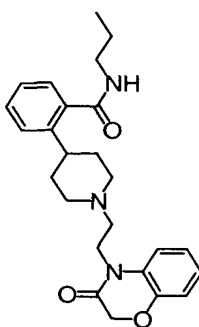
Cpt 26



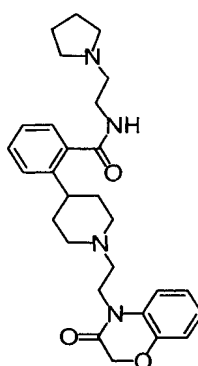
Cpt 27



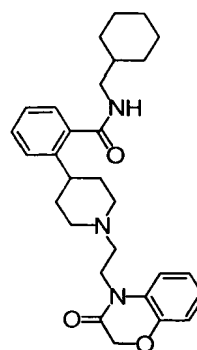
Cpt 28



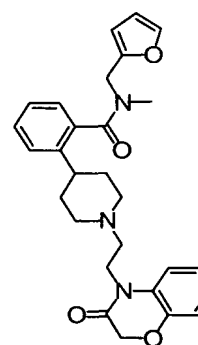
Cpt 29



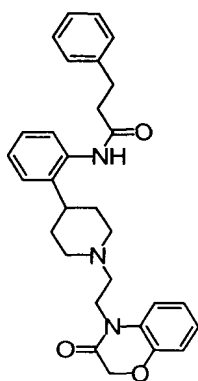
Cpt 30



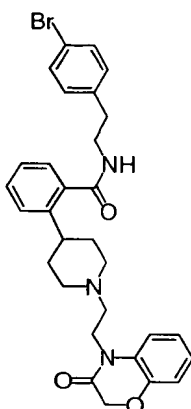
Cpt 31



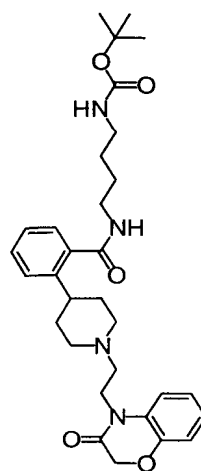
Cpt 32



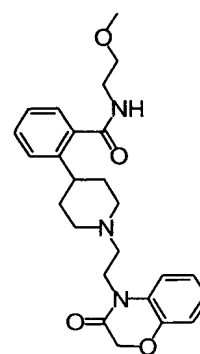
Cpt 33



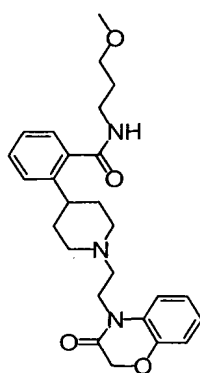
Cpt 34



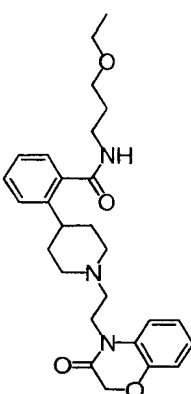
Cpt 35



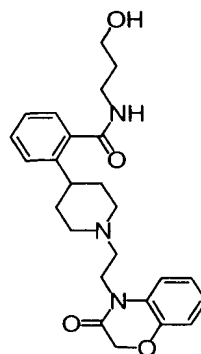
Cpt 36



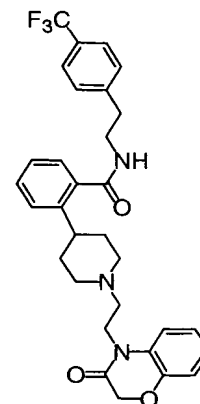
Cpt 37



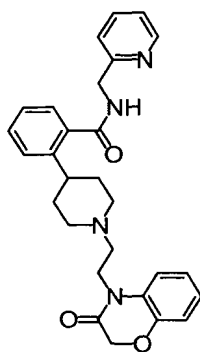
Cpt 38



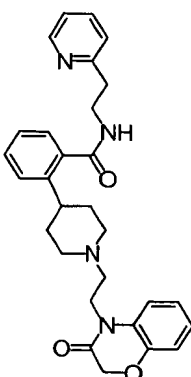
Cpt 39



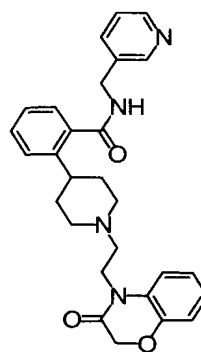
Cpt 40



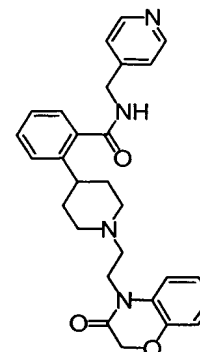
Cpt 41



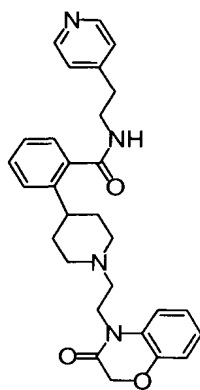
Cpt 42



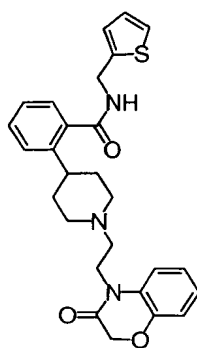
Cpt 43



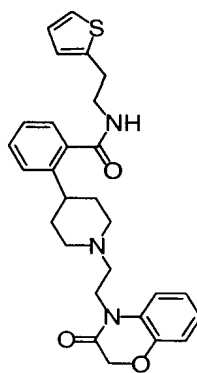
Cpt 44



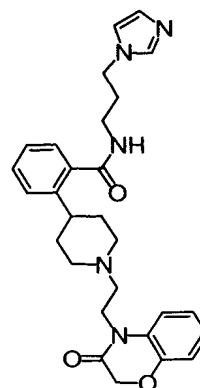
Cpt 45



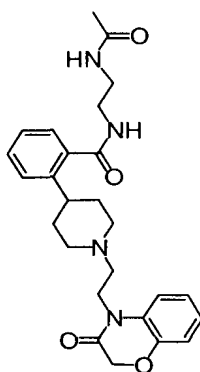
Cpt 46



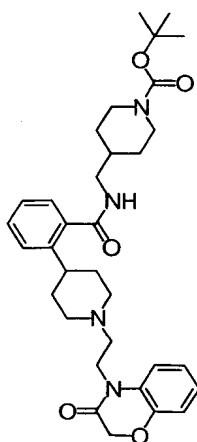
Cpt 47



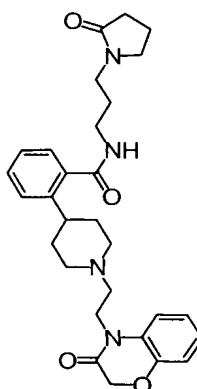
Cpt 48



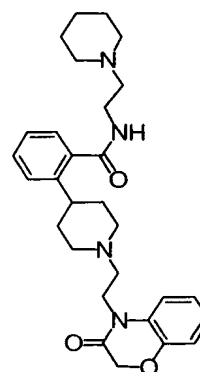
Cpt 49



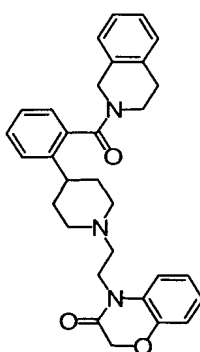
Cpt 50



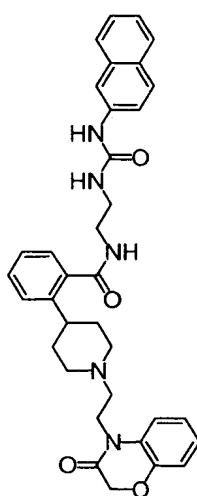
Cpt 51



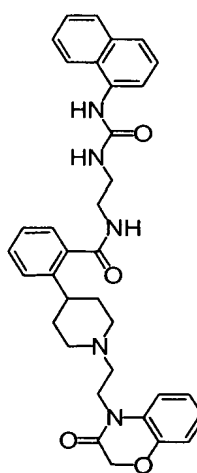
Cpt 52



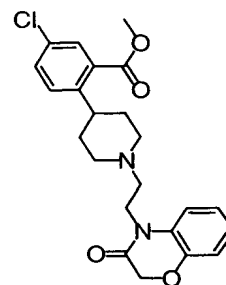
Cpt 53



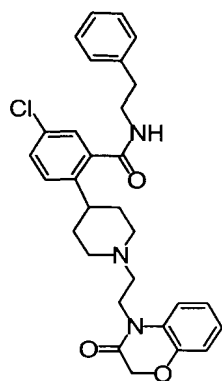
Cpt 54



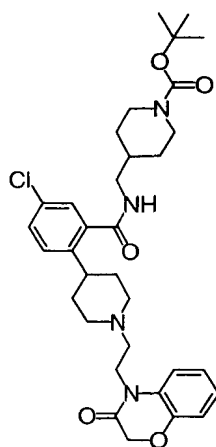
Cpt 55



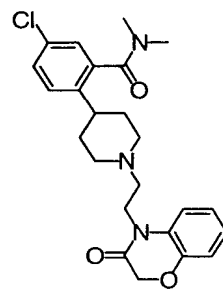
Cpt 56



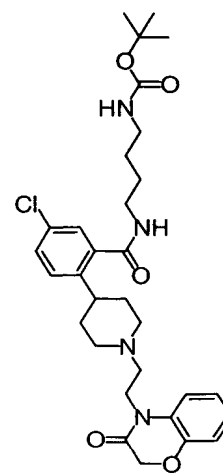
Cpt 57



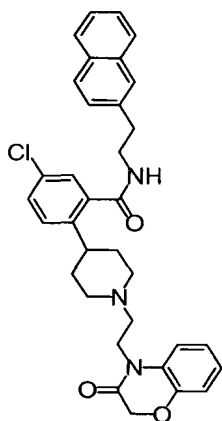
Cpt 58



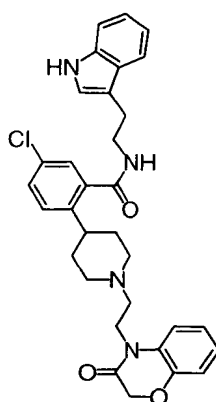
Cpt 59



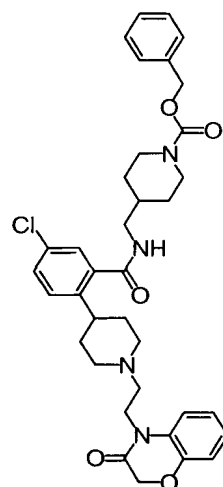
Cpt 60



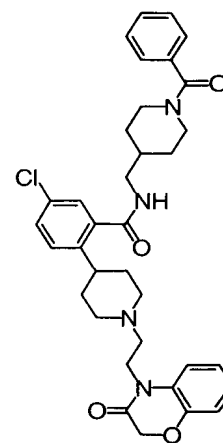
Cpt 61



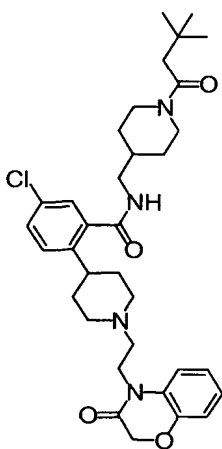
Cpt 62



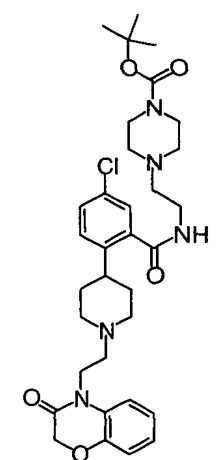
Cpt 63



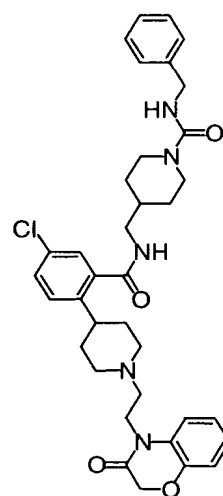
Cpt 64



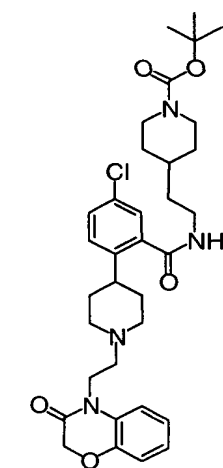
Cpt 65



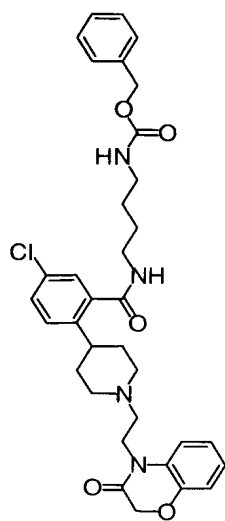
Cpt 66



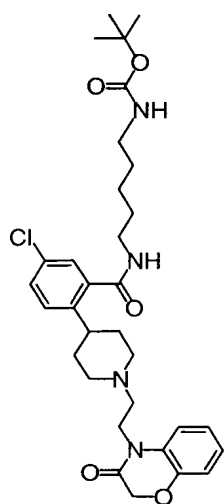
Cpt 67



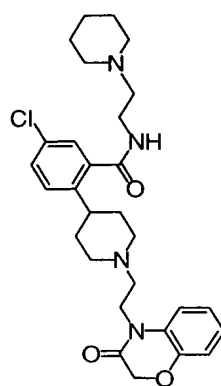
Cpt 68



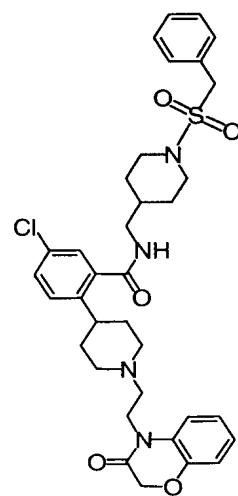
Cpt 69



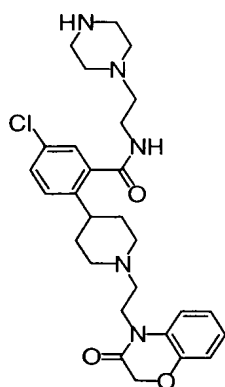
Cpt 70



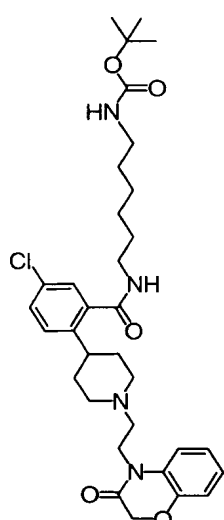
Cpt 71



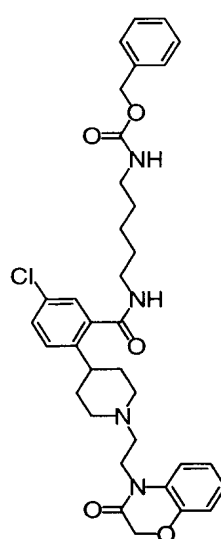
Cpt 72



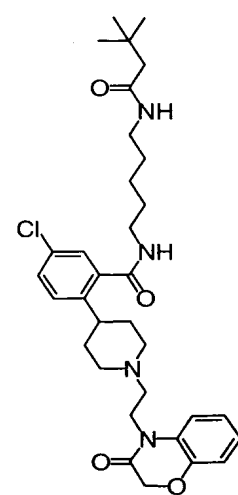
Cpt 73



Cpt 74

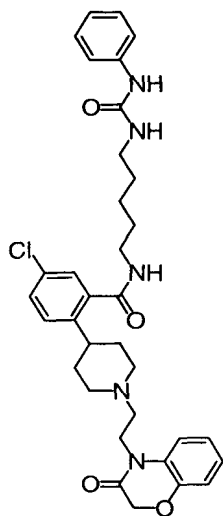


Cpt 75

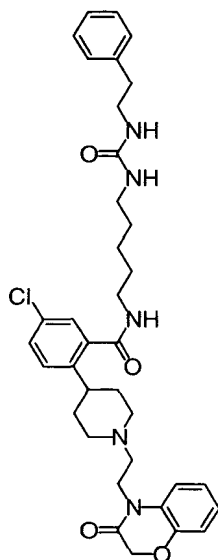


Cpt 76

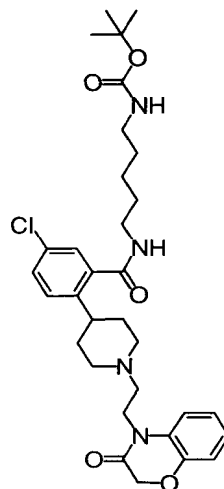
Cpt 77



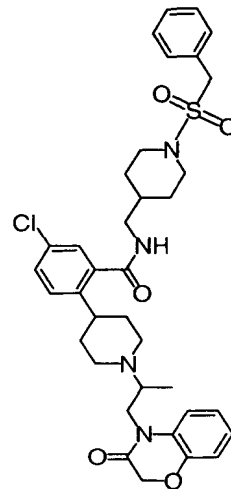
Cpt 78



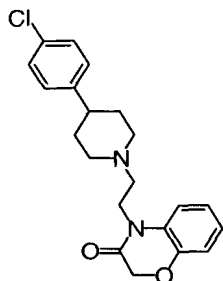
Cpt 79



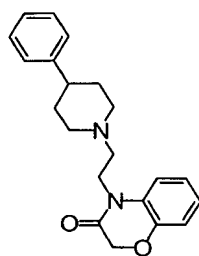
Cpt 80



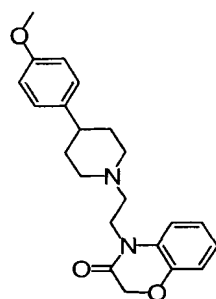
Cpt 81



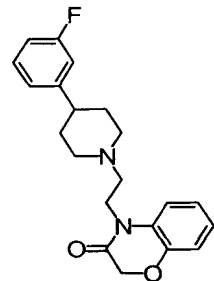
Cpt 82



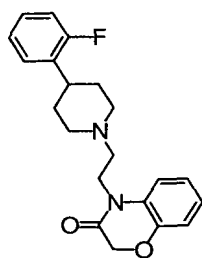
Cpt 83



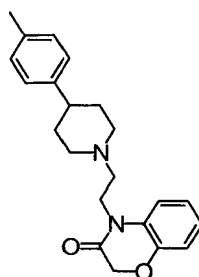
Cpt 84



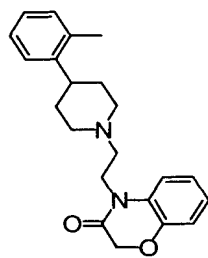
Cpt 85



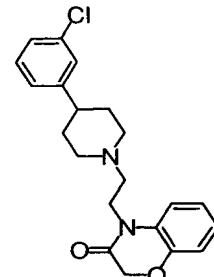
Cpt 86



Cpt 87



Cpt 88

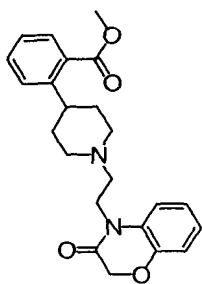


Cpt 89

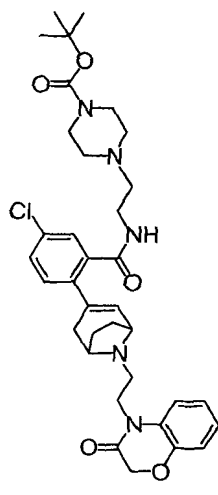
Cpt 90

Cpt 91

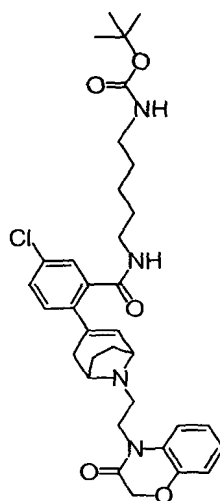
Cpt 92



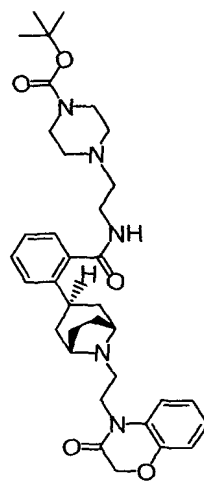
Cpt 93



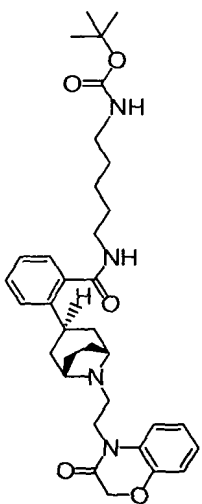
Cpt 94



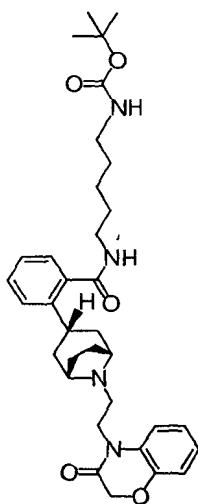
Cpt 95



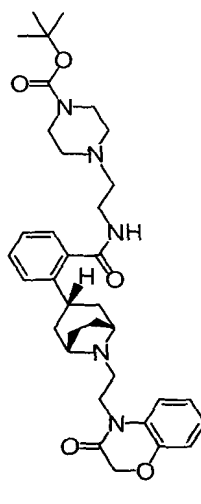
Cpt 96



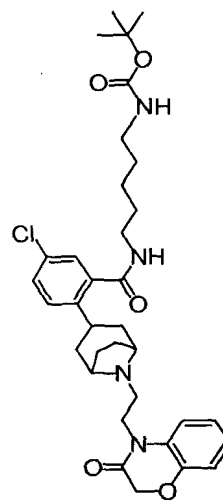
Cpt 97



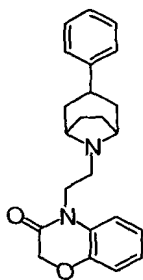
Cpt 98



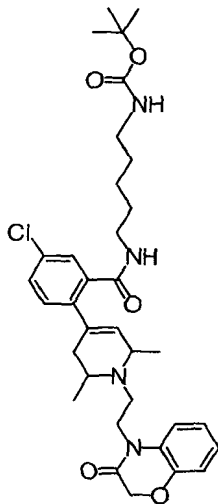
Cpt 99



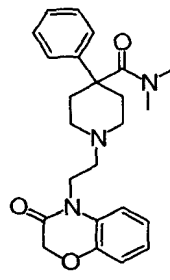
Cpt 100



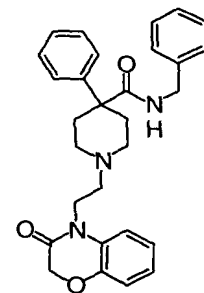
Cpt 101



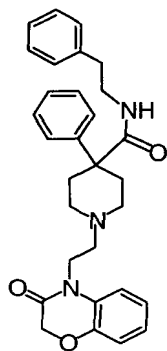
Cpt 102



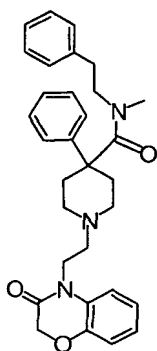
Cpt 103



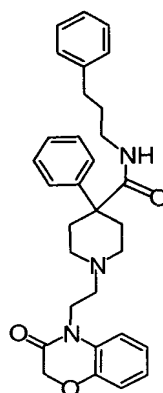
Cpt 104



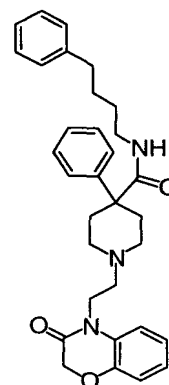
Cpt 105



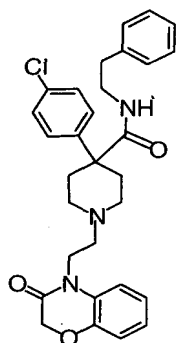
Cpt 106



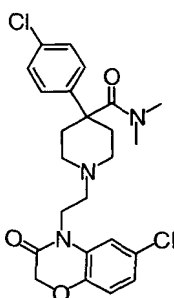
Cpt 107



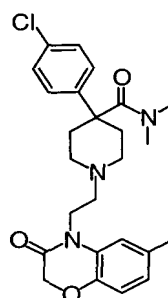
Cpt 108



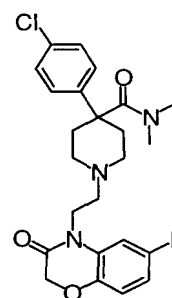
Cpt 109



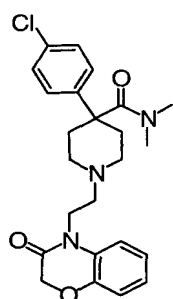
Cpt 110



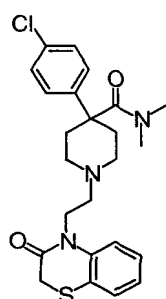
Cpt 111



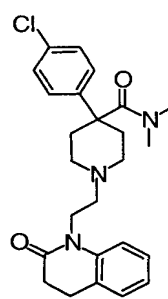
Cpt 112



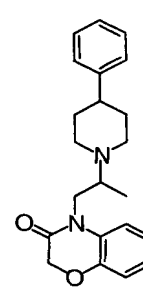
Cpt 113



114



115



116

Definições

Linhas de ligação desenhadas em um sistema de anel de um substituinte variável indicam que o substituinte pode ser ligado a quaisquer dos átomos de anel substituíveis.

- 5 Tal como usado aqui, os seguintes termos pretendem possuir as seguintes definições. As definições aqui podem especificar que um termo químico possua uma fórmula indicada. A fórmula particular fornecida não pretende limitar o escopo da invenção, mas é fornecida como uma ilustração do termo. O escopo da definição *de per si* do termo pretende incluir a plura-

lidade de variações esperada ser incluída por aquele de ordinária versatili-
dade na técnica.

O termo "C₁₋₈alquila" refere-se a cadeias de carbono lineares e
ramificadas possuindo 1 a 8 átomos de carbono ou qualquer número dentro
5 desta faixa. Por esse motivo, números designados de átomos de carbono
(por exemplo, C₁₋₈) se referirão independentemente ao número de átomos
de carbono na cadeia. Uma cadeia de C₁₋₈alquila pode ser ligada a uma mo-
lécula de núcleo e além disso substituída em qualquer átomo quando permi-
tido em valências disponíveis.

10 O termo "C₁₋₈alcóxi" refere-se a um grupo substituinte de -O-C₁₋₈-
alquila, em que C₁₋₈alquila é tal como definido supra. Uma cadeia de C₁₋₈-
alcóxi pode ser ligada a uma molécula de núcleo e além disso substituída
em qualquer átomo quando permitido em valências disponíveis.

O termo "C₃₋₁₄cicloalquila" refere-se a anéis de hidrocarboneto
15 monocíclico ou policíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 14
membros de anel de átomo de carbono que podem ser opcionalmente fun-
didos a um anel de benzeno. O termo "C₃₋₁₄cicloalquila" também inclui um
radical de sistema de anel de C₃₋₈cicloalquila, C₃₋₁₀cicloalquila, C₅₋₆-
cicloalquila, C₅₋₈cicloalquila, C₅₋₁₂cicloalquila, C₉₋₁₃cicloalquila ou C₃₋
20 ₁₂cicloalquila benzofundida e similares, incluindo, mas não limitado a, ciclo-
propila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila, 1H-indenila,
indanila, 9H-fluorenila, 1,2,3,4-tetraidro-naftalenila, adamantila e similares.
Cicloalquila pode ser ligada a uma molécula de núcleo e além disso substi-
tuída em qualquer átomo quando permitido em valências disponíveis.

25 O termo "heterociclila" refere-se a um anel monocíclico ou poli-
cíclico saturado ou parcialmente insaturado de 5 a 9 membros em que até 4
membros são nitrogênio, ou em que um ou dois membros são nitrogênio e
um outro membro é O ou S, ou em que um membro é O, S, S(O) ou S(O)₂ e
que pode ser opcionalmente fundido a um anel de benzeno.

30 Exemplos de grupos de heterociclila incluem, e não estão limita-
dos a, azetidinila, 2H-pirrol, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolidinila, 1,3-
dioxolanila, 2-imidazolinila (também referida como 4,5-diidro-1H-imidazolila),

imidazolidinila, 2-pirazolinila, pirazolidinila, tetrazolila, tetrazolidinila, piperidinila, 1,4-dioxanila, morfolinila, 1,4-ditianila, tiomorfolinila, piperazinila, aze-
panila, hexaidro-1,4-diazepinila, hexaidro-1,4-oxazepanila, tetraidro-furanila,
tetraidro-tienila, tetraidro-piranila, tetraidro-piridazinila, 8-aza-
5 biciclo[3.2.1]oct-2-enila, 8-aza-biciclo[3.2.1]octila, 1,2,3,6-tetraidro-piridinila e
similares.

O termo "heterociclila" também inclui um radical de sistema de
anel de heterociclila benzofundida e similares, tal como indolinila (também
referida como 2,3-diidro-indolila), benzo[1,3]dioxolila, 2,3-diidro-1,4-
10 benzodioxinila, 2,3-diidro-benzofuranila, 1,2-diidro-ftalazinila e similares. Um
radical de heterociclila pode ser ligado a uma molécula de núcleo e além
disso substituído em qualquer átomo quando permitido em valências dispo-
níveis.

O termo "heterociclila benzofundida" quer dizer um radical de
15 sistema de anel de heterociclila possuindo um anel de benzeno fundido no
sistema de anel em carbonos adjacentes. Um radical de heterociclila benzo-
fundida pode ser ligado a uma molécula de núcleo e além disso substituído
em qualquer átomo quando permitido em valências disponíveis.

O termo "arila" refere-se a um anel monocíclico aromático insa-
20 turado de 6 membros de carbono ou a um anel policíclico aromático insatu-
rado de 10 a 14 membros de carbono. Exemplos de tais anéis de arila inclu-
em, e não estão limitados a, fenila, naftalenila ou antracenila.

O termo "heteroarila" refere-se a um anel aromático de 5 ou 6
membros em que o anel consiste em átomos de carbono e possui pelo me-
25 nos um membro de heteroátomo. Heteroátomos adequados incluem nitro-
gênio, oxigênio ou enxofre. No caso de anéis de 5 membros, o anel de hete-
roarila contém um membro de nitrogênio, oxigênio ou enxofre e, além disso,
pode conter até três nitrogênios adicionais. No caso de anéis de 6 membros,
o anel de heteroarila pode conter de um a três átomos de nitrogênio. Para o
30 caso em que o anel de 6 membros possui três nitrogênios, no máximo dois
átomos de nitrogênio são adjacentes. Opcionalmente, o anel de heteroarila
está fundido a um anel de benzeno (heteroarila benzo fundida), um anel de

heteroarila de 5 ou 6 membros (contendo um do, S ou N e, opcionalmente, um nitrogênio adicional), um anel de cicloalquila de 5 a 7 membros ou um anel de heterociclo de 5 a 7 membros (tal como definido supra mas ausente a opção de um anel fundido adicional).

5 Exemplos de grupos de heteroarila incluem, e não estão limitados a, furila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tiadiazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila e similares.

10 O termo "heteroarila" também inclui um radical de sistema de anel de heteroarila benzofundida e similares, tal como indolizinila, indolila, azaindolila, isoindolila, benzofuranila, benzotienila, indazolila, azaindazolila, benzoimidazolila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzoisoxazolila, benzotiadiazolila, benzotriazolila, purinila, 4H-quinolizinila, quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, 1,8-naftiridinila, pteridinila e
15 similares. Um radical de heteroarila pode ser ligado a uma molécula de núcleo e além disso substituído em qualquer átomo quando permitido em valências disponíveis.

20 O termo "heteroarila benzofundida " quer dizer um radical de sistema de anel de heteroarila possuindo um anel de benzeno fundido no sistema de anel em carbonos adjacentes. Um radical de heteroarila benzofundida pode ser ligado a uma molécula de núcleo e além disso substituído em qualquer átomo quando permitido em valências disponíveis.

25 O termo "aril-C₁₋₈alquil" quer dizer um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-arila (por exemplo, benzila, fenetila). Similarmente, o termo "aril-C₁₋₈alcóxi" quer dizer um radical da fórmula: -C₁₋₈alcóxi-arila (por exemplo, benzilóxi).

 O termo "C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquila" quer dizer um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-C₃₋₁₄cicloalquila.

30 O termo "heterocicilil-C₁₋₈alquila" quer dizer um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-heterocicilila.

 O termo "heteroaril-C₁₋₈alquila" quer dizer um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-heteroarila.

O termo "C₁₋₈alquil-carbonila" quer dizer um radical da fórmula: -C(O)-C₁₋₈alquila.

O termo "C₁₋₈alcóxi-carbonila" quer dizer um radical da fórmula: -C(O)-C₁₋₈alcóxi.

5 O termo "aril-carbonila" quer dizer um radical da fórmula: -C(O)-arila.

O termo "aril-C₁₋₈alquil-carbonila" quer dizer um radical da fórmula: -C(O)-C₁₋₈alquil-arila.

10 O termo "aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila" quer dizer um radical da fórmula: -C(O)-C₁₋₈alcóxi-arila.

O termo "aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila" quer dizer um radical da fórmula: -C(O)-N(R₅)-C₁₋₈alquil-arila.

O termo "aril-C₁₋₈alquil-sulfonila" quer dizer um radical da fórmula: -SO₂-C₁₋₈alquil-arila.

15 O termo "C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila" quer dizer um radical da fórmula: -C(O)-N(R₅)-C₁₋₈alquila.

O termo "aril-N(R₅)-carbonila" quer dizer um radical da fórmula: -C(O)-N(R₅)-arila.

20 O termo "halogênio" ou "halo" quer dizer o grupo cloro, bromo, fluoro ou iodo.

O termo "halo-C₁₋₈alquila" quer dizer um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-(halo)_n, em que um ou mais átomos de halogênio pode ser substituído em C₁₋₈alquila quando permitido em valências disponíveis (em que n representa esta quantidade de valências disponíveis com base no número de átomos de carbono na cadeia), e inclui monofluorometila, difluorometila, trifluorometila, trifluoroetila e similares.

25 Pretende-se que a definição de qualquer substituinte ou variável em uma localização particular em uma molécula seja independente de suas definições em outra parte nesta molécula. Pretende-se que substituintes e
30 padrões de substituição nos compostos desta invenção possam ser selecionados por aquele de ordinária versatilidade na técnica para fornecer compostos que são quimicamente estáveis e que podem ser facilmente sinteti-

zados por técnicas conhecidas na arte assim como aqueles métodos apresentados aqui.

O termo "substituído" quer dizer a substituição independente de um ou mais átomos de hidrogênio dentro de um radical com esta quantidade de substituintes permitidos em valências disponíveis.

O termo "dependentemente selecionado" quer dizer que as variáveis de estrutura são especificadas em uma combinação indicada.

Em geral, regras de nomenclatura da IUPAC são usadas aqui.

Formas de Composto

O termo "forma" quer dizer, em referência a compostos da presente invenção, de modo que possa existir como, sem limitação, uma forma de sal, de estereoisômero, de tautômero, cristalina, polimorfa, amorfa, de solvato, de hidrato, de éster, de pró-droga ou de metabólito. A presente invenção abrange todas as tais formas de composto e misturas destes.

O termo "forma isolada" quer dizer, em referência a compostos da presente invenção, de modo que possa existir em um estado essencialmente puro tal como, sem limitação, um enantiômero, uma mistura racêmica, um isômero geométrico (tal como um estereoisômero *cis* ou *trans*), uma mistura de isômeros geométricos, e similares. A presente invenção abrange todas as tais formas de composto e misturas destes.

Os compostos da invenção podem estar presente na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis. Para uso em medicamentos, os "sais farmaceuticamente aceitáveis" dos compostos desta invenção referem-se a formas de sal acídicas/aniônicas ou básicas/catiônicas não tóxicas.

Formas de sal adequadas incluem sais de adição de ácido que podem, por exemplo, ser formadas através de mistura de uma solução do composto de acordo com a invenção com uma solução de um ácido tal como ácido acético, ácido adípico, ácido benzóico, ácido carbônico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido hidrolórico, ácido maléico, ácido malônico, ácido fosfórico, ácido sacarínico, ácido sucínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético e similares.

Além disso, quando os compostos da presente invenção portam

uma porção acídica, sais adequados destes podem incluir sais de metal de álcali, por exemplo, sais de sódio ou potássio; sais de metal alcalino terroso, por exemplo, sais de cálcio ou magnésio; e sais formados com ligandos orgânicos adequados, por exemplo, sais de amônio quaternário.

- 5 Desta forma, sais representantes incluem os seguintes: acetato, adipato, amônio, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartarato, borato, brometo, cálcio, cansilato (ou canfossulfonato), carbonato, cloreto, clavulanato, citrato, diidrocloreto, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliconato, gluceptato, glutamato, gliconato, glicolilarsanilato, hexil-
10 resorcinato, hidrabamina, hidrobrometo, hidrocloreto, hidroxinaftoato, iodeto, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilbrometo, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglicamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, sacarinato, salicilato, estearato, sulfato,
15 subacetato, succinato, tanato, tartarato, teoclato, tosilato, tricloroacetato, trietiodeto, trifluoroacetato, valerato e similares.

- Ácidos e bases representantes que podem ser usados na preparação de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os seguintes: ácidos incluindo ácido acético, ácido 2,2-dicloroático, aminoácidos acilados, ácido
20 adípico, ácido algínicos, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benzenossulfônico, ácido benzóico, ácido 4-acetamidobenzóico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfônico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfônico, ácido cáprico, ácido capróico, ácido caprílico, ácido cinâmico, ácido cítrico, ácido ciclâmico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido etanossulfônico,
25 ácido 2-hidróxi-etanossulfônico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glicoeptônico, ácido D-glicônico, ácido D-glicurônico, ácido L-glutâmico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido hidrobrômico, ácido hidroclórico, ácido (+)-L-lático, ácido ($\pm$)-DL-lático, ácido lactobiônico, ácido maléico, ácido (-)-L-málico, ácido malônico,
30 ácido ($\pm$)-DL-mandélico, ácido metanossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, ácido 1-hidróxi-2-naftóico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oléico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido pal-

mítico, ácido pamóico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutâmico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido sucínico, ácido sulfúrico, ácido tânico, ácido(+)-L-tartárico, ácido tiociânico, ácido p-toluenossulfônico e ácido undecilênico; e bases incluindo amônia, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de cálcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilenodiamina, N-metil-glicamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnésio, 4-(2-hidroxietyl)-morfolina, piperazina, hidróxido de potássio, 1-(2-hidroxietyl)-pirrolidina, amina secundária, hidróxido de sódio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinco.

A presente invenção inclui dentro de seu escopo pró-fármacos dos compostos desta invenção. Em geral, tais pró-fármacos serão derivados funcionais dos compostos que são facilmente convertíveis *in vivo* no composto requerido. Desta forma, nos métodos de tratamento da presente invenção, o termo "administração" abrangerá o tratamento do vários distúrbios descritos com o composto especificamente descrito ou com um composto que pode não ser especificamente descrito, mas que converte-se ao composto especificado *in vivo* depois de administração ao paciente. Procedimentos convencionais para a seleção e preparação de derivados de pró-droga adequados são descritos, por exemplo, em "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Onde os compostos de acordo com esta invenção possuem pelo menos um centro quiral, eles podem desse modo existir como enantiômeros. Onde os compostos possuem dois ou mais centros quirais, eles podem adicionalmente existir como diastereômeros. Deve ser entendido que todos os tais isômeros e misturas destes são abrangidos dentro do escopo da presente invenção. Além disso, compostos da presente invenção podem possuir uma ou mais formas polimorfas ou amorfas cristalinas e, como tais, pretendem ser incluídos no escopo da invenção. Além disso, alguns dos compostos podem formar solvatos com água (isto é, hidratos) ou solventes orgânicos comuns (por exemplo, ésteres orgânicos tais como etanolato e similares) e, como tais, também pretendem ser abrangidos dentro do escopo

desta invenção.

Onde os processos para a preparação dos compostos de acordo com a invenção dão origem a mistura de estereoisômeros, estes isômeros podem ser separados usando vários métodos cromatográficos bem conhecidos tais como cromatografia preparativa. Os compostos podem ser preparados em forma racêmica, ou enantiômeros individuais podem ser preparados ou por síntese enantioespecífica ou por resolução. Os compostos podem, por exemplo, ser resolvidos em seus enantiômeros de componente através de técnicas padrões, tais como a formação de pares diastereoméricos por formação de sal com um ácido opticamente ativo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico e/ou ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico seguida por cristalização fracionária e regeneração da base livre. Os compostos podem também ser resolvidos através de formação de ésteres ou amidas diastereoméricos, seguida por separação cromatográfica e remoção do auxiliar quiral. Alternativamente, os compostos podem ser resolvidos usando uma coluna de HPLC quiral.

Durante quaisquer dos processos para preparação dos compostos da presente invenção, pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos sensíveis ou reativos em quaisquer das moléculas envolvidas. Isto pode ser alcançado por meio de grupos de proteção convencionais, tais como aqueles descritos em Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; and T.W. Verdee & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Os grupos de proteção podem ser removidos em um estágio subsequente conveniente usando métodos conhecidos da técnica.

Mesmo que os compostos da presente invenção (incluindo seus sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos farmaceuticamente aceitáveis) possam ser administrados sozinhos, eles geralmente serão administrados em mistura com um portador, excipiente ou diluente farmacêutico selecionado em relação à rotina pretendida de administração e prática farmacêutica ou veterinária padrão. Desta forma, a presente invenção é direcionada a composições farmacêuticas e veterinárias compreendendo compostos de

Fórmula (I) e um ou mais portadores, excipientes ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis.

A título de exemplo, nas composições farmacêuticas e veterinárias da presente invenção, os compostos da presente invenção podem ser
5 misturados com quaisquer agente(s) aglutinante(s), lubrificante(s), de suspensão, agente(s) de revestimento, e/ou agente(s) de solubilizante adequados.

Comprimidos ou cápsulas dos compostos podem ser administrados separadamente ou dois ou mais de uma vez, quando apropriado. É
10 também possível administrar os compostos em formulações de liberação prolongada.

Alternativamente, os compostos da Fórmula (I) geral podem ser administrados através de inalação ou na forma de um supositório ou pessário, ou eles podem ser aplicados topicamente na forma de uma loção, solu-
15 ção, creme, ungüento ou pó de polvilhamento. Um meio alternativo de administração transdérmica é por uso de um emplastro de pele. Por exemplo, eles podem ser incorporados em um creme consistindo em uma emulsão aquosa de polietileno glicóis ou parafina líquida. Eles podem também ser incorporados, em uma concentração de entre 1 e 10% em peso, em um un-
20 güento consistindo em uma base de cera branca ou parafina macia branca junto com tais estabilizantes e preservativos tal como pode ser requerido.

Para algumas aplicações, de preferência as composições são administradas oralmente na forma de comprimidos contendo excipientes tais como amido ou lactose, ou em cápsulas ou óvulos ou sozinhos ou em mistu-
25 ra com excipientes, ou na forma de elixires, soluções ou suspensões contendo agentes aromatizantes ou corantes.

As composições (assim como os compostos sozinhos) podem também ser injetadas parenteralmente, por exemplo, intracavernosamente, intravenosamente, intramuscularmente ou subcutaneamente. Neste caso, as
30 composições compreenderão um portador ou diluente adequado.

Para administração parenteral, as composições são melhor usadas na forma de uma solução aquosa estéril que pode conter outras subs-

tâncias, por exemplo, sais ou monossacarídeos o bastante para produzir a solução isotônica com sangue.

Para administração bucal ou sub-lingual, as composições podem ser administradas na forma de comprimidos ou lozangos que podem
5 ser formulados de uma maneira convencional.

A título de exemplo adicional, composições farmacêuticas e veterinárias contendo um ou mais dos compostos da invenção descritos aqui como o ingrediente ativo podem ser preparadas através de mistura intimamente do composto ou compostos com um portador farmacêutico de acordo
10 com técnicas de composição farmacêuticas convencionais. O portador pode tomar uma ampla variedade de formas dependendo da rotina desejada de administração (por exemplo, oral, parenteral). Desta forma para preparações orais líquidas tais como suspensões, elixires e soluções, portadores e aditivos adequados incluem água, glicóis, óleos, álcoois, agentes aromatizantes,
15 preservativos, estabilizantes, agentes corantes e similares; para preparações orais sólidas, tais como pós, cápsulas e comprimidos, portadores e aditivos adequados incluem amidos, açúcares, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e similares. Preparações orais sólidas podem também ser revestidas com substâncias tais
20 como açúcares ou serem de revestimento entérico a fim de modular o principal sítio de absorção. Para administração parenteral, o portador usualmente consiste de água estéril e outros ingredientes podem ser adicionados para aumentar solubilidade ou preservação. Suspensões ou soluções injetáveis podem também ser preparadas utilizando portadores aquosos junto
25 com aditivos apropriados.

Vantajosamente, compostos da presente invenção podem ser administrados em uma dose diária única, ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes diárias. Além disso, compostos para a presente invenção podem ser administrados em
30 forma intranasal por meio de uso tópico de veículos intranasais adequados, ou por meio de emplastos de pele transdérmicos bem conhecidos àqueles versados nesta técnica. Para ser administrados na forma de um sistema de

liberação transdérmico, a administração de dosagem, certamente, será contínua em vez de intermitente ao longo do regime de dosagem.

É também aparente àquele versado na técnica que a dose terapêuticamente eficaz para compostos ativos da invenção ou uma composição farmacêutica destes variará de acordo com o efeito desejado. Por esse motivo, dosagens ideais para serem administradas podem ser facilmente determinadas e variarão com o composto particular usado, o modo de administração, a intensidade da preparação, e o avanço da condição de doença. Além disso, fatores associados com o paciente particular sendo tratado, incluindo idade do paciente, peso, dieta e tempo de administração, resultarão na necessidade de ajustar a dose a um nível terapêutico apropriado. As dosagens acima são desta forma exemplares do caso médio. Nesse sentido podem, certamente, ser exemplos de indivíduos onde faixas de dosagem superiores ou inferiores são merecidas, e tais estão dentro do escopo desta invenção.

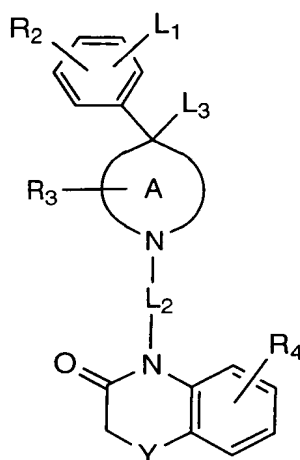
Compostos desta invenção podem ser administrados em quaisquer das composições e regimes de dosagem antecedentes ou por meio daquelas composições e regimes de dosagem estabelecidos na técnica sempre que uso dos compostos da invenção como analgésicos seja requerido para um paciente em necessidade destes.

A invenção também fornece um pacote ou *kit* farmacêutico ou veterinário compreendendo um ou mais recipientes carregado com um ou mais dos ingredientes das composições farmacêuticas e veterinárias da invenção. Opcionalmente associado com tal(is) recipiente(s) pode estar um aviso na forma prescrita por uma agência governamental regulando a manufatura, uso ou venda de produtos farmacêuticos ou biológicos, cujo aviso reflete aprovação pela agência de manufatura, uso ou venda para administração humana.

A presente invenção é também direcionada a um método para tratamento ou melhora de um distúrbio mediado por Urotensina II.

Um exemplo do método da presente invenção é um método para tratamento ou melhora de uma doença ou condição em um mamífero cuja

doença ou condição é afetada por antagonismo de um receptor de Uroten-
sina II, cujo método compreende administração ao mamífero em necessida-
de de tal tratamento ou prevenção de uma quantidade eficaz de um com-
posto de Fórmula (I):



5 e formas deste, em que

Anel A é selecionado do grupo consistindo em piperidinila, 8-
aza-biciclo[3.2.1]oct-2-enila, 8-aza-biciclo[3.2.1]octila e 1,2,3,6-tetraidro-
piridinila;

Y é selecionado do grupo consistindo em CH₂, O e S;

10 L₁ está ausente ou é selecionado do grupo consistindo em -
C(O)O-R₁, -C(O)N(R₅)-R₁ e -NHC(O)-R₁;

L₂ é C₁₋₈alquila;

L₃ está ausente ou é -C(O)N(R₅)-R₇;

15 R₁ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi,
arila, aril-C₁₋₈alquila, C₃₋₁₄cicloalquila, C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquila, heterociclila,
heterocicilil-C₁₋₈alquila, heteroarila e heteroaril-C₁₋₈alquila,

em que C₁₋₈alquila é opcionalmente substituída com um, dois ou
três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi,
halogênio, hidróxi e -NHR₆,

20 em que C₁₋₈alcóxi é opcionalmente substituído com um, dois ou
três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi,
halogênio, hidróxi e -NHR₆,

em que cada exemplo de arila é opcionalmente substituído com

um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, halogênio e halo-C₁₋₈alquila, e

em que cada exemplo de heterociclila é opcionalmente substituído com oxo, C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-N(R₅)-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila ou aril-C₁₋₈alquil-sulfonila;

R₂ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi e halogênio;

R₃ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁₋₄alquila;

R₄ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, hidróxi e halogênio;

R₅ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁₋₄alquila;

R₆ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-N(R₅)-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila e aril-C₁₋₈alquil-sulfonila; e,

R₇ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, arila, aril-C₁₋₈alquila, C₃₋₁₄cicloalquila, C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquila, heterociclila, heterocicilil-C₁₋₈alquila, heteroarila e heteroaril-C₁₋₈alquila.

Outro exemplo do método da presente invenção é um método para tratamento ou melhora de um distúrbio mediado por Urotensina II em um paciente em necessidade deste compreendendo administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma deste.

Em particular, um distúrbio mediado por Urotensina II inclui, e não está limitado a, doença vascular crônica, hipertensão vascular, insuficiência cardíaca, aterosclerose, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, colite ulcerativa, colite inflamatória (causada por bactérias, isquemia, radiação, fármacos ou substâncias químicas), disfunção renal, insuficiência renal, insuficiência renal causada por toxicidade induzida por fármaco, nefro-

toxicidade e diarreia causada por agentes anti-neoplásicos, nefrotoxicidade causada por agentes de radiocontraste e aminoglicosídeos, pós-infarto do miocárdio, hipertensão pulmonar, fibrose pulmonar, resistência à insulina e tolerância a glicose prejudicada, diabetes, complicações diabéticas, nefropatia diabética, dor, doença de Alzheimer, convulsões, depressão, enxaqueca, 5 psicose, ansiedade, déficit neuromuscular e acidente vascular cerebral.

A presente invenção também inclui o uso do composto de fórmula (I) ou uma forma destes para a manufatura de um medicamento para tratamento ou melhora de um distúrbio mediado por Urotensina II em um 10 paciente em necessidade destes.

Um exemplo da presente invenção inclui um método para tratamento ou melhora de um distúrbio mediado por Urotensina II, em que o distúrbio é insuficiência cardíaca.

O termo "medicamento" refere-se a um produto para uso em 15 tratamento ou melhora de um distúrbio mediado por Urotensina II.

O termo "paciente" tal como usado aqui, refere-se a um animal, de preferência um mamífero, mais preferivelmente um humano, que foi um paciente ou o objeto de tratamento, observação ou experimento.

O termo "quantidade eficaz" tal como usado aqui, quer dizer aquela 20 quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que produz a resposta biológica ou médica em um sistema de tecido, animal ou humano que está sendo visado por um pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico, que inclui alívio dos sintomas da doença ou distúrbio que está sendo tratado.

25 A quantidade eficaz do referido composto ou forma deste é de cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 300 mg/kg/dia.

Tal como usado aqui, o termo "composição" pretende abranger um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, assim como qualquer produto que resulte, diretamente ou 30 indiretamente, de combinações dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

Tal como usado aqui, o termo "neoplasma" refere-se a um cres-

cimento anormal de células ou tecido e pretende incluir crescimentos benignos, isto é, não cancerosos, e crescimentos malignos, isto é, cancerosos. O termo "neoplásico" tenciona-se de ou relacionado a neoplasma.

5 Tal como usado aqui, o termo "agente" pretende significar uma substância que produz um efeito desejado em um tecido, sistema, animal, mamífero (em particular humano), ou outro paciente. Desse modo, o termo "agente anti-neoplásico" pretende significar uma produção de substância de um efeito anti-neoplásico em um tecido, sistema, animal, mamífero (em particular humano), ou outro paciente. Pretende-se que um "agente" possa ser
10 um composto único ou uma combinação ou composição de dois ou mais compostos.

Alguns dos agentes anti-neoplásicos típicos incluem agentes de alquilação tais como melfalan, clorambucila, ciclofosfamida, mecloretamina, hexametilmelamina, bussulfano, carmustina, lomustina, e dacarbazina; anti-
15 timetabólitos tais como 5-fluorouracila, metotrexato, citarabina, mecaptopurina, e tioguanina; agentes anti-mitóticos tais como paclitaxel, docetaxel, vinblastina, vincristina; inibidores de topoisomerase I tais como irinotecano, camptotecina e derivados de camptotecina, por exemplo, topotecano; inibidores de topoisomerase II tais como doxorrubicina; e complexos de coordenação de platina tais como cisplatina e carboplatina.
20

Uma modalidade da presente invenção é um método para tratamento de um distúrbio mediado por U II incluindo, mas não limitado a, hipertensão vascular, insuficiência cardíaca, aterosclerose, insuficiência renal, insuficiência renal causada por toxicidade induzida por fármaco, nefrotoxicidade e diarreia causada por agentes anti-neoplásicos, nefrotoxicidade causada por agentes de radiocontraste e aminoglicosídeos, pós-infarto do miocárdio, hipertensão pulmonar, fibrose pulmonar, resistência à insulina e tolerância a glicose prejudicada, diabetes, complicações diabéticas, nefropatia diabética, depressão, psicose, ansiedade e acidente vascular cerebral.
25

30 O presente método de uso de antagonistas de receptor de Urotensina II para reduzir diarreia induzida por agente anti-neoplásico e nefrotoxicidade é aplicável em qualquer situação quando agentes anti-neoplásicos

(tais como cisplatina, cis-diaminadichloroplatina) estão sendo administrados para tratar cânceres ou tumores. No entanto, mais freqüentemente, antagonistas de U11 são usados quando tumores ou cânceres sendo tratados são aqueles de malignidades sólidas, notavelmente aqueles da bexiga, cérvix, pulmão, ovário, e testículo tais como tumor testicular, câncer de bexiga, tumor ureteropielonefrítico, câncer prostático, câncer ovariano, câncer de cabeça e pescoço, câncer do pulmão de célula não pequena, câncer esofágico, câncer cervical, neuroblastoma, câncer gástrico, câncer do pulmão de célula pequena, câncer do osso, linfomas de não Hodgkin, tumores de cérebro, endométrio, trato gastrointestinal superior, cabeça e pescoço e timo, neuroblastoma e sarcoma de osso e tecido macio.

Dados recentes demonstraram que antagonistas de receptor de Urotensina II podem ser úteis para melhora de função cardíaca e para remodelação cardíaca associada com insuficiência cardíaca crônica (CHF) (N. Bousette, F. Hu, E. H. Ohlstein, D. Dhanak, S. A. Douglas, A. Giaid, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* **2006**, em Press). Tratamento de longa duração de ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina com palosuran melhorou sobrevivência, aumentou insulina, e reduziu o aumento em glicemia, hemoglobina glicosilada, e lipídeos de soro. Além disso, palosuran aumentou fluxo sanguíneo renal e atrasou o desenvolvimento de proteinúria e lesão renal (M. Clozel, P. Hess, C. Qiu, S. S. Ding, M. Rey, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006, 316 (3), 1115-1121).

Uma quantidade terapeuticamente eficaz para uso dos presentes compostos ou uma composição farmacêutica destes compreende uma faixa de dose de cerca de 0,1 mg a cerca de 3000 mg, em particular de cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg ou, mais particularmente de cerca de 10 mg a cerca de 500 mg de ingrediente ativo em um regime de cerca de 1 a 4 vezes por dia para um humano médio (70 kg); ainda que, ela seja aparente àquele versado na técnica em que a quantidade terapeuticamente eficaz para compostos ativos da invenção variará como desejar as condições sendo tratadas.

Dosagens ideais dos compostos de Fórmula (I) a serem admi-

nistrados para o tratamento ou prevenção de distúrbios mediados por Uro-
tensina II podem ser facilmente determinadas por aqueles versados na téc-
nica, e variarão com o composto particular usado, o modo de administração,
a intensidade da preparação, e o avanço da condição de doença. Além dis-
so, fatores associados com o paciente particular sendo tratado, incluindo
idade de paciente, peso, dieta e tempo de administração, resultarão na ne-
cessidade de ajustar dosagens.

Para administração oral, uma composição farmacêutica é de
preferência fornecida na forma de comprimidos contendo 0,01, 10,0, 50,0,
100, 150, 200, 250, e 500 miligramas do ingrediente ativo para o ajuste sin-
tomático da dosagem ao paciente a ser tratado.

Um composto representante de Fórmula (I) ou uma forma deste
inclui um composto selecionado do grupo consistindo em:

<u>Nível 1</u>	<u>Cpt</u>	<u>Nome</u>
	1	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-fenetil-benzamida,
	2	N-benzil-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	3	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(3-fenil-propil)-benzamida,
	4	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(4-fenil-butil)-benzamida,
	5	N-benzil-N-metil-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	6	N-[2-(3-metóxi-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	7	N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	8	N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	9	N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	10	N-[2-(3,4-dimetóxi-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	11	N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

<u>Nível 1</u>	<u>Cpt</u>	<u>Nome</u>
	12	N-[2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	13	N-[2-(2,5-dimetóxi-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	14	N-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	15	N-[2-(2-metóxi-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	16	N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	17	N-[2-(3,5-dimetóxi-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	18	N-metil-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-fenetil-benzamida,
	19	N-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	20	N-(2-naftalen-2-il-etil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	21	N-[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	22	N-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	23	N-[2-(2,3-difluoro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	24	N-ciclopropilmetil-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	25	N-(1-metil-3-fenil-propil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	26	N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	27	N-indan-1-il-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	28	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-fenil-propil)-benzamida,
	29	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-propil-benzamida,

<u>Nível 1</u>	<u>Cpt</u>	<u>Nome</u>
	31	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida,
	32	N-cicloexilmetil-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	33	N-furan-2-ilmetil-N-metil-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	34	N-(2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-fenil)-3-fenil-propionamida,
	35	éster de <i>terc</i> -butila de ácido [4-(2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-butil]-carbâmico,
	36	N-(2-metóxi-etil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	37	N-(3-metóxi-propil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	38	N-(3-etóxi-propil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	39	N-(3-hidróxi-propil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	40	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida,
	41	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-piridin-2-ilmetil-benzamida,
	42	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-piridin-2-il-etil)-benzamida,
	43	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-piridin-3-ilmetil-benzamida,
	44	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-piridin-4-ilmetil-benzamida,
	45	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-piridin-4-il-etil)-benzamida,
	46	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-tiofen-2-ilmetil-benzamida,
	47	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-tiofen-2-il-etil)-benzamida,
	48	N-(3-imidazol-1-il-propil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

<u>Nível 1</u>	<u>Cpt</u>	<u>Nome</u>
	49	N-(2-acetilamino-etil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	50	éster de <i>terc</i> -butila de ácido 4-[(2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico,
	51	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-benzamida,
	52	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-piperidin-1-il-etil)-benzamida,
	53	4-(2-{4-[2-(3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carbonil)-fenil]-piperidin-1-il}-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
	54	N-[2-(3-naftalen-2-il-ureído)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	55	N-[2-(3-naftalen-1-il-ureído)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	56	5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzóico éster de metila de ácido,
	57	5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-fenetil-benzamida,
	58	éster de <i>terc</i> -butila de ácido 4-[(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico,
	59	5-cloro-N,N-dimetil-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	60	éster de <i>terc</i> -butila de ácido [4-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-butil]-carbâmico,
	61	5-cloro-N-(2-naftalen-2-il-etil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	62	5-cloro-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	63	éster de benzila de ácido 4-[(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico,

<u>Nível 1</u>	<u>Cpt</u>	<u>Nome</u>
	64	N-(1-benzoil-piperidin-4-ilmetil)-5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	65	5-cloro-N-[1-(3,3-dimetil-butilil)-piperidin-4-ilmetil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	66	éster de <i>terc</i> -butila de ácido 4-[2-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-etil]-piperazina-1-carboxílico,
	67	benzilamida de ácido 4-[(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico,
	68	éster de <i>terc</i> -butila de ácido 4-[2-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-etil]-piperidina-1-carboxílico,
	69	éster de benzila de ácido [4-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-butil]-carbâmico,
	70	éster de <i>terc</i> -butila de ácido [5-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-pentil]-carbâmico,
	71	5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-piperidin-1-il-etil)-benzamida,
	72	5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(1-fenilmetanossulfonil-piperidin-4-ilmetil)-benzamida,
	73	5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-piperazin-1-il-etil)-benzamida,
	74	éster de <i>terc</i> -butila de ácido [6-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-hexil]-carbâmico,
	75	éster de benzila de ácido [5-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-pentil]-carbâmico,
	76	5-cloro-N-[5-(3,3-dimetil-butililamino)-pentil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

<u>Nível 1</u>	<u>Cpt</u>	<u>Nome</u>
	77	N-[5-(3-benzil-ureído)-pentil]-5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	78	5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(5-fenilmetanossulfonilamino-pentil)-benzamida,
	79	éster de <i>terc</i> -butila de ácido {2-[2-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-etoxi]-etil}-carbâmico,
	80	5-cloro-N-[5-(3-isopropil-ureído)-pentil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	81	5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-[5-(3-fenil-ureído)-pentil]-benzamida,
	82	5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-[5-(3-fenetil-ureído)-pentil]-benzamida,
	83	éster de <i>terc</i> -butila de ácido [5-(5-cloro-2-{1-[2-(2-oxo-3,4-diidro-2H-quinolin-1-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-pentil]-carbâmico,
	84	5-cloro-2-{1-[1-metil-2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(1-fenilmetanossulfonil-piperidin-4-ilmetil)-benzamida,
	85	4-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperidin-1-il]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
	86	4-[2-(4-fenil-piperidin-1-il)-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
	87	4-{2-[4-(4-metóxi-fenil)-piperidin-1-il]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
	88	4-{2-[4-(3-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
	89	4-{2-[4-(2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
	90	4-[2-(4- <i>p</i> -tolil-piperidin-1-il)-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
	91	4-[2-(4- <i>o</i> -tolil-piperidin-1-il)-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,

<u>Nível 1</u>	<u>Cpt</u>	<u>Nome</u>
	92	4-{2-[4-(3-cloro-fenil)-piperidin-1-il]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
	93	éster de metila de ácido 2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il-etil)-piperidina-4-il-benzóico,
	94	éster de <i>terc</i> -butila de ácido 4-[2-(5-cloro-2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-benzoilamino)-etil]-piperazina-1-carboxílico,
	95	éster de <i>terc</i> -butila de ácido [5-(5-cloro-2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-benzoilamino)-pentil]-carbâmico,
	96	éster de <i>terc</i> -butila de ácido 4-[2-(2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzoilamino)-etil]-piperazina-1-carboxílico,
	97	éster de <i>terc</i> -butila de ácido [5-(2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzoilamino)-pentil]-carbâmico,
	98	éster de <i>terc</i> -butila de ácido [5-(2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzoilamino)-pentil]-carbâmico,
	99	éster de <i>terc</i> -butila de ácido 4-[2-(2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzoilamino)-etil]-piperazina-1-carboxílico,
	100	éster de <i>terc</i> -butila de ácido [5-(5-cloro-2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzoilamino)-pentil]-carbâmico,
	101	4-[2-(3-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
	102	éster de <i>terc</i> -butila de ácido [5-(5-cloro-2-{2,6-dimetil-1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-benzoilamino)pentil]-carbâmico,
	103	amida de dimetila de ácido 1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico,
	104	benzilamida de ácido 1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico,

<u>Nível 1</u>	<u>Cpt</u>	<u>Nome</u>
	105	fenetil-amida de ácido 1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico,
	106	metil-fenetil-amida de ácido 1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico,
	107	(3-fenil-propil)-amida de ácido 1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico ,
	108	(4-fenil-butil)-amida de ácido 1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico,
	109	fenetil-amida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidina-4-carboxílico,
	110	dimetilamida de ácido 1-[2-(6-cloro-3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-4-(4-cloro-fenil)-piperidina-4-carboxílico,
	111	dimetilamida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-1-[2-(6-metil-3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidina-4-carboxílico,
	112	dimetilamida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-1-[2-(6-fluoro-3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidina-4-carboxílico,
	113	dimetilamida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidina-4-carboxílico,
	114	dimetilamida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]tiazin-4-il)-etil]-piperidina-4-carboxílico,
	115	dimetilamida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-1-[2-(2-oxo-3,4-diidro-2H-quinolin-1-il)-etil]-piperidina-4-carboxílico, e
	116	4-[2-(4-fenil-piperidin-1-il)-propil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona.

Um composto de Fórmula (I) ou uma forma deste além disso inclui um composto selecionado do grupo consistindo em:

<u>Nível 2</u>	<u>Cpt</u>	<u>Nome</u>
	3	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil-piperidin-4-il]-N-(3-fenil-propil)-benzamida,
	20	N-(2-naftalen-2-il-etil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	26	N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	34	N-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	35	éster de <i>terc</i> -butila de ácido [4-(2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-butil]-carbâmico,
	50	éster de <i>terc</i> -butila de ácido 4-[(2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico,
	55	N-[2-(3-naftalen-1-il-ureído)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	57	5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-fenetil-benzamida,
	58	éster de <i>terc</i> -butila de ácido 4-[(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico,
	60	éster de <i>terc</i> -butila de ácido [4-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-butil]-carbâmico,
	61	5-cloro-N-(2-naftalen-2-il-etil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	62	5-cloro-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	63	éster de benzila de ácido 4-[(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico,
	64	N-(1-benzoil-piperidin-4-ilmetil)-5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

<u>Nível 2</u>	<u>Cpt</u>	<u>Nome</u>
	65	5-cloro-N-[1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-ilmetil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	66	éster de <i>terc</i> -butila de ácido 4-[2-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-etil]-piperazina-1-carboxílico,
	67	benzilamida de ácido 4-[(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico,
	68	éster de <i>terc</i> -butila de ácido 4-[2-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-etil]-piperidina-1-carboxílico,
	69	éster de benzila de ácido [4-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-butil]-carbâmico,
	70	éster de <i>terc</i> -butila de ácido [5-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-pentil]-carbâmico,
	71	5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-piperidin-1-il-etil)-benzamida,
	72	5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(1-fenilmetanossulfonil-piperidin-4-ilmetil)-benzamida,
	74	éster de <i>terc</i> -butila de ácido [6-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-hexil]-carbâmico,
	75	éster de benzila de ácido [5-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-pentil]-carbâmico,
	76	5-cloro-N-[5-(3,3-dimetil-butirilamino)-pentil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	77	N-[5-(3-benzil-ureído)-pentil]-5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
	78	5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(5-fenilmetanossulfonilamino-pentil)-benzamida,

<u>Nível 2</u>	<u>Cpt</u>	<u>Nome</u>
	79	éster de <i>terc</i> -butila de ácido {2-[2-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il)-benzoilamino)-etoxi]-etil}-carbâmico,
	80	5-cloro-N-[5-(3-isopropil-ureído)-pentil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il)-benzamida,
	81	5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-[5-(3-fenil-ureído)-pentil]-benzamida,
	82	5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-[5-(3-fenetil-ureído)-pentil]-benzamida,
	83	éster de <i>terc</i> -butila de ácido [5-(5-cloro-2-{1-[2-(2-oxo-3,4-diidro-2H-quinolin-1-il)-etil]-piperidin-4-il)-benzoilamino)-pentil]-carbâmico,
	84	5-cloro-2-{1-[1-metil-2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(1-fenilmetanossulfonil-piperidin-4-ilmetil)-benzamida,
	94	éster de <i>terc</i> -butila de ácido 4-[2-(5-cloro-2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-benzoilamino)-etil]-piperazina-1-carboxílico, e
	95	éster de <i>terc</i> -butila de ácido [5-(5-cloro-2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-benzoilamino)-pentil]-carbâmico.

MÉTODOS SINTÉTICOS

Compostos representantes da presente invenção podem ser sintetizados de acordo com os Esquemas sintéticos gerais descritos abaixo e são ilustrados mais particularmente nos exemplos sintéticos específicos que seguem. Os Esquemas gerais e exemplos específicos são oferecidos a título de ilustração; a invenção não deve ser interpretada como sendo limitada pelas reações químicas e condições expressadas. Os métodos para preparo dos vários materiais de partida usados nos Esquemas e exemplos estão bem dentro da versatilidade de pessoas versadas na técnica. Nenhum tentativa foi feita para otimizar os rendimentos obtidos em quaisquer das

reações de exemplo. Aquele versado na técnica saberia como aumentar tais rendimentos por meio de variações de rotina em tempos de reação, temperaturas, solventes e/ou reagentes.

5 Geral: espectros de NMR de ^1H e ^{13}C foram medidos em um espectrômetro Bruker AC-300 (300 MHz) usando tetrametilsilano e o solvente deuterado respectivamente como padrões internos. Análises elementais foram obtidas através de Tecnologias Quantitativas Inc. (Whitehouse, New Jersey) e os resultados estavam dentro de 0,4% dos valores calculados a não ser que de outra forma mencionado. Pontos de fusão foram determina-

10 dos em tubos capilares abertos com um aparato Mel-Temp II (Laboratory Devices Inc.) e estavam não corrigidos. Espectros de massa por eletrovaporização (MS-ES) foram registrados em um espectrômetro Hewlett Packard 59987A. Espectros de massa de alta resolução (HRMS) foram obtidos em um espectrômetro Micromass Autospec. E através de técnica de bombar-

15 deio de átomo rápido (FAB).

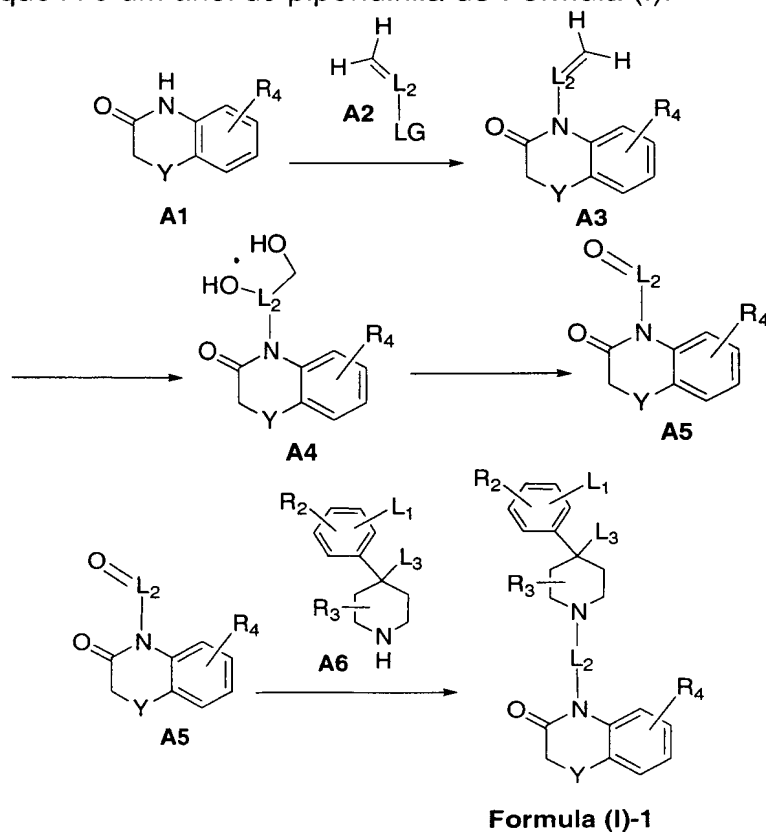
Os termos usados na descrição da invenção são comumente usados e conhecidos àqueles versados na técnica. Abreviações usadas na especificação presente, particularmente os Esquemas e Exemplos, são como segue:

20	BAP	complexo de borano-piridina
	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonila
	BSA	albumina de soro bovino
	DCM	diclorometano
	DMF	N,N-dimetilformamida
25	DMSO	dimetilsulfóxido
	DIPEA	diisopropiletilamina
	Et ₂ O	éter de dietila
	EtOAc	acetato de etila
	EtOH	etanol
30	h(s)	hora(s)
	HBTU	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio

	HOBt	hidrato de hidroxibenzotriazol
	HPLC	Cromatografia Líquida de Alto Desempenho
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina-etanossulfônico
	MeOH	metanol
5	min	minutos
	MTBE	éter de <i>t</i> -butila de metila
	PdCl ₂ dppf-CH ₂ Cl ₂	complexo de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio(II)
	psi	libras por polegada quadrada
10	rt	temperatura ambiente
	SDS	sódio dodecassulfato
	TEA ou Et ₃ N	triethylamina
	THF	tetraidrofurano
	TFA	ácido trifluoroacético

15 Esquema A

Esquema A descreve a síntese de compostos da presente invenção em que A é um anel de piperidinila de Fórmula (I).



Um heterociclo comercialmente disponível de Composto **A1** pode ser reagido com uma base forte tal como hidreto de sódio e um Composto **A2** comercialmente disponível ou eletrófilo facilmente acessível em que um grupo de partida apropriado (LG) é removido. Exemplos de grupos de partida apropriados incluem fluoreto, brometo, iodeto, triflato, mesilato, e similares.

O grupo de partida de Composto **A2** pode ser removido para produzir um Composto **A3**. A olefina terminal em Composto **A3** pode ser convertida a uma carbonila de Composto **A5** diretamente ou por meio do Composto **A4** intermediário.

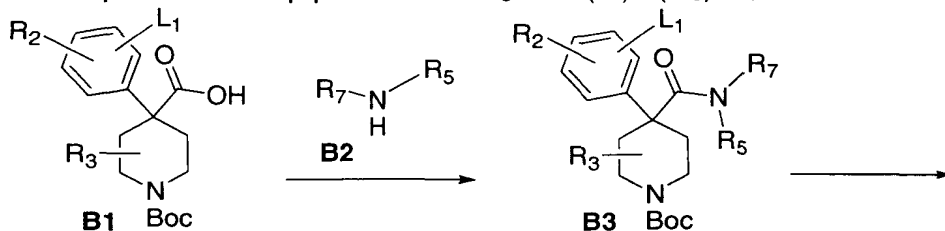
Por exemplo, oxidação de Composto **A3** com osmato de potássio (VI) pode liberar Composto **A4** de diol, que pode ser decomposto a Composto **A5** com metaperiodato de sódio.

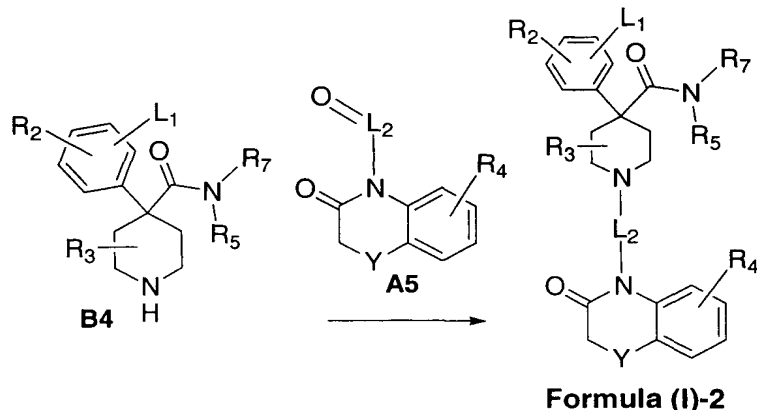
Alternativamente, ozônio converterá Composto **A3** a Composto **A5** diretamente depois de uma preparação redutiva com um redutor tal como dimetilsulfeto ou trifenilfosfina. A carbonila de Composto **A5** pode ser acoplada a Composto **A6** sob condições de aminação redutiva para fornecer compostos de Fórmula (I)-1, representantes de um composto de Fórmula (I).

Condições de aminação redutiva incluiriam uma redução de agente tal como borano-piridina, cianoboroidreto de sódio, triacetoxiboroidreto de sódio, e similares. Uso de ácidos de Brönsted ou Lewis e um agente desidratante pode também ser benéfico.

Esquema B

Esquema B descreve a síntese de compostos da presente invenção em que Anel A é piperidinila e L_3 é $-C(O)N(R_5)-R_7$.





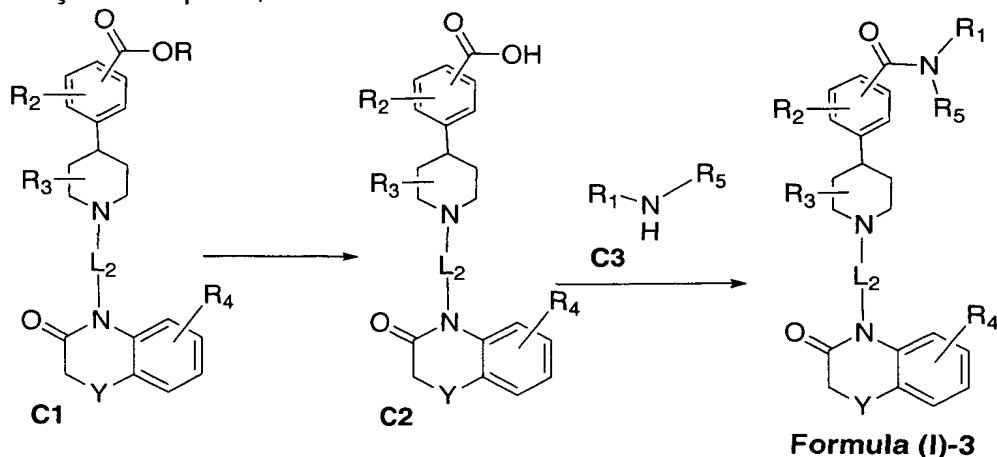
Um Composto **B1** de ácido carboxílico comercialmente disponível ou facilmente preparado pode ser convertido a um Composto **B3** de carboxamida correspondente através de acoplamento a um Composto **B2** de amina através de métodos de acoplamento de amida padrões.

5 Por exemplo, as condições de acoplamento de N-metilmorfolina, HOBt e HBTU podem ser utilizadas. O grupo de Boc de Composto **B3** pode ser removido com um ácido tal como cloreto de hidrogênio ou ácido trifluoroacético para fornecer a amina livre de Composto **B4**.

10 Acoplamento redutivo de Composto **B4** e Composto **A5** pelos métodos descritos em EEsquema geral A para acoplamento de **A6** e **A5** pode fornecer compostos de Fórmula (I)-2, representantes de um composto de Fórmula (I).

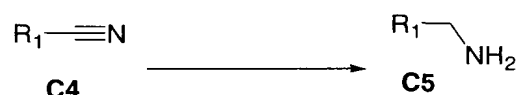
Esquema C

15 Esquema C descreve a síntese de certos compostos da presente invenção em que L_1 é um substituinte de carboxamida.



Um Composto **C1** de éster é preparado pelos métodos descritos

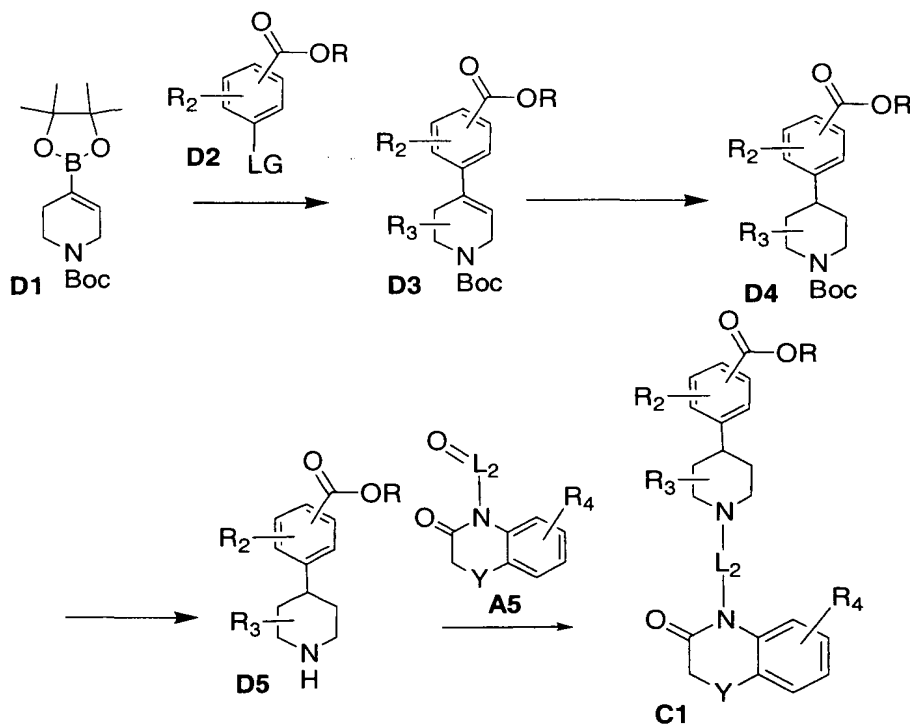
em Esquema geral A. Composto C1 pode ser hidrolisado ao Composto C2 de ácido carboxílico com uma base tal como hidróxido de lítio. Acoplamento de composto C2 ao Composto C3 de amina através de métodos descritos em Esquema geral B para o acoplamento de Composto B1 e Composto B2 fornece compostos de Fórmula (I)-3, representantes de um composto de Fórmula (I).



Um subgrupo de Composto C3 de amina são as aminas primárias de Composto C5. Composto C5 pode ser preparado através de redução do correspondente Composto C4 de nitrilo por um reagente tal como um complexo de borano-tetraidrofurano.

Esquema D

Esquema D descreve a síntese de compostos da presente invenção em que o grupo de fenilpiperidina não está comercialmente disponível.



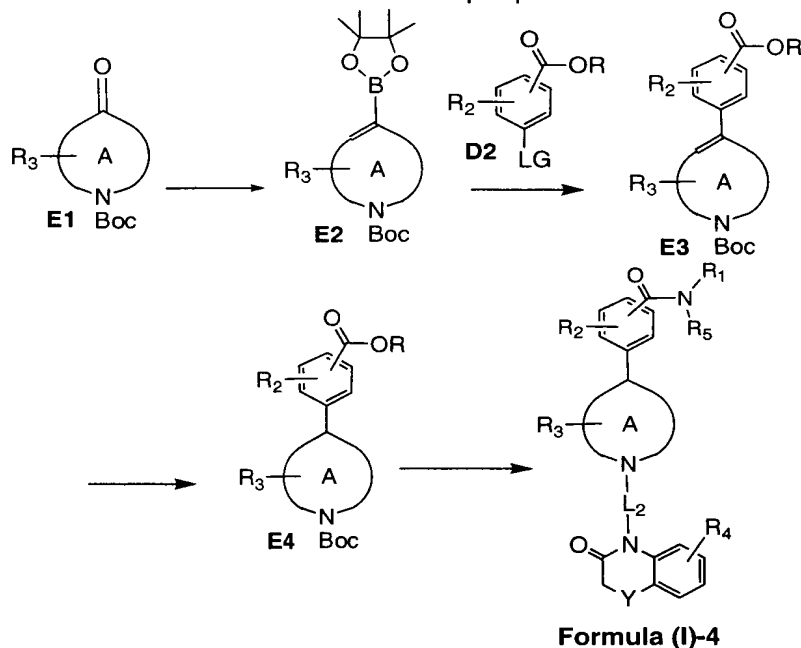
Composto D1 de boronato comercialmente disponível pode ser acoplado com um Composto D2, em que LG pode ser um grupo de partida tal como previamente definido ou, para a reação ilustrada neste Esquema,

quando LG é brometo ou triflato. O acoplamento de Suzuki Miyaura (P. R. Eastwood, *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 3705) é facilitado por um catalisador de paládio tal como PdCl₂dppf-CH₂Cl₂.

5 Redução da ligação dupla em Composto D3 pode ser realizada com hidrogênio e um catalisador tal como óxido de platina (IV). Desproteção do grupo de Boc em Composto D4 pode ser feita tal como descrito em Esquema geral B para Composto B3. Acoplamento redutivo de Composto D5 e Composto A5 é alcançado pelos métodos descritos em Esquema geral A para Composto A6 e Composto A5. Conversão de Composto C1 às estruturas de Fórmula (I)-3 é realizada pela seqüência descrita em Esquema geral C.

Esquema E

Esquema E descreve a síntese de compostos em que o boronato de vinila dentro de Anel A necessita ser preparado.



15 Um Composto **E1** protegido por Boc pode ser convertido ao Composto **E2** de boronato de vinila (tal como descrito em P. R. Eastwood, *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 3705; e S. Ghosh, W. A. Kinney, D. A. Gauthier, E. C. Lawson, T. Hudlicky, B. E. Maryanoff., *Can. J.Chem.* 2006, 84, 555-560).

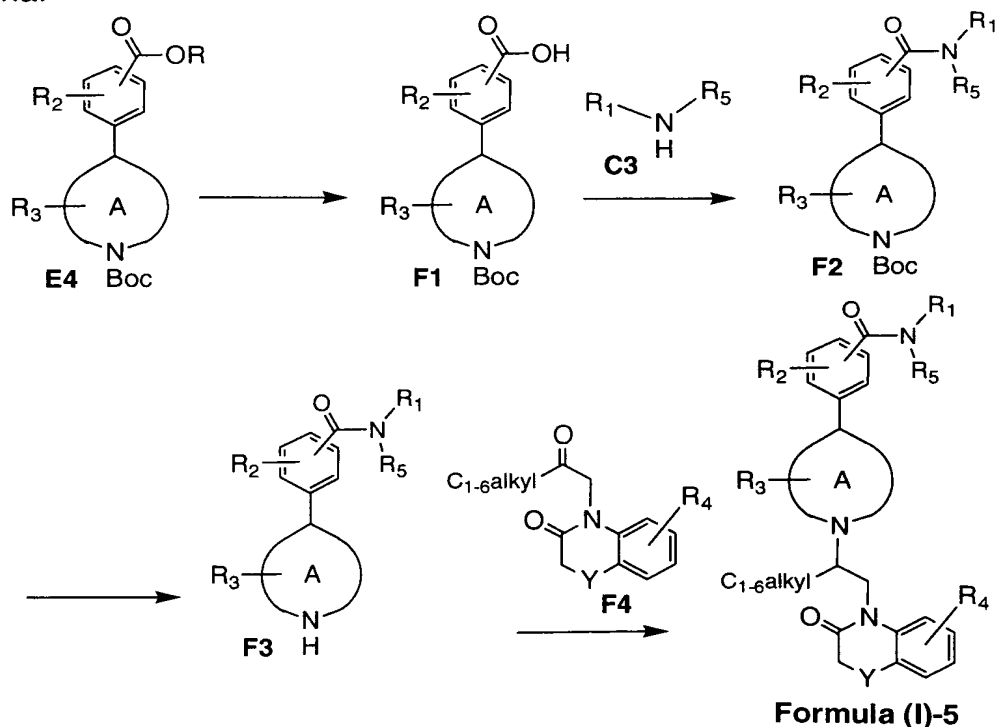
20 Conversão de Composto **E2** às estruturas de Fórmula (I)-4 é

realizada pelos métodos descritos em Esquema geral D para a conversão de composto **D1** a Fórmula (I)-3 de produto final. A ligação dupla de Anel A em Composto **E3** pode ser retida (por pulo da etapa de redução tal como descrito para conversão de Composto **D3** a Composto **D4** em Esquema D) e a seqüência continua analogamente a liberar produtos de Fórmula (I)-4 em que Anel A contém uma ligação dupla.

Alternativamente, Composto **E3** pode ser hidrogenado para produzir Composto **E4** usando o procedimento descrito em Esquema D e levado por meio das etapas restantes a liberar produtos de Fórmula (I)-4 em que Anel A é saturado, representante de um composto de Fórmula (I). A porção de ácido de Composto **E4** pode ser funcionalizada usando os procedimentos mostrados em Esquema C e Esquema F, assim como através de uso de técnicas padrões conhecidas àqueles versados na técnica.

Esquema F

O Esquema F descreve a preparação de certos compostos da presente invenção em que aminação redutiva é desempenhada em uma cetona.



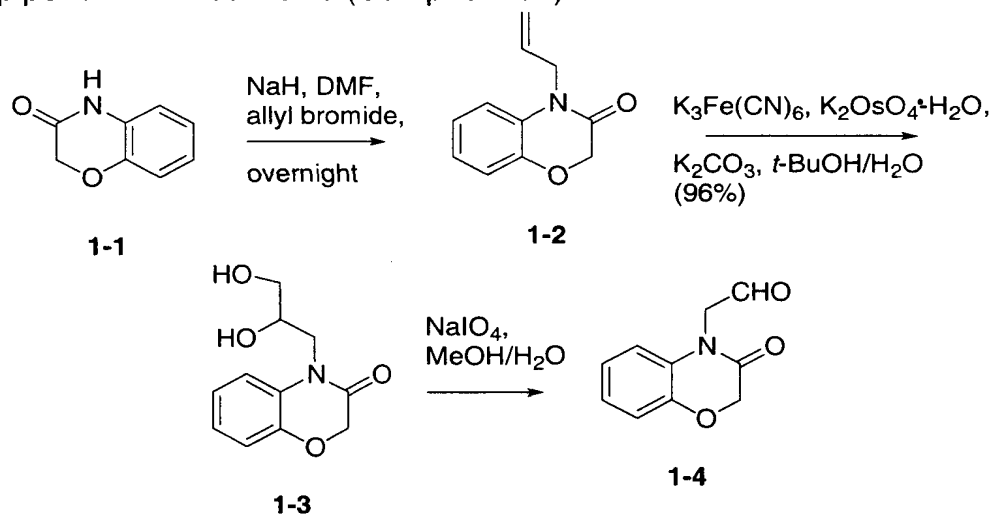
O Composto E4 de éster de ácido carboxílico protegido por Boc

pode ser convertido ao correspondente Composto F1 de ácido de carboxila pela ação de uma base tal como hidróxido de sódio. Acoplamento de Composto F1 a Composto C3 é realizado usando o procedimento para acoplamento de Composto B1 e Composto B2 em Esquema B. Composto F2 é em seguida desprotegido tal como descrito em Esquema B para produzir um Composto F3.

A aminação redutiva de cetona Composto **F4** com Composto **F3** é alcançada por uso de um ácido de Lewis puro tal como isopropóxido de titânio (IV) com aquecimento. A mistura de reação é em seguida tratada por uma fonte de hidreto tal como boroidreto de sódio em um solvente alcoólico para fornecer um composto de Fórmula (I)-5, representante de um composto de Fórmula (I).

Exemplo 1

4-[2-(4-fenil-piperidin-1-il)-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (Composto **86**)
éster de metila de ácido de 2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzol[1,4]oxain-4-il-etil]-piperidina-4-il-benzóico (Composto **93**)



Legenda: brometo de alila / durante a noite

Etapas 1. Síntese de 4-alil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (Composto 1-2).

O Composto **1-1** (5,06 g, 34 mmol) foi dissolvido em DMF (200 mL) e esfriado a 4°C em um banho de gelo. A esta solução foi adicionado hidreto de sódio a 95% (946 mg, 39 mmol) em três partes iguais mantendo a temperatura em 4 °C. Agitação foi continuada no banho de gelo durante 30

min antes de adição do brometo de alila (3,23 mL, 37 mmol) em gotas por meio de um funil de adição. A mistura de reação foi agitada (20 h), deixando a mistura chegar a temperatura ambiente. A mistura de reação foi em seguida despejada lentamente em solução de ácido hidrolórico a 1N gelada (100 mL) e diluída com EtOAc (150 mL). A camada orgânica foi lavada com solução de hidróxido de sódio a 1N (2 x 50 mL), água (2x 50 mL) e salmoura (1x 100 mL), em seguida secada sobre Na₂SO₄; e concentrada para produzir um óleo do tipo vítreo. O composto foi purificado em sílica gel (eluição com EtOAc a 25% em hexano) para produzir composto **1-2** (5,2 g, 28 mmol, 82%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,95 (s, 4H), 5,89 a 5,78 (m, 1H), 5,21 a 5,17 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,51 a 4,45 (m, 2H); MS (ES⁺) m/z 190,1 (M+1).

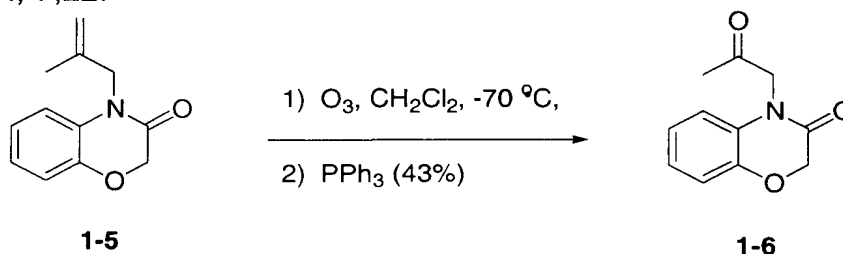
Etapla 2. Síntese de 4-(2,3-diidroxi-propil)-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona (Composto **1-3**).

Uma solução de carbonato de potássio (4,40 g, 32 mmol), K₃Fe(CN)₆ (10,5 g, 32 mmol), e K₂OsO₄·H₂O (195 mg, 0,53 mmol) em *t*-BuOH/H₂O (12 mL de 1/1) foi preparada em um frasco de fundo redondo de 200 mL. A mistura foi esfriada em um banho de gelo, em seguida uma solução de composto **1-2** (2,0 g, 11 mmol) em *t*-BuOH/H₂O (12 mL de 1/1) foi adicionada em 4 °C e a mistura de reação foi deixada agitar durante 24 h enquanto esquentando a temperatura ambiente. A mistura de reação foi despejada em EtOAc (100 mL) e lavada com solução de ácido hidrolórico a 2 N (5x 75 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, concentrada, e purificada em sílica gel (eluição com 90:9:1 diclorometano/metanol/hidróxido de amônio) para produzir composto **1-3** (2,2 g, 96%) como um óleo do tipo vítreo. H¹ NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,20 a 7,16 (m, 1H), 7,07 a 6,98 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 4,20 a 3,92 (m, 3H), 3,72 a 3,56 (m, 2H); MS (ES⁺) m/z 224,1 (M+1).

Etapla 3. Síntese de (3-oxo-2,3diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-acetaldeído (Composto **1-4**).

Composto **1-3** (1,69 g, 7,58 mmol) foi dissolvido em MeOH (126 mL) e H₂O (25 mL) em um frasco de fundo redondo de 300 mL em temperatura ambiente, e tratado com NaIO₄ (4,86 g, 23,0 mmol). Depois de 2 h, o

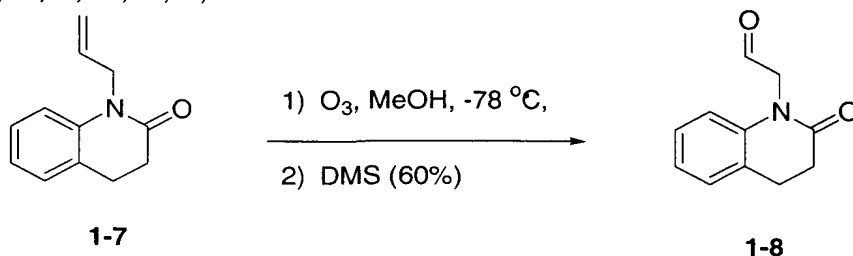
sólido foi filtrado, lavando com metanol. O filtrado foi concentrado a um sólido branco, absorvido em diclorometano (50 mL), lavado com água (3x) e salmoura, em seguida secado sobre sulfato de sódio, e concentrado para produzir Composto **1-4** como um sólido branco (1,23 g, 83%, ponto de fusão = 97,1 a 98,0 °C). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9,68 (s, 1H), 7,04 a 7,00 (m, 3H), 6,68 a 6,65 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,70 (s, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 195, 165,2, 145,3, 128,7, 124,7, 123,2, 117,6, 114,7, 67,6, 51,2; Análise Calculada para C₁₀H₉NO₃: C, 62,82; H, 4,74; N, 7,33. Encontrado: C, 62,85; H, 4,46; N, 7,22.



10 **Etapa 4. Síntese de 4-(2-oxo-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (Composto 1-6).**

Composto **1-5** foi preparado pelo mesmo método como Composto **1-2** com a exceção de que 3-cloro-2-metilpropeno foi utilizado em vez de brometo de alila. Ozônio foi borbulhado por meio de uma solução gelada (-70 °C) de Composto **1-5** (30,0 g, 147 mmol) e Sudan III (traço) em diclorometano (450 mL) durante 1,5 h. Trifenilfosfina (46,3 g, 177 mmol) foi adicionada em uma taxa em que a temperatura interna foi mantida em -70 °C. A solução resultante foi agitada em -70 °C durante 30 min, aquecida a temperatura ambiente, e agitada durante 1 h. Os materiais voláteis foram removidos através de evaporação para produzir um resíduo cru, que foi dissolvido em diclorometano e aplicado a uma coluna *flash* para purificação (1,36 kg de sílica gel de malha de 230 a 400, eluição gradiente com EtOAc em 0 a 30% em hexano). Evaporação das frações apropriadas produziram Composto **1-6** como um sólido branco (13,0 g, 43%, ponto de fusão 74 a 76 °C). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,04 a 6,95 (m, 3H), 6,64 a 6,59 (m, 1H), 4,69 (s, 4H), 2,26 (s, 3H); ¹³C NMR (75 Hz, CDCl₃) δ 201,8, 164,9, 145,2, 128,8, 124,4, 123,1, 117,4, 114,6, 67,6, 51,2, 27,1; MS (ES⁺) m/z 206,1 (M+1);

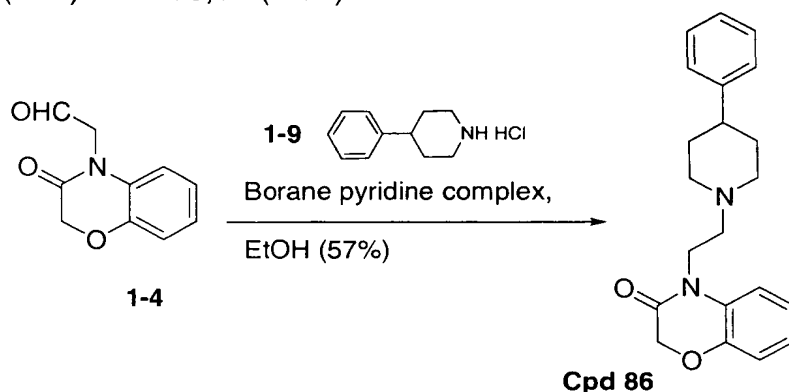
Análise Calculada para $C_{11}H_{11}NO_3$: C, 64,38; H, 5,40; N, 6,83. Encontrado: C, 64,23; H, 5,12; N, 6,75.



Etapa 5. Síntese de (2-oxo-3,4-diidro-2H-quinolin-1-il)-acetaldeído (Composto 1-8).

- 5 Composto **1-7** foi preparado pelo mesmo método como Composto **1-2** com a exceção de que diidroquinolinona foi utilizada em vez de Composto **1-1**. Ozônio ($0,56 \text{ kg/cm}^2$) foi borbulhado lentamente em uma solução gelada (-78°C) de Composto **1-7** (10 g, 54 mmol) em metanol (535 mL) durante 90 min, enquanto a solução mudou de amarelo para azul-verde.
- 10 Oxigênio foi borbulhado por meio da solução até que a solução se tornasse amarela, e em seguida dimetilsulfeto (5,3 mL, 73 mmol) foi adicionado em gotas em uma tal taxa em que a temperatura interna foi mantida em -78°C . A solução resultante foi mantida em 3°C durante 18 h, em seguida aquecida a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado para produzir um produto
- 15 cru, que foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica gel (eluição gradiente com EtOAc em 10 a 50% em hexano). Evaporação das frações apropriadas produziu 9 g de um óleo que foi tratado com tetraidrofurfano (150 mL), água (50 mL), e HCl a 4 M (20 mL). A mistura resultante foi agitada durante 1 h em temperatura ambiente e tratada com MTBE. A ca-
- 20 mada orgânica foi lavada com água, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e evaporada para produzir um óleo claro que foi tratado uma segunda vez com THF, água e HCl a 4 M, e agitado durante 2 h. Extração novamente com MTBE, lavagem, secagem, e evaporação forneceram Composto **1-8** como um óleo (6,1 g, 60%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,65 (s, 1H), 7,24 a 7,16 (m, 2H), 7,06 a 7,00 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 9,3 \text{ Hz}$, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,01 a 2,95 (m, 2H), 2,77 a 2,71 (m, 2H); ^{13}C NMR (75Hz, CDCl_3) δ 197,40, 171,05, 139,65, 128,44, 127,90, 126,51, 123,71, 114,66, 52,78, 31,55,
- 25

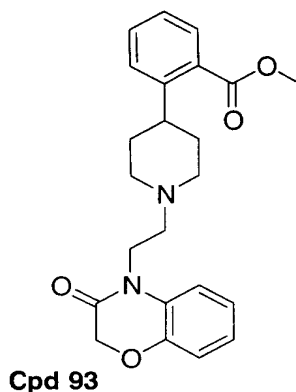
25,58; MS (ES⁺) m/z 190,11 (M+1).



Legenda: Complexo de piridina de borano

Etapa 6. Síntese de 4-[2-(4-fenil-piperidina-1-il)-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (Composto 86).

- 5 Seguindo o procedimento de *Synthetic Comm.* 23 (6), 789-795, 1993, a uma solução de Composto 1-9 de cloridrato de 4-fenilpiperidina (290 mg, 1,5 mmol) e Composto 1-4 (300 mg, 1,5 mmol) em 10 mL de etanol absoluto foi adicionado BAP (154 µL, 1,5 mmol). Depois de agitação durante 2 horas, um equivalente adicional de Composto 1-4 de aldeído e BAP foi adicionado.
- 10 A mistura de reação foi agitada durante a noite e concentrada para produzir um resíduo oleoso. O resíduo foi absorvido em DCM, lavado com solução de bicarbonato de sódio saturada NaHCO₃ e salmoura, secado sobre Na₂SO₄, e concentrado. O resíduo foi purificado em sílica gel (elução com EtOAc a 30% em hexano) a Composto 86 de rendimento como um óleo do tipo vítreo (287 mg, 57%) de um óleo do tipo vítreo.
- 15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,25 a 7,11 (m, 5H), 7,04 a 6,91 (m, 4H), 4,53 (s, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,45 a 2,40 (m, 1H), 2,15, (t de d, J = 11 e 3 Hz, 2H), 1,83 a 1,64 (m, 4H); MS (ES⁺) m/z 337,2 (M+1); Análise Calculada para C₂₁H₂₄N₂O₂·0,51H₂O: C, 73,02; H, 7,29; N, 8,11. Encontrado: C, 72,98;
- 20 H, 7,11; N, 8,00.



Legenda: Composto 93

Etapa 7. Síntese de éster de metila de ácido 2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzol[1,4]oxain-4-il-etil]-piperidina-4-il-benzóico (composto 93)}.

Composto **93** foi sintetizado da mesma maneira como Composto **86** com a exceção de que éster de metila de ácido 2-(piperidin-4-il)benzóico foi usado em vez de Composto **1-9** como material de partida. Composto **93** foi purificado em sílica gel (eluição com EtOAc a 50% em hexano) para fornecer um óleo do tipo vítreo (25%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,46 a 7,40 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,05 a 7,00 (m, 4H), 4,60 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,42 a 3,31 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,27 (t de d, J = 11 e 3 Hz, 2H), 1,85 a 1,73 (m, 4H); MS (ES^+) m/z 395,2 ($\text{M}+1$).

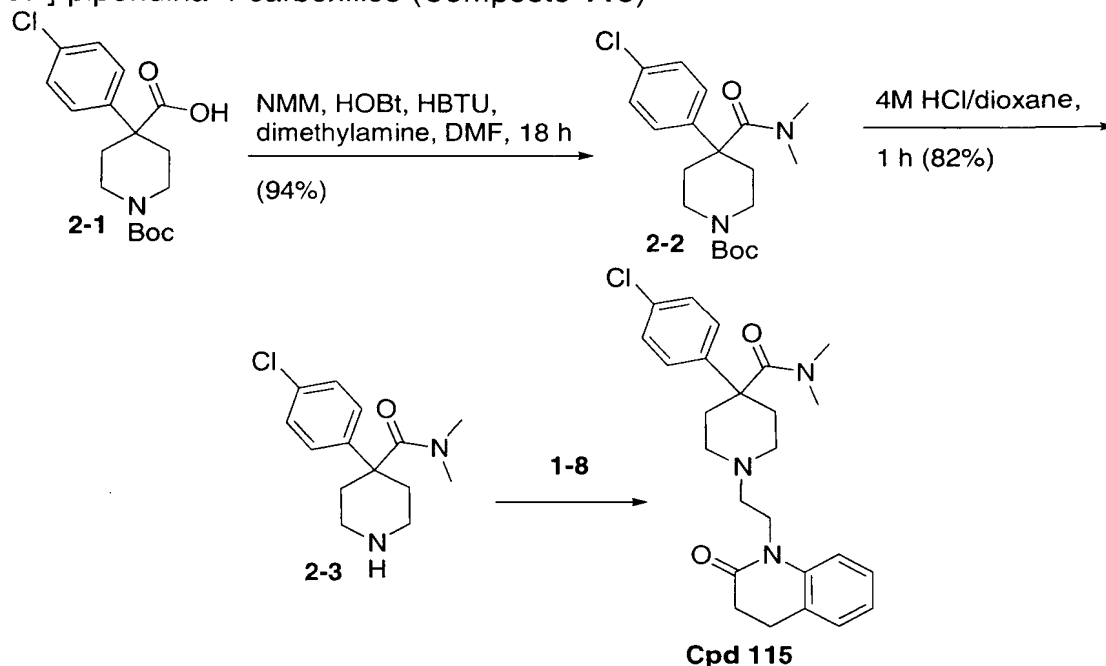
Usando o procedimento do Exemplo 1, outros compostos representantes da presente invenção podem ser preparados:

Cpt	Nome	MS
85	4-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperidin-1-il]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	371,2
87	4-{2-[4-(4-metóxi-fenil)-piperidin-1-il]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	367,2
88	4-{2-[4-(3-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	355,2
89	4-{2-[4-(2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	355,2
90	4-[2-(4- <i>p</i> -tolil-piperidin-1-il)-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	351,3
91	4-[2-(4- <i>o</i> -tolil-piperidin-1-il)-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	351,1

Cpt	Nome	MS
92	4-{2-[4-(3-cloro-fenil)-piperidin-1-il]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	371,2

Exemplo 2

dimetilamida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-1-[2-(2-oxo-3,4-diidro-2H-quinolin-1-il)-etil]-piperidina-4-carboxílico (Composto **115**)



Legenda: dimetilamina / dioxano

5 **Etapa 1. Síntese de éster de *terc*-butila de ácido 4-(4-clorofenil)-4-dimetilcarbamoil-piperidina-1-carboxílico (Composto 2-2).**

Composto **2-1** de ácido carboxílico de N-Boc-4-(4-clorofenil)-4-piperidina (5,96 g, 18 mmol, Arch Chemical) foi dissolvido em DMF (175 mL) e esfriado em uma temperatura de banho de gelo. À solução foi adicionada

10 N-metilmorfolina (5,76 mL, 53 mmol), HOBt (1,18 g, 8,8 mmol), cloridrato de dimetilamina (1,41 g, 18 mmol), e HBTU (10,0 g, 26 mmol). A solução foi deixada aquecer durante a noite a temperatura ambiente, despejada em solução de hidróxido de sódio a 1N (100 mL), e extraída com EtOAc (3 x 75 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaOH a 1N

15 (2x), solução de ácido hidrocloreto a 1N (2x), e salmoura (3x); e secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas para produzir Composto **2-2** (6,1 g, 17 mmol, 94%) como um sólido branco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (d, J = 9

Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 4,2 a 3,8 (br m, 2H), 3,0 a 2,6 (br m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,1 a 1,7 (br m, 2H), 1,45 (s, 9 H).

Etapla 2. Síntese de cloridrato de dimetilamida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-piperidina-4-carboxílico (Composto 2-3).

5 Composto 2-2 (6,1 g 17 mmol) foi dissolvido em cloreto de hidrogênio a 4 M em dioxano (5 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 1 h. Concentração a vácuo produziu Composto 2-3-HCl (4.2 g, 14 mmol, 82%) como um sólido branco, que é empregado adiante sem purificação. MS (ES^+) m/z 267,1 ($M+1$); Análise Calculada para $C_{14}H_{19}ClN_2O \cdot HCl \cdot H_2O$; C, 52,34 H, 6,90; N, 8,72. Encontrado: C, 52,28; H 6,71; N, 8,71.

Etapla 3. Síntese de dimetilamida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-1-[2-(2-oxo-3,4-diidro-2H-quinolin-1-il)-etil]-piperidina-4-carboxílico (composto 115).

15 Composto 115 foi preparado pelo mesmo método como Composto 86 com a exceção de que Composto 2-3 foi usado em vez de composto 1-9 e que Composto 1-8 foi usado em vez de Composto 1-4. Composto 115 foi isolado como um sólido branco (53%, ponto de fusão 243 a 245 °C). ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 a 7,01 (m, 8H), 4,55 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,31 a 2,40 (m, 18H); MS (ES^+) m/z 440,0 ($M + 1$).

20 Usando o procedimento do Exemplo 2, outros compostos representantes da presente invenção podem ser preparados:

Comp.	Nome	MS
103	amida de dimetila de ácido 1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico	408,1
104	benzilamida de ácido 1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico	470,2
105	fenetil-amida de ácido 1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico	484,3
106	metil-fenetil-amida de ácido 1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico	498,1
107	(3-fenil-propil)-amida de ácido 1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico	498,1
108	(4-fenil-butil)-amida de ácido 1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico	512,3
109	fenetil-amida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidina-4-carboxílico	518,2

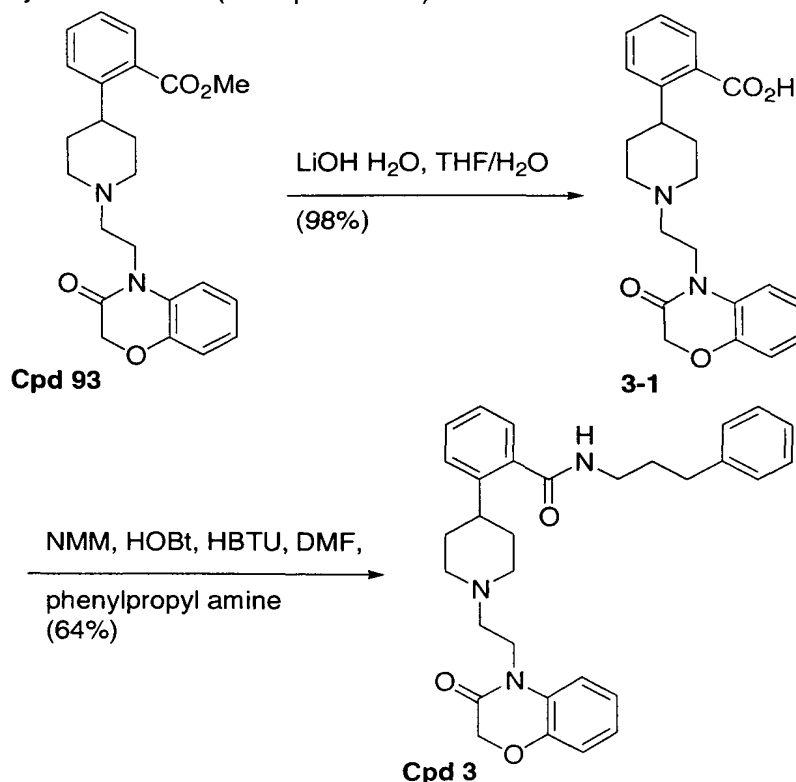
Comp.	Nome	MS
110	dimetilamida de ácido 1-[2-(6-cloro-3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-4-(4-cloro-fenil)-piperidina-4-carboxílico	476,2
111	dimetilamida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-1-[2-(6-metil-3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidina-4-carboxílico	456,1
112	dimetilamida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-1-[2-(6-fluoro-3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidina-4-carboxílico	460
113	dimetilamida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidina-4-carboxílico	442,2
114	dimetilamida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]tiazin-4-il)-etil]-piperidina-4-carboxílico	458

Exemplo 3

2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil-piperidin-4-il]-N-(3-fenil-propil)-benzamida (Composto 3)

N-(2-naftalen-2-il-etil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida (Composto 20)

5



Legenda: amina de fenilpropila

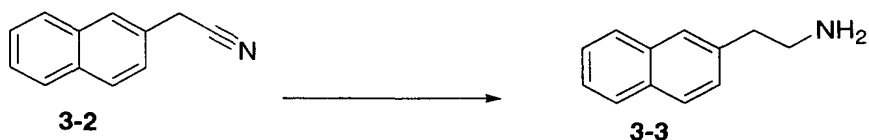
Etapa 1. Síntese de ácido 2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzóico (Composto 3-1).

Composto **93** de éster de metila de ácido 2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzóico (1,2 g, 3,0 mmol) foi dissolvido em THF (10 mL) e tratado com monohidrato de hidróxido de lítio (864 mg, 21 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 40 °C durante 24 h, resfriada a temperatura ambiente, ajustada a pH 3 com HCl a 1N, e concentrada em vácuo. Purificação através de HPLC Gilson (eluição com gradiente de 10 a 90 de H₂O com tampão de TFA a 0,2% /acetonitrilo com tampão de TFA a 0,1%) forneceu Composto **3-1** como um sólido branco (1,45 g, 2,93 mmol, 98%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,59-7 a 43 (m, 2H), 7,32 a 7,22 (m, 1H), 7,14 a 6,89 (m, 3H), 4,62 (s, 2H), 3,97 a 3,68 (m, 2H), 3,45 a 2,94 (m, 4H), 2,71 a 2,33 (m, 3H), 2,13 a 1,96 (m, 2H), 1,80 a 1,65 (m, 2H); MS (ES⁺) m/z 381,1 (M+1).

Etapa 2. Síntese de 2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(3-fenil-propil)-benzamida (Composto 3).

Composto **3-1** (150 mg, 0,39 mmol) foi dissolvido em DMF seco (10 mL), e tratado com N-metilmorfolina (162 µL, 1,5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (6,3 mg, 0,047 mmol), e fenilpropilamina (70 µL, 0,49 mmol). A mistura de reação foi esfriada a 4 °C em um banho de gelo, tratado com HBTU (280 mg, 0,74 mmol), e agitada durante a noite, deixando ela aquecer a temperatura ambiente. A mistura de reação foi despejada em EtOAc (50 mL) e lavada com solução de hidróxido de sódio a 1 N (3 x), solução de ácido hidrocloreto a 1 N (3x), e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para produzir um produto cru, que foi purificado em sílica gel (eluição com EtOAc a 90% em hexano) para produzir Composto **3** (125 mg, 0,25 mmol, 64%) como um óleo amarelo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,37 a 6,98 (m, 13H), 5,97 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,09 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,10 a 2,93 (m, 3H), 2,74 a 2,61 (m, 4H), 2,27, (t de d, J = 8 e 3 Hz, 2H), 2,02 a 1,83 (m, 6H); MS (ES⁺) m/z 498,3 (M+1); Análise Calculada para C₃₁H₃₅N₃O₃·0,18 H₂O·0,62 HCl: C, 71,13; H, 6,93; N, 8,03; H₂O, 0,62; encontrado C, 71,13; H, 6,90; N, 7,91; KF

= 0,60.



Etapa 3. Síntese de 2-naftalen-2-il-etilamina (Composto 3-3).

Ariletilaminas que estavam não comercialmente disponíveis foram produzidas pelo seguinte procedimento. Composto **3-2** de 2-naftilacetonitrilo (16,7 g, 0,10 mol) em tetraidrofurano anidroso (50 mL) foi adicionado a solução a 1M de $\text{BH}_3\text{-THF}$ (250 mL, 0,25 mol) durante 10 min em temperatura ambiente. A reação prossegue com um período de indução de 2 a 4 min. Seguindo a adição, a mistura foi aquecida sob refluxo e sob argônio durante uma hora (TLC de uma alíquota extinguida não mostrou nenhum material de partida). A reação foi resfriada em um banho de gelo e HCl aquoso a 10% (150 mL) foi adicionado com cautela durante um período de 30 min (reação vigorosa com as primeiras poucas gotas). Seguindo a adição, ácido hidroclicórico concentrado (100 mL) foi adicionado e a mistura levada até refluxo durante 30 min. A reação foi resfriada em um banho de gelo e extraída uma vez com éter de etila. A camada aquosa foi cuidadosamente levada a pH 12 com solução de hidróxido de sódio a 40% (uso de base concentrada permite volumes menores da camada aquosa e simplifica a extração da amina) e extraída com éter de dietila (4 x 250 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (50 mL), secada sobre sulfato de sódio, e evaporada em pressão reduzida abaixo de 40 °C. O solvente não foi completamente removido para evitar perda de produto. TLC (85:15 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, $R_f = 0,1$) mostra que a amina é essencialmente pura. Ácido oxálico (9,0 g, 0,10 mole) foi dissolvido em metanol (10 mL) e adicionado à amina crua diluída com éter de dietila a um volume de 300 mL. O precipitado branco foi coletado através de filtração, lavado com éter, e secado a vácuo para fornecer Composto **3-3** (22,3 g, 85%) como o sal de oxalato (mp = 191 a 193 °C). Análise Calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N} \cdot 0,85 \text{ C}_2\text{O}_4\text{H}_2$: C, 66,42; H, 5,98. Encontrado: C, 66,67; H, 6,05. Composto **3-3** base livre: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,83 a 7,77 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,49 a 7,40 (m, 2H), 7,34 (d de d, $J = 8,5$ e 1,6 Hz, 1H), 3,06 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2,92 (t, $J = 7$ Hz, 2H).

Etapa 4. Síntese de N-(2-naftalen-2-il-etil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida (Composto 20).

Composto **20** foi preparado pelo método de etapa 2 acima com a exceção de que Composto **3-3** foi usado em vez de fenilpropilamina. MS (ES⁺) m/z 534,4 (M+1).

Usando o procedimento de Exemplo 3, outros compostos representantes da presente invenção podem ser preparados:

Comp.	Nome	MS
1	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-fenetil-benzamida	484,4
2	N-benzil-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	470,2
4	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(4-fenil-butil)-benzamida	512,4
5	N-benzil-N-metil-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	484,4
6	N-[2-(3-metóxi-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	514,3
7	N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	552,3
8	N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	518,2
9	N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	518
10	N-[2-(3,4-dimetóxi-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	544,2
11	N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	552,2
12	N-[2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	532
13	N-[2-(2,5-dimetóxi-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	544,4
14	N-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	514,2
15	N-[2-(2-metóxi-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	514,1

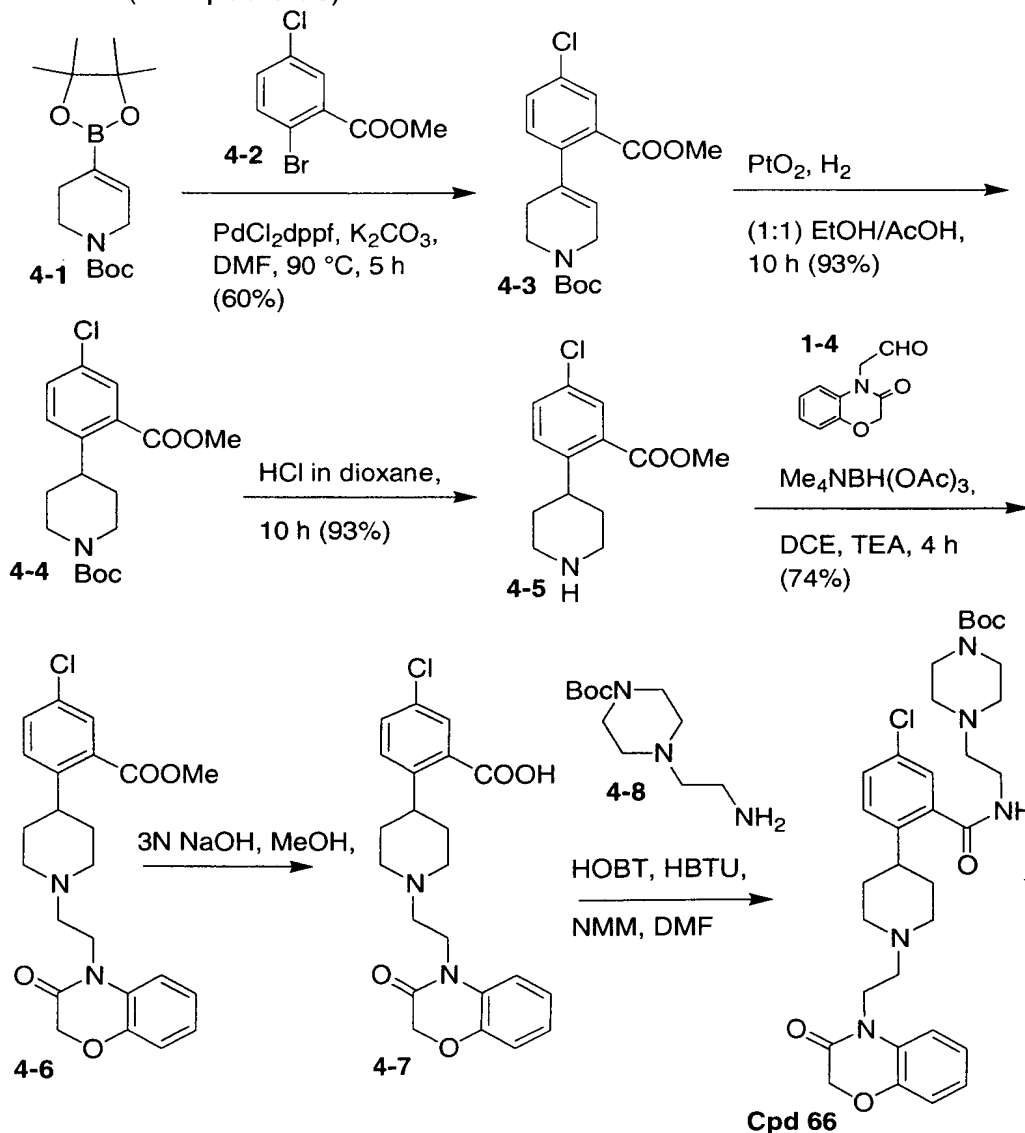
Comp.	Nome	MS
16	N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	502
17	N-[2-(3,5-dimetóxi-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	544,1
18	N-metil-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-fenetil-benzamida	498,3
19	N-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	520,2
21	N-[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	520,4
22	N-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	520,1
23	N-[2-(2,3-difluoro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	520,1
24	N-ciclopropilmetil-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	434,1
25	N-(1-metil-3-fenil-propil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	512,1
26	N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	523,1
27	N-indan-1-il-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	496,2
28	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-fenil-propil)-benzamida	497,9
29	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-propil-benzamida	422,2
30	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida	477,2
31	N-cicloexilmetil-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	476,3
32	N-furan-2-ilmetil-N-metil-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	474,2
33	N-(2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-fenil)-3-fenil-propionamida	483,8
34	N-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	563,6

Comp.	Nome	MS
35	éster de <i>terc</i> -butila de ácido [4-(2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-butil]-carbâmico	551,7
36	N-(2-metóxi-etil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	438,3
37	N-(3-metóxi-propil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	452,1
38	N-(3-etóxi-propil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	466,3
39	N-(3-hidróxi-propil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	438,3
40	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	552,4
41	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-piridin-2-ilmetil-benzamida	471,2
42	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-piridin-2-il-etil)-benzamida	485,6
43	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-piridin-3-ilmetil-benzamida	471,2
44	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-piridin-4-ilmetil-benzamida	470,8
45	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-piridin-4-il-etil)-benzamida	485,1
46	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-tiofen-2-ilmetil-benzamida	476
47	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-tiofen-2-il-etil)-benzamida	490,2
48	N-(3-imidazol-1-il-propil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	488,2
49	N-(2-acetilamino-etil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	465
50	éster de <i>terc</i> -butila de ácido 4-[(2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico	577,4
51	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-benzamida	505,5
52	2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-piperidin-1-il-etil)-benzamida	491,5

Comp.	Nome	MS
53	4-(2-{4-[2-(3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carbonil)-fenil]-piperidin-1-il}-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	496,2
54	N-[2-(3-naftalen-2-il-ureído)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	592,2
55	N-[2-(3-naftalen-1-il-ureído)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	592,2

Exemplo 4

éster de *tert*-butila de ácido 4-[2-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-etil]-piperazina-1-carboxílico (Composto **66**)



Etapa 1. Síntese de éster de *tert*-butila de ácido 4-(4-cloro-2-metoxycarbonil-fenil)-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico (Composto 4-3).

Uma solução de Composto **4-2** de éster de metila de ácido 2-bromo-5-cloro-benzóico (5,08 g, 20,4 mmol), o Composto **4-1** de boronato
 5 (6,00 g, 19,4 mmol), PdCl₂dppf-CH₂Cl₂ (1,06 g, 1,30 mmol) e K₂CO₃ (8,9 g, 58,21 mmol) em DMF e EtOH (4:1, 90 mL) foram preparados em um tubo de parede espessa. A mistura foi agitada sob argônio em temperatura ambiente durante 5 a 10 min e o tubo foi fechado e aquecido em 90 °C durante 5 h (4 a 16 h para outros exemplos). A mistura foi resfriada a temperatura ambien-
 10 te em seguida filtrada por meio de uma almofada de Celite[®], lavando com EtOAc. O solvente foi evaporado e purificado através de cromatografia *flash* (eluição gradiente com 5-EtOAc a 50% em heptano com TEA a 0,1%). O Composto **4-3** de produto desejado foi isolado como líquido amarelo (4,05 g, 60%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,43 (d de d, J =
 15 8,2 e 2,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,51 (br s, 1H), 4,02 (br s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,63 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,30 (br s, 2H), 1,50 (s, 9H); MS (ES⁺) m/z 374,0 (M+Na).

Etapa 2. Síntese de éster de *tert*-butila de ácido 4-(4-cloro-2-metoxycarbonil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (Composto 4-4).

20 Composto **4-3** (2,73 g, 7,76 mmol), EtOH/AcOH (1:1, 60 mL) e PtO₂ (0,895 g) foram agitados em um aparato Parr (15 psig de hidrogênio) durante 10 h. A mistura de reação foi filtrada por meio de Celite[®], lavando com etanol. A solução foi concentrada, e o resíduo foi diluído com dicloro-
 metano e lavado com NaHCO₃ saturado. A camada aquosa foi de novo ex-
 25 traída com diclorometano, e as camadas orgânicas combinadas foram se-
 cadas sobre Na₂SO₄ anidroso, filtradas e concentradas. O produto foi purifi-
 cado através de cromatografia *flash* (eluição gradiente com etilacetato em
 15 a 50 % (TEA a 0,1 %) em heptano. O Composto **4-4** de produto desejado
 foi isolado como óleo incolor espesso (2,55 g, 93%). ¹H NMR (300 MHz,
 30 CDCl₃) δ 7,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,43 (d de d, J = 8,5 e 2,3 Hz, 1H), 7,28
 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,52 (m, 1H), 2,82 (m, 2H),
 2,8 a 1,5 (m, 4H), 1,48 (s, 9H); MS (ES⁺) m/z 253,8 (M-Boc+1); HRMS

(FAB⁺) Calculada para C₁₈H₂₃ClNO₄: 352,1316. Encontrado: 352,1329.

Etapa 3. Síntese de éster de metila de ácido 5-cloro-2-piperidin-4-il-benzóico (Composto 4-5).

5 Composto **4-4** (40 mg, 0,11 mmol), dioxano (3 mL), HCl a 4N em dioxano (3 mL) e uma gota de anisol foi adicionada e agitada em temperatura ambiente durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada, triturada com éter e secada a vácuo. Composto **4-5** foi isolado como um sólido branco (33 mg, 100 %). MS (ES⁺) m/z 253,7 (M+1).

10 Etapa 4. Síntese de éster de metila de ácido 5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzóico (Composto 4-6).

Composto **4-5** intermediário (0,80 g, 2,8 mmol) foi dissolvido em dicloroetano (20 mL) e trietilamina (0,42 mL, 3,0 mmol) foi adicionada para neutralize o HCl sal de composto **4-5** para produzir o livre amina.

15 Aldeído de benzoxazinona composto **1-4** (0,52 g, 2,8 mmol) foi adicionada em temperatura ambiente e agitação foi continuada para 45 min. Tetrametilamônio triacetoxiboroidreto foi adicionada e a mistura de reação foi agitada durante 2 h, extinguida com NH₄OH/H₂O (1:1, 5 mL), lavada com NH₄OH:H₂O (1:1, 2 x 10 mL), secada sobre anidroso Na₂SO₄, filtrado, concentrada e purificado através de cromatografia *flash* (eluição gradiente com
20 25-100% EtOAc em heptano com 0,1% TEA). O Composto **4-6** de produto foi isolado como sólido branco (0,86 g, 74%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (m, 1H), 7,45 a 7,30 (m, 2H), 7,07 a 7,01 (m, 4H), 4,61 (s, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,8 a 1,6 (m, 4H); MS (ES⁺) m/z 429,0 (M+1).

25 Etapa 5. Síntese de ácido 5-cloro-2-[1-[2(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il]-benzóico (Composto 4-7).

30 Composto **4-6** (1,00 g, 2,33 mmol) foi dissolvido em metanol (3 mL), tratado com solução de hidróxido de sódio a 3N (3,1 mL, 9,33 mmol) em temperatura ambiente, e agitado durante 24 h. A reação foi neutralizada com solução de ácido hidrocloreto a 2N (7 mL, 14 mmol) e purificada através d HPLC e RP (eluição gradiente com acetonitrilo em 15 a 90% em água, cada um contendo TFA a 0,1 %). Liofilização forneceu Composto **4-7** de

produto como um sólido branco (sal de trifluoroacetato, 0,62 g, 64%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,76 (br s, 1H), 7,64 (br d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,11 a 7,06 (m, 3H), 4,70 (s, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,86 a 3,20 (m, 7H), 2,04 a 1,86 (m, 4H); MS (ES^+) m/z 414,9 (M+1); Análise Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4 \cdot 1,75\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$: C, 50,05; H, 4,08, N, 4,60. Encontrado: C, 50,11; H, 4,23; N, 4,56.

Etapa 6. Síntese de éster de *terc*-butila de ácido 4-[2-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-etil]-piperazina-1-carboxílico (Composto 66).

Uma solução de composto 4-7 (0,24 g, 0,58 mmol) em dimetilformamida (3 mL) foi combinada com N-metilmorfolina (0,19 mL, 1,74 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,04 g, 0,29 mmol), hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N,N*-tetrametilurônio (HBTU, 0,26 g, 0,70 mmol) e Composto 4-8 (0,16 g, 0,70 mmol). A mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, extinguida com cloreto de amônio saturado, e extraída com etilacetato. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. O produto cru foi purificado através de HPLC RP (eluição gradiente com acetonitrilo em 10 a 60% em água, cada um com TFA a 0,1%) e liofilizado para produzir Composto 66 como sólido branco (sal de trifluoroacetato, 0,26 g, 72%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,58 a 7,53 (m, 2H), 7,37(d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,12 a 7,05 (m, 3H), 4,70 (s, 2H), 4,3 a 3,1 (m, 21H), 2,0 a 1,8 (m, 4H), 1,42 (s, 9H); MS (ES^+) m/z 626,1 (M+1); Análise Calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{ClN}_5\text{O}_5 \cdot 3,6\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$: C, 46,58; H, 4,63; N, 6,76. Encontrado: C, 46,25, H, 4,48; N, 6,73.

Usando o procedimento de Exemplo 4, outros compostos representantes da presente invenção podem ser preparados:

Comp.	Nome	MS
56	éster de metila de ácido 5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzóico	429
57	5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}- <i>N</i> -fenetil-benzamida	518,2

Comp.	Nome	MS
58	éster de <i>terc</i> -butila de ácido 4-[(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico	611,3
59	5-cloro-N,N-dimetil-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	442,2
60	éster de <i>terc</i> -butila de ácido [4-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-butil]-carbâmico	585,3
61	5-cloro-N-(2-naftalen-2-il-etil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	568
62	5-cloro-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	557
63	éster de benzila de ácido 4-[(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico	645,3
64	N-(1-benzoil-piperidin-4-ilmetil)-5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	615,3
65	5-cloro-N-[1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-ilmetil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	609,2
67	benzilamida de ácido 4-[(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico	644,2
68	éster de <i>terc</i> -butila de ácido 4-[2-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-etil]-piperidina-1-carboxílico	625,2
69	éster de benzila de ácido [4-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-butil]-carbâmico	619,2
70	éster de <i>terc</i> -butila de ácido [5-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-pentil]-carbâmico	599,2
71	5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-piperidin-1-il-etil)-benzamida	525,1

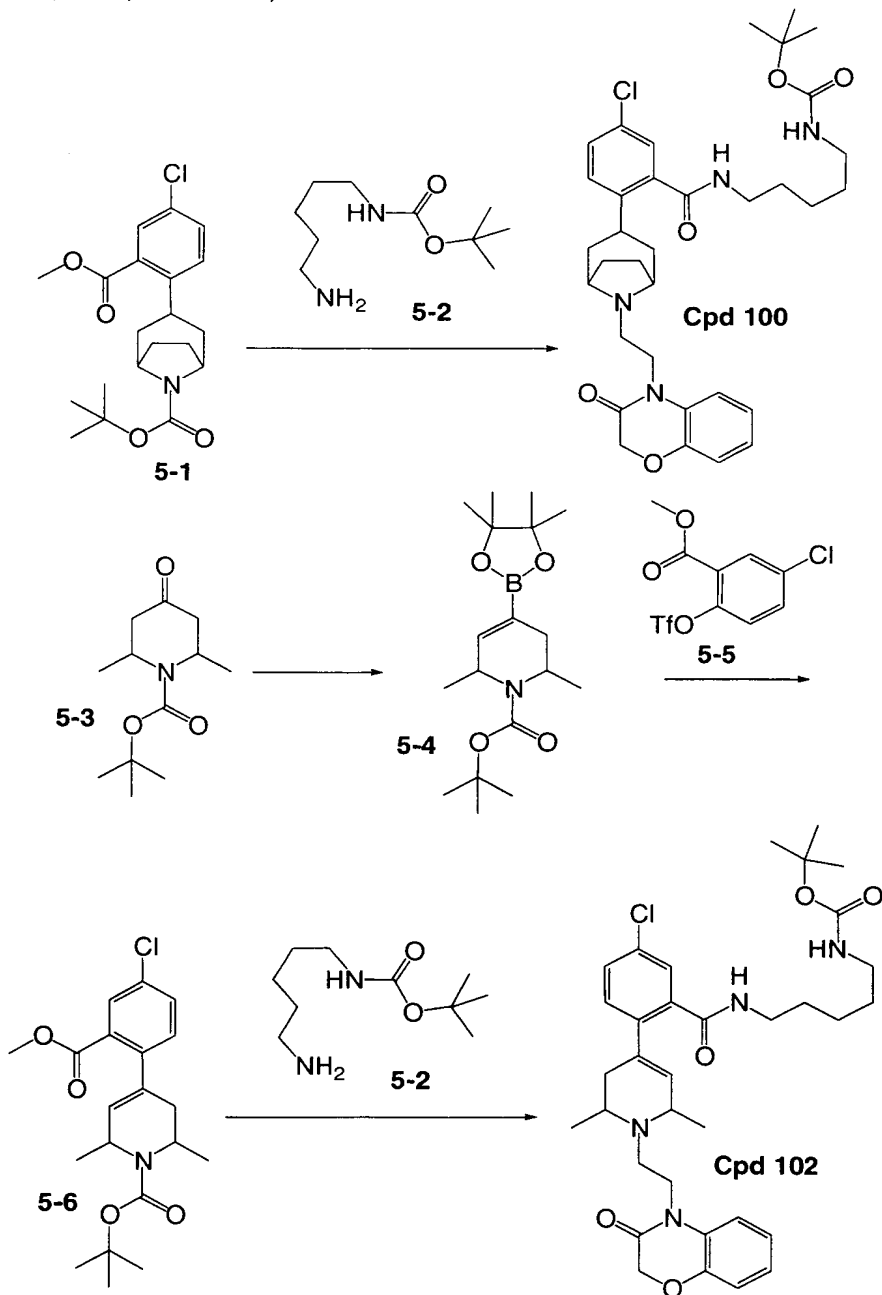
Comp.	Nome	MS
72	5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(1-fenilmetanossulfonil-piperidin-4-ilmetil)-benzamida	665,2
73	5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-piperazin-1-il-etil)-benzamida	526
74	éster de <i>terc</i> -butila de ácido [6-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-hexil]-carbâmico	613,2
75	éster de benzila de ácido [5-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-pentil]-carbâmico	633
76	5-cloro-N-[5-(3,3-dimetil-butililamino)-pentil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	597,2
77	N-[5-(3-benzil-ureído)-pentil]-5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	632,1
78	5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(5-fenilmetanossulfonilamino-pentil)-benzamida	653,3
79	éster de <i>terc</i> -butila de ácido {2-[2-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-etoxi]-etil}-carbâmico	601,2
80	5-cloro-N-[5-(3-isopropil-ureído)-pentil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida	584,1
81	5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-[5-(3-fenil-ureído)-pentil]-benzamida	618,2
82	5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-[5-(3-fenetil-ureído)-pentil]-benzamida	645,9
83	éster de <i>terc</i> -butila de ácido [5-(5-cloro-2-{1-[2-(2-oxo-3,4-diidro-2H-quinolin-1-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-pentil]-carbâmico	597,3

Exemplo 5

éster de *terc*-butila de ácido [5-(5-cloro-2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-

benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}-benzoilamino)-pentil]-carbâmico (Composto **100**)

éster de *tert*-butila de ácido [5-(5-cloro-2-{2,6-dimetil-1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il}-benzoilamino)pentil]-carbâmico (Composto **102**)



Etapa 1. Síntese de éster de *tert*-butila de ácido [5-(5-cloro-2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}-benzoilamino)-pentil]-carbâmico (Composto **100**).

Composto **100** foi feito usando os métodos descritos para Composto **66** (Exemplo 4) com a exceção de que Composto **5-1** foi usado em vez de Composto **4-4** e Composto **5-2** foi usado em vez de Composto **4-8**. Composto **5-1** foi preparado tal como descrito e é mostrado como composto 10-f em "Convenient Preparation of Aryl-Substituted Nortropenes by Suzuki-Miyaura Methodology" SGhosh, WA Kinney, DA Gauthier, EC Lawson, T Hudlicky, BE Maryanoff, *Can. J.Chem.* 2006, *84*, 555-560. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,6 a 7,0 (m, 7H), 4,61 (s, 2H), 4,7 a 4,3 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,7 a 2,8 (m, 7H), 2,5 a 1,3 (m, 14H), 1,88 (s, 9H); MS (ES⁺) m/z 625,3 (M+1); HRMS (FAB⁺) Calculada para C₃₄H₄₅ClN₄O₅+H: 625,3157. Encontrado: 625,3170.

Etapa 2. Síntese de éster de *tert*-butila de ácido 2,6-dimetil-4-oxo-piperidina-1-carboxílico (Composto **5-3**).

Composto **5-3** foi feito de uma maneira similar a Hall, H. K. Jr.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 5444-5447. **Etapa 2a:** Em uma mistura de acetoadicarboxilato de dietila (103,6 g, 0,512 mol) e acetaldeído (45,3 g, 1,33 mol) foi borbulhado gás de amônia até que este líquido estivesse saturado em -30 °C. A solução foi armazenada em congelador durante a noite. A suspensão amarela foi dissolvida em diclorometano (15 mL), filtrada através de sílica gel e lavada com EtOAc. A camada orgânica foi concentrada para produzir 2,6-dimetil-4-oxopiperidina-3,5-dicarboxilato de dietila como um óleo amarelo espesso (92 g, 54%). **Etapa 2b:** uma solução do diéster (90 g, 0,332 mol) em solução de ácido hidrocloreco aquosa a 10% (400 mL) foi refluxada durante a noite. Água foi evaporada para produzir 2,6-Dimetil-4-piperidona/HCl, que foi usada para a próxima etapa sem purificação adicional. **Etapa 2c:** sal de HCl de 2,6-Dimetil-4-piperidona (25,0 g, 0,153 mol) foi dividido em dioxano (250 mL) e H₂O (250 mL), e bicarbonato de sódio (50 g, 0,59 mol) foi adicionado em diversas porções. Anidrido de Boc (80 g, 0,37mol) foi adicionado e a mistura resultante de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi evaporada para remover dioxano. O resíduo foi extraído com Et₂O e a camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio. Depois de evapora-

ção, o produto cru foi purificado através de cromatografia (eluição gradiente de EtOAc em 9 a 14% em hexano) para produzir Composto **5-3** como um sólido branco (18,0 g, 52%, mistura de 70:30 trans:cis) (com base em comparação a espectros de NMR de Composto **5-3** trans relatado em Beak, P.; Lee, W. K.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1109-1117). MS (ES⁺) m/z 128 (M-Boc+1).

Trans composto **5-3**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,39 (t, J = 6,4 Hz, 2H, C-2,6), 2,85 (dd, J = 18 e 6,4 Hz, 2H_{ax}, C-3,5), 2,38 (dd, J = 18 e 1,8 Hz, 2H_{eq}, C-3,5), 1,50 (s, 9H, BOC), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6H, 2CH₃), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 208,11, 154,59, 80,06, 46,70, 44,37, 28,66, 22,90.

Cis composto **5-3**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,73 (t de d, J = 7,2 e 2,4 Hz, 2H, C-2,6), 2,73 (dd, J = 14,8 e 8,0 Hz, 2H_{ax}, C-3,5), 2,28 (dd, J = 14,8 e 2,4 Hz, 2H_{eq}, C-3,5), 1,49 (s, 9H, BOC), 1,28 (d, J = 7,2 Hz, 6H, 2CH₃), ¹³C NMR (75 Hz, CDCl₃) δ 208,93, 154,69, 80,34, 48,63, 45,57, 28,60, 23,05.

Etapa 3. Síntese de éster de *terc*-butila de ácido 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico (Composto **5-4**).

Composto **5-4** foi preparado de Composto **5-3** (7,5 g, 33 mmol) através de métodos descritos em *Canadian Journal of Chemistry* **2006**. Composto **5-4** foi obtido em duas bateladas: trans-Composto **5-4** puro como um sólido (0,97 g, 9%, ponto de fusão 84 a 85 °C) e uma mistura de trans- e cis-isômeros de Composto **5-4** como um óleo (4,25 g, 2,25:1 de trans:cis, 38%).

Composto **5-4** (trans): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,58 (m, 1H), 4,23 a 4,14 (m, 2H), 2,41 a 2,36 (m, 1H), 2,17 (d, J = 18 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,27 (br s, 15 H), 1,05 (d, J = 7 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 Hz, CDCl₃) δ 155,70, 145,66, 83,81, 79,54, 48,59, 47,26, 31,20, 28,90, 25,19, 25,14, 21,11, 19,59; MS (EI⁺) m/z 337 (M⁺); HRMS (EI⁺) Calculada para C₁₈H₃₂NO₄B; 337,2424. Encontrado: 337,2433 ; R_f: 0,52 (pentano/EtOAc, 9:1); Análise Calculada para C₁₈H₃₂NO₄B: C, 64,10; H, 9,56. Encontrado: C, 64,15; H, 9,80.

- Composto **5-4** (trans e cis em uma relação de 2,25:1): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,58 (m, 0,7H), 6,39 (m, 0,3H), 4,56 a 4,31 (m, 0,6H), 4,23 a 4,14 (m, 1,4H), 2,41 a 2,04 (m, 2H), 1,47 (m, 9H), 1,27 (m, 15 H), 1,09 (d, $J = 7$ Hz, 0,9H), 1,05 (d, $J = 7$ Hz, 2,1H); ^{13}C NMR (75 Hz, CDCl_3) δ 155,65, 154,74, 145,60, 143,14, 83,76, 83,72, 79,47, 48,57, 48,42, 47,24, 43,43, 31,20, 28,89, 28,87, 25,36, 25,15, 25,10, 21,08, 20,91, 19,55; MS (EI^+) m/z 337 (M^+); HRMS (EI^+) Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{B}$; 337,2424. Encontrado: 337,2424; R_f : 0,52 e 0,46 (pentano/ EtOAc , 9:1); Análise Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{B}$: C, 64,10; H, 9,56. Encontrado: C, 63,97; H, 9,75.
- 10 Etapa 4. Síntese de éster de *tert*-butila de ácido [5-(5-cloro-2-{2,6-dimetil-1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il}-benzoilamino)pentil]-carbâmico (Composto **102**).

- Composto **5-4**, como uma mistura de cis- e trans-isômeros, foi convertido a Composto **5-6** pelos métodos descritos para C conversão de Composto **4-1** a Composto **4-3**, com a exceção de que o Composto **5-5** de triflato foi utilizado em vez do Composto **4-2** de arilbrometo. Composto **5-6** foi convertido a composto **102** em diversas etapas pelos métodos descritos para a conversão de Composto **4-4** a Composto **66** (Exemplo 4), utilizando Composto **5-2** de amina na etapa final em vez de Composto **4-8**. Composto **102** foi isolado como um sólido gomoso (sal de trifluoroacetato). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,31 (d de d, $J = 8,2$ e 2,2 Hz, 1H), 7,10 a 6,91 (m, 5H), 6,06, 5,67 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,4 a 2,0 (m, 10H), 1,56 (s, 9H), 1,6 a 1,3 (m, 6H), 1,19 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,05 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); MS (ES^+) m/z 624,9 ($\text{M}+1$).

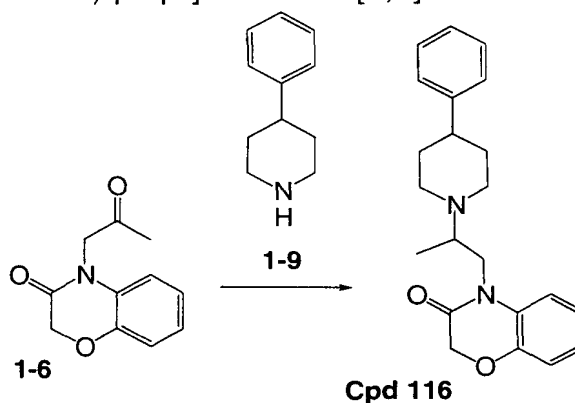
- 25 Usando o procedimento de Exemplo 5, outros compostos representantes da presente invenção podem ser preparados:

Comp.	Nome	MS
94	éster de <i>tert</i> -butila de ácido 4-[2-(5-cloro-2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il}-benzoilamino)-etil]-piperazina-1-carboxílico	649,8

Comp.	Nome	MS
95	éster de <i>tert</i> -butila de ácido [5-(5-cloro-2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il}-benzoilamino)-pentil]-carbâmico	622,8
96	éster de <i>tert</i> -butila de ácido 4-[2-(2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}-benzoilamino)-etil]-piperazina-1-carboxílico	618,5
97	éster de <i>tert</i> -butila de ácido [5-(2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}-benzoilamino)-pentil]-carbâmico	591,5
98	éster de <i>tert</i> -butila de ácido [5-(2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}-benzoilamino)-pentil]-carbâmico	581,5
99	éster de <i>tert</i> -butila de ácido 4-[2-(2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}-benzoilamino)-etil]-piperazina-1-carboxílico	618,5
101	4-[2-(3-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	363,3

Exemplo 6

4-[2-(4-fenil-piperidin-1-il)-propil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (Composto **116**)



Síntese de 4-[2-(4-fenil-piperidin-1-il)-propil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (Composto **116**). Um frasco de 100 mL foi equipado com uma barra de agitação magnética. O frasco foi purgado com N₂ e carregado com Composto **1-6** de cetona (0,45 g, 2,2 mmol), Composto **1-9** de 4-fenilpiperidina (0,39 g, 2,4 mmol) e isopropóxido de titânio (IV) (2,83 g, 10 mmol). A mistura foi aquecida em um banho de óleo em 50 °C durante 1,5 h, quando a reação foi julgada completa por TLC. A mistura de reação foi res-

friada a temperatura ambiente e uma suspensão de boroidreto de sódio (0,52 g, 14 mmol) em etanol absoluto (10 mL) foi cuidadosamente adicionada à mistura de reação, que foi diluída com etanol absoluto (18 mL). Depois de agitação durante 15 h, solução de hidróxido de sódio a 1N (28 mL) foi

5 adicionada e uma grande quantidade de sólido branco foi formada. Ele foi diluído com H₂O (10 mL) e agitado vigorosamente com CH₂Cl₂ (50 mL). A suspensão foi filtrada por meio de uma almofada de Celite® (15 g), que foi lavada com diclorometano (3 x 20 mL). O filtrado foi transferido a um funil separatório. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com

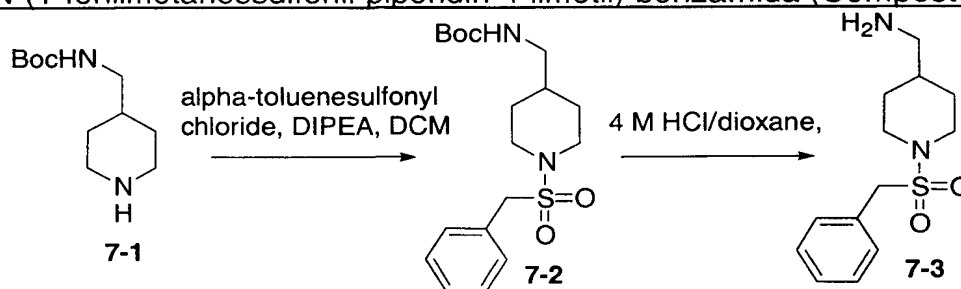
10 cloreto de metileno (2 x 40 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secados (Na₂SO₄), concentrados, e purificados através de cromatografia em sílica gel *flash* (50 g, eluição com EtOAc a 20% em hexanos, 1000 mL). O eluente foi coletado em frações de 50 mL. Frações 7 a 11 estavam combinadas e concentradas para produzir Composto **116** como um óleo incolor

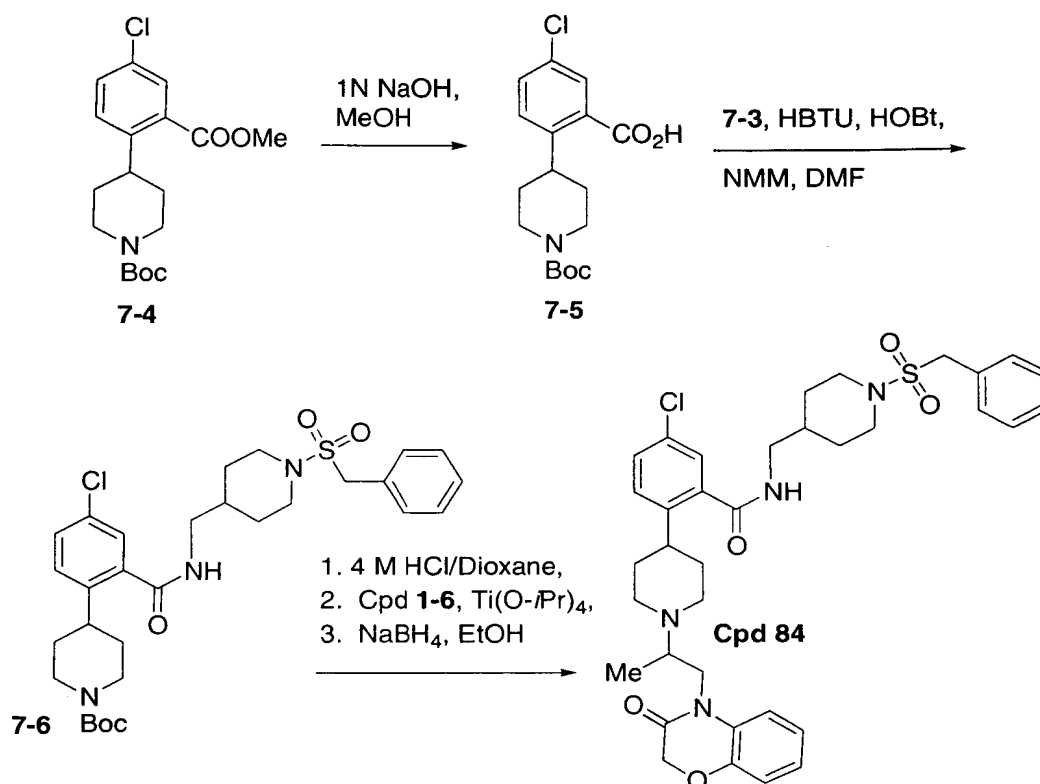
15 (0,30 g, 39%). $R_f = 0,49$ (EtOAc a 30%/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32 a 7,25 (m, 2H), 7,21 a 7,16 (m, 3H), 7,11 a 6,99 (m, 4H), 4,66 a 4,55 (m, 2H), 4,11 a 3,94 (m, 2H), 3,10 a 2,97 (m, 2H), 2,78 a 2,74 (m, 1H), 2,57 a 2,32 (m, 3H), 1,86 a 1,59 (m, 4H), 1,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 164,8, 146,7, 145,9, 128,9, 128,5, 127,0, 126,2, 123,9, 122,8,

20 117,3, 115,7, 67,9, 56,7, 52,1, 47,4, 43,8, 43,2, 34,4, 33,8, 11,7.

Exemplo 7

5-cloro-2-{1-[1-metil-2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(1-fenilmetanossulfonil-piperidin-4-ilmetil)-benzamida (Composto **84**)





Legenda: cloreto de alfa-toluenossulfonila / dioxano

Etapa 1. Síntese de éster de *terc*-butila de ácido (1-fenilmetanossulfonil-piperidina-4-ilmetil)-carbâmico (Composto 7-2).

Composto 7-1 (1,00 g, 4,67 mmol) foi dissolvido em diclorometano (50 mL) e tratado com DIPEA (2,44 mL, 14,0 mmol). A mistura de reação foi colocada em um banho de gelo antes de adição do cloreto de alfa-toluenossulfonila (890 mg, 4,67 mmol). A mistura de reação foi deixada aquecer a temperatura ambiente durante um período de 48 h. A reação foi despejada em 50 ml de diclorometano e lavada com solução de ácido hidrocórico a 1 N (2 x 30 mL), solução de hidróxido de sódio a 1 N (2 x 30 mL), e salmoura (50 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada para produzir Composto 7-2 (1,1 g, 64%) como um sólido branco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (m, 5H), 4,60 (bs, NH), 4,20 (s, 2H), 3,65 (d, J = 12 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,53 (m, 2H), 1,63 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,43 (m & s, 10H), 1,12 (m, 2H); MS (ES⁺) m/z 269,1 (M-Boc+1).

Etapa 2. Síntese de cloridrato de (1-fenilmetanossulfonil-piperidin-4-il)-metilamina (Composto 7-3).

Uma suspensão de Composto **7-2** (142 mg, 0,386 mmol) foi agitada em dioxano (2 mL). Uma solução de cloreto de hidrogênio a 4 M em dioxano (1 mL, 4 mmol) foi adicionada e agitação continuada durante 2 h antes de concentração a uma rendimento de Composto **7-3-HCl** como um sólido branco. ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 7,38 (m, 5H), 4,39 (s, 2H), 3,57 (d, J =12 Hz, 2H), 2,70 a 2,63 (m, 4H), 1,77 a 1,60 (m, 3H), 1,12 (m, 2H); MS (ES $^+$) m/z 269,1 (M+1).

Etapa 3. Síntese de éster de *terc*-butila de ácido 4-{4-cloro-2-[(1-fenilmetanossulfonil-piperidin-4-ilmetil)-carbamoil]-fenil}-piperidina-1-carboxílico (Composto **7-6**).

Composto **7-4** (311 mg, 0,881 mmol) foi dissolvido em metanol (8 mL) e solução de hidróxido de sódio a 1 N (14 mL) foi adicionada. Esta solução foi aquecida a refluxo durante 18 h, resfriada a temperatura ambiente e concentrada para produzir Composto **7-5** (200 mg, 63%) como o sal de sódio. MS (m/z , ES $^+$) 240 (M-Boc+1). Composto **7-5** (200 mg, 0,55 mmol) foi dissolvido em dimetilformamida (5 mL) e tratado com N-metilmorfolina (194 μL , 1,77 mmol) e HOBt (7 mg, 0,05 mmol). Esta mistura foi esfriada a temperatura de banho de gelo antes de adição de uma mistura de Composto **7-3** (206 mg, 0,77 mmol) e N-metilmorfolina (194 μL , 1,77 mmol) em 5 mL de DMF. Uma vez que a solução equilibrou-se a temperatura de banho de gelo, HBTU (263 mg, 0,696 mmol) foi adicionada e agitação foi continuada em um banho de gelo durante 4 h. A mistura de reação foi diluída com 50 mL de EtOAc e lavada com solução de hidróxido de sódio a 1 N (2 x 30 mL), solução de ácido hidrocloreto a 1 N (2 x 30 mL), e salmoura (30 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada para produzir Composto **7-6** (0,26 g, 75% de rendimento cru) e foi usado como é na próxima reação. MS (ES $^+$) m/z 489,9 (M-Boc+1).

Etapa 4. Síntese de 5-cloro-2-{1-[1-metil-2-(3-oxo-2,3-diidrobenzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(1-fenilmetanossulfonil-piperidin-4-ilmetil)-benzamida (Composto **84**).

Composto **7-6** (0,26 g, 0,44 mmol) foi dissolvido em dioxano (2 mL) e tratado com uma solução de cloreto de hidrogênio a 4 M em dioxano

(1 mL, 4 mmol). Esta solução foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h, concentrada, e dissolvida em EtOAc (20 mL). A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 N (2 x 10 mL), secada sobre sulfato de sódio, e concentrada para produzir a piperidina intermediária como um óleo claro. Composto **1-6** (182 mg, 0,883 mmol) foi combinado com a piperidina intermediária e isopropóxido de titânio (IV) (1,0 mL, 3,3 mmol) e aquecido a 50 °C durante 1,5 h. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e uma suspensão de boroidreto de sódio (171 mg, 4,62 mmol) em etanol absoluto (1 mL) foi adicionada. Depois de 15 min adicionais etanol absoluto (10 mL) foi adicionado. Depois de 20 h, a mistura de reação foi despejada em solução de hidróxido de sódio a 1 N (20 mL) e os sólidos foram filtrados. O filtrado básico foi diluído com 50 mL de EtOAc e separado. A camada de EtOAc foi lavada com NaOH a 1 N (2 x 20 mL), secada sobre sulfato de sódio e concentrada a um óleo do tipo vítreo. O óleo foi purificado em HPLC de fase reversa (gradiente acetonitrilo em 35 a 90% em água, ambos com TFA a 0,2 %) para produzir Composto **84** (17,7 mg, 5% durante 3 etapas). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46 a 7,39 (m, 7H), 7,25 a 7,00 (m, 5H), 6,01 (t, J = 7 Hz, NH), 4,62 (m, 2H), 4,6 a 4,3 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,8 a 2,7 (m, 12H), 2,6 a 1,2 (m, 8H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); MS (ES⁺) m/z 679,2 (M+1).

20 Exemplos Biológicos

Exemplo 1

Ensaio de Fluxo de Cálcio

Um ensaio de mobilização de cálcio com base em uma Leitora de Placa de Imageamento de Fluorescência (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) foi usado para determinar atividade de antagonista, depois de uma incubação de 5 min, em resposta ao peptídeo cíclico de agonista (Ac)-CFWK(2-Nal)C-NH₂ (FLIPR EC₅₀ = 0,54 ± 0,2 nM, rU-II Ki = 0,12 ± 0,05 nM) em 1 nM (W. A. Kinney, H. R. Almond, Jr., J. Qi, C. E. Smith, R. J. Santulli, L. de Garavilla, P. Andrade-Gordon, D. S. Cho, A. M. Everson, M. A. Feinstein, P. A. Leung, B. E. Maryanoff, *Angew. Chem., Intl. Ed.* **2002**, 41, 2940-2944), em células de CHO transfectadas com GPR14 de rato (U-II receptor) (M. Tal, D. A. Ammar, M. Karpuj, V. Krizhanovsky, M. Naim, D. A.

Thompson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1995**, *209*, 752-759. A. Marchese, M. Heiber, T. Nguyen, H. H. Heng, V. R. Saldivia, R. Cheng, P. M. Murphy, L. C. Tsui, X. Shi, P. Gregor, *Genomics* **1995**, *29*, 335-344).

Para derivar estas células, a seqüência de codificação completa de U II de rato (No. de Acesso de Genbank U32673) foi amplificada por PCR aninhado de cDNA marathon-Ready de coração de rato. PCR foi realizada por uso do PFU de DNA polimerase (Stratagene) seguindo condições sugeridas por um fabricante. Os produtos de PCR foram clonados em pcDNA3 (Invitrogen) digerido com EcoR I e Xba I. Clones contendo receptor de U II de rato foram verificados através de sequenciamento completo da inserção de receptor de U II para assegurar uma falta de erros introduzidos por PCR. O vetor construído foi transfectado em células de CHO por uso de lipofectamina (GIBCO BRL). células de CHO com alta expressão de receptor de U II de rato foram selecionadas e estabelecidas como linhagens de célula estáveis por uso de G418. Células de CHO foram semeadas em 25.000 células por cavidade em placas de micro-título de fundo claro de 96 cavidades 24 h antes de ensaio. Células em meios de cultura (DMEM/F12 contendo HEPES a 15 mM, L-glutamina, cloridrato de piridoxina; soro bovino fetal a 10%; 1 mg/mL de sulfato de G418; antibiótico-antimicótico; pH 7,4) foram carregadas com tintura de proprietário, do Kit de Ensaio de Cálcio de FLIPR (Molecular Devices), preparadas em tampão de ensaio (Solução de Sais Equilibrada de Hanks, HEPES a 20 mM, BSA a 0,1%, probenecida a 2,5 mM, pH 7,4), e incubadas durante 1 h em 37 °C. Determinações de mobilização de cálcio estavam desempenhadas em temperatura ambiente (23 °C). O uso de GPR14 de rato foi considerado aceitável, porque U II humana possui afinidade similar para GPR14 de humano ou rato nas células transfectadas (S. A. Douglas, E. H. Ohlstein, *Trends Cardiovasc. Med.* **2000**, *10*, 229-237). Os dados resultantes são mostrados na Tabela 3.

Exemplo 2

30 Ensaio de Ligação de Radioligando Humano

Mioblastos de Músculo Esquelético Humano (HSMM) foram obtidos de Cambrex, e foram cultivados de acordo com instrução do fabricante.

Viabilidade de célula foi examinada por exclusão de azul de tripano. Células em menos do que 4 passagens foram usadas em todos os estudos. Para os experimentos de ligação de (^{125} I)-U II (descrito em: "Characterization of Functional Urotensin II Receptors in Human Skeletal Muscle Myoblasts: Comparison with Angiotensin II Receptors" J. Qi, L. K. Minor, C. Smith, B. Hu, J. Yang, P. Adrade-Gordon, B. Damiano, *Peptides* **2005**, *26*, 683-690), HSMM foram semeados em placas Costar de 12 cavidades em meio completo durante 48 h para alcançar 70% de confluência. O meio de ligação usado foi meio de Eagle's modificado por Dulbecco's (DMEM) contendo 2 mg/ml de BSA e HEPES a 25 mM (pH 7,4). As células foram lavadas em temperatura ambiente 2x com o meio de ligação, e foram incubadas com 0,2 ml por cavidade de meio de ligação preparado contendo (^{125} I)-U II a 0,150 M e compostos durante 3 h. As células foram lavadas 4x com o meio de ligação e solubilizadas em SDS a 1% e NaOH a 0,5 N. Radioatividade foi quantificada por contagem de gama.

(^{125} I)-U II radiorrotulada ligou-se especificamente e saturadamente a HSMM aderentes intactos. Os ensaios de ligação foram desempenhados em 25 °C a captação não específica inferior de (^{125} I)-U II pelas células que são visto em 37 °C. Usando este método, a ligação não específica estava abaixo de 10% de ligação total. Análise dos dados de saturação usando a técnica de ajuste de curva não linear de GraphPad Prism Version 3.0 revelou que o melhor ajuste observado foi para um modelo de um sítio. O valor de Kd derivado foi $0,309 \pm 0,022$ nM (N=3 experimentos) com o declive de Hill perto da unidade. Com base no número de células em uma cavidade e valor de Bmax, o número de receptores de UT em HSMM foi 2311 ± 236 por célula (N=3 experimentos). Um experimento de curso de tempo demonstrou que ligação de (^{125} I)-U II a HSMM alcançou estado estável em 3 h, e permaneceu constante até 5 horas, o tempo mais longo medido. U II humana, quando adicionada no tempo 0, eficientemente removeu ligação específica de (^{125} I)-U II com um Ki de $0,425 \pm 0,096$ nM (N=3 experimentos). Os dados resultantes são mostrados na Tabela 4.

Tabela 3

Avaliação *In Vitro* de Receptores de UII de Rato usando FLIPR*

Cpt	IC ₅₀ (μM)	Cpt	IC ₅₀ (μM)
1	7,5	59	10
2	7,9	60	0,5
3	4,2	61	2
4	3,1	62	0,9
5	11	63	0,4
6	10	64	0,52
7	19	65	0,33
8	14	66	0,02
9	3,2	67	0,21
10	13	68	0,1
11	5,4	69	0,15
12	10	70	0,03
13	8	71	0,27
14	4	72	0,05
15	8	73	1,9
16	8	74	0,05
17	7	75	0,04
18	15	76	0,15
19	6	77	0,03
20	2	78	0,1
21	9	79	0,037
22	13	80	0,21
23	7	81	0,53
24	12	82	0,17
25	4	83	0,36
26	2	84	2
27	43	85	18
28	9	86	24
29	20	87	47
30	32	88	28
31	13	89	23
32	14	90	15
33	4	91	21

Cpt	IC ₅₀ (μM)	Cpt	IC ₅₀ (μM)
34	3	92	20
35	3	93	32
36	25	94	0,29
37	30	95	0,64
38	23	96	3,5
39	32	97	5,4
40	4	98	1,6
41	21	99	1,1
42	20	100	0,45
43	18	101	19
44	21	102	7,6
45	16	103	24
46	6	104	26
47	7	105	7
48	43	106	14
49	38	107	9,1
50	2,5	108	8,8
51	22	109	5
52	16	110	11
53	18	111	8
54	7	112	5
55	2	113	4,4
56	8		7
57	1,3		21
58	0,60		70

*Inibição de mobilização de Ca²⁺ induzido por acetil-cíclico[Cys-Phe-Trp-Lys-(2-Nal)-Cys]-NH₂ (FLIPR) em células de CHO transfectadas com receptor de Ull de rato referenciadas em: "Structure-Function Analysis of Uroten-sin II and Its Use in the Construction of a Ligand-Receptor Working Model"

- 5 W. A. Kinney, H. R. Almond, Jr., J. Qi, C. E. Smith, R. J. Santulli, L. de Garavilla, P. Andrade-Gordon, D. S. Cho, A. M. Everson, M. A. Feinstein, P. A. Leung, B. E. Maryanoff, *Angewandte Chemie, Int. Ed.* **2002**, *41*, 2940-2944.

Tabela 4Avaliação *In Vitro* de Ligação de receptores de UII de Humano*

Cpt	Ki (μM)	Cpt	Ki (M)
1	2,9	70	25
3	0,33	72	0,03
20	0,72	74	0,1
26	0,75	75	0,03
34	0,62	76	0,04
35	0,59	77	0,04
50	0,43	78	0,04
55	0,84	79	0,05
57	0,19	82	0,12
58	0,14	83	0,22
60	0,15	84	0,21
61	0,26	94	1,9
63	0,05	95	1,3
65	0,03	98	1,4
66	0,06	99	1,4
67	0,03	100	1,2
68	0,05	113	1,7
69	0,06		

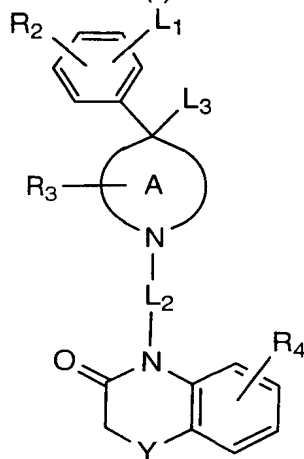
*Os experimentos de ligação de (¹²⁵I)-U II são descritos em: "Characterization of Functional Urotensin II Receptors in Human Skeletal Muscle Myoblasts: Comparison with Angiotensin II Receptors" J. Qi, L. K. Minor, C. Smith, B. Hu, J. Yang, P. Andrade-Gordon, B. Damiano, *Peptides* **2005**, 26, 683-690.

Embora a especificação antecedente ensine os princípios da presente invenção, com exemplos fornecidos para o propósito de ilustração, será entendido que a prática da invenção abrange a totalidade das variações, adaptações e/ou modificações usuais como entrando dentro do escopo das seguintes reivindicações e seus equivalentes.

Todas as publicações descritas na especificação acima são por meio deste incorporadas através de referência na totalidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula (I):



e formas deste, em que

5 Anel A é selecionado do grupo consistindo em piperidinila, 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-enila, 8-aza-biciclo[3.2.1]octila e 1,2,3,6-tetraidro-piridinila;

Y é selecionado do grupo consistindo em CH₂, O e S;

L₁ está ausente ou é selecionado do grupo consistindo em -C(O)O-R₁, -C(O)N(R₅)-R₁ e -NHC(O)-R₁;

10 L₂ é C₁₋₈alquila;

L₃ está ausente ou é -C(O)N(R₅)-R₇;

R₁ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, arila, aril-C₁₋₈alquila, C₃₋₁₄cicloalquila, C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquila, heterociclila, heterociclil-C₁₋₈alquila, heteroarila e heteroaril-C₁₋₈alquila,

15 em que C₁₋₈alquila é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, halogênio, hidróxi e -NHR₆,

em que C₁₋₈alcóxi é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, 20 halogênio, hidróxi e -NHR₆,

em que cada exemplo de arila é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, halogênio e halo-C₁₋₈alquila, e

em que cada exemplo de heterociclila é opcionalmente substituído com oxo, C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-N(R₅)-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila ou aril-C₁₋₈alquil-sulfonila;

5 R₂ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi e halogênio;

 R₃ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁₋₄alquila;

10 R₄ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, hidróxi e halogênio;

 R₅ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁₋₄alquila;

15 R₆ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-N(R₅)-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila e aril-C₁₋₈alquil-sulfonila; e,

 R₇ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, arila, aril-C₁₋₈alquila, C₃₋₁₄cicloalquila, C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquila, heterociclila, heterocicli-C₁₋₈alquila, heteroarila e heteroaril-C₁₋₈alquila.

20 2. Composto da reivindicação 1, em que Anel A é piperidinila.

 3. Composto da reivindicação 1, em que Anel A é 8-azabíciclo[3.2.1]oct-2-enila.

 4. Composto da reivindicação 1, em que Anel A é 8-azabíciclo[3.2.1]octila.

25 5. Composto da reivindicação 1, em que Anel A é 1,2,3,6-tetraidro-piridinila.

 6. Composto da reivindicação 1, em que Y é CH₂.

 7. Composto da reivindicação 1, em que Y é O.

 8. Composto da reivindicação 1, em que Y é S.

30 9. Composto da reivindicação 1, em que R₁ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, aril-C₁₋₈alquila, C₃₋₁₄cicloalquila, C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquila, heterociclila, heterocicli-C₁₋₈alquila e heteroaril-

C₁₋₈alquila,

em que C₁₋₈alquila é opcionalmente substituída com um substituinte selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, hidróxi e -NHR₆,

em que C₁₋₈alcóxi é opcionalmente substituído com -NHR₆,

5 em que cada exemplo de arila é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, halogênio e halo-C₁₋₈alquila, e

em que cada exemplo de heterociclila é opcionalmente substituído com oxo, C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila ou aril-C₁₋₈alquil-sulfonila.

10 10. Composto da reivindicação 9, em que R₁ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, fenil-C₁₋₈alquila, naftil-C₁₋₈alquila, indanila, ciclopropil-C₁₋₈alquila, cicloexil-C₁₋₈alquila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila, pirrolidinil-C₁₋₈alquila, piperidinila-C₁₋₈alquila, piperazinil-C₁₋₈alquila, furanil-C₁₋₈alquila, tienil-C₁₋₈alquila, imidazolil-C₁₋₈alquila, piridinil-C₁₋₈alquila e indolil-C₁₋₈alquila,

em que cada exemplo de fenila é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, cloro, fluoro, bromo e halo-C₁₋₈alquila, e

20 em que cada exemplo de 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila, pirrolidinil-C₁₋₈alquila, piperidinila-C₁₋₈alquila, e piperazinil-C₁₋₈alquila é opcionalmente substituída com oxo, C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila ou aril-C₁₋₈alquil-sulfonila.

25 11. Composto da reivindicação 1, em que R₂ é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi e halogênio.

12. Composto da reivindicação 1, em que R₃ é um ou dois substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁₋₄alquila.

13. Composto da reivindicação 1, em que R₄ é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila e halogênio.

14. Composto da reivindicação 1, em que R_5 é hidrogênio.

15. Composto da reivindicação 1, em que R_5 é C_{1-4} alquila.

16. Composto da reivindicação 1, em que R_6 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquil-carbonila, C_{1-8} alcóxi-carbonila, C_{1-8} alquil-
5 N(R_5)-carbonila, aril- C_{1-8} alcóxi-carbonila, aril-N(R_5)-carbonila, aril- C_{1-8} alquil-
N(R_5)-carbonila e aril- C_{1-8} alquil-sulfonila.

17. Composto da reivindicação 1, em que R_6 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquil-carbonila, C_{1-8} alcóxi-carbonila, C_{1-8} alquil-
N(R_5)-carbonila, fenil- C_{1-8} alcóxi-carbonila, fenil-N(R_5)-carbonila, fenil- C_{1-8}
10 alquil-N(R_5)-carbonila e fenil- C_{1-8} alquil-sulfonila.

18. Composto da reivindicação 1, em que R_7 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila e aril- C_{1-8} alquila.

19. Composto da reivindicação 1, em que R_7 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila e fenil- C_{1-8} alquila.

20. Composto da reivindicação 1, em que

Anel A é selecionado do grupo consistindo em piperidinila, 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-enila, 8-aza-biciclo[3.2.1]octila e 1,2,3,6-tetrahidropiridinila;

R_1 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi, aril- C_{1-8} alquila, C_{3-14} cicloalquila, C_{3-14} cicloalquil- C_{1-8} alquila, heterociclila, heterociclil- C_{1-8} alquila e heteroaril- C_{1-8} alquila,

em que C_{1-8} alquila é opcionalmente substituída com um substituinte selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alcóxi, hidróxi e $-NR_6$,

em que C_{1-8} alcóxi é opcionalmente substituído com $-NHR_6$,

25 em que cada exemplo de arila é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alcóxi, halogênio e halo- C_{1-8} alquila, e

em que cada exemplo de heterociclila é opcionalmente substituído com oxo, C_{1-8} alquil-carbonila, C_{1-8} alcóxi-carbonila, aril-carbonila, aril- C_{1-8} alcóxi-carbonila, aril- C_{1-8} alquil-N(R_5)-carbonila ou aril- C_{1-8} alquil-sulfonila;

R_2 é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi e halogênio;

R_3 é um ou dois substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_{1-4} alquila;

R_4 é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_{1-8} alquila e halogênio;

5 R_6 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquil-carbonila, C_{1-8} alcóxi-carbonila, C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila, aril- C_{1-8} alcóxi-carbonila, aril- $N(R_5)$ -carbonila, aril- C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila e aril- C_{1-8} alquil-sulfonila; e

R_7 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila e aril- C_{1-8} alquila.

10 21. Composto da reivindicação 20, em que

R_1 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi, fenil- C_{1-8} alquila, naftil- C_{1-8} alquila, indanila, ciclopropil- C_{1-8} alquila, cicloexil- C_{1-8} alquila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila, pirrolidinil- C_{1-8} alquila, piperidinila- C_{1-8} alquila, piperazinil- C_{1-8} alquila, furanil- C_{1-8} alquila, tienil- C_{1-8} alquila, imidazolil-
15 C_{1-8} alquila, piridinil- C_{1-8} alquila e indolil- C_{1-8} alquila,

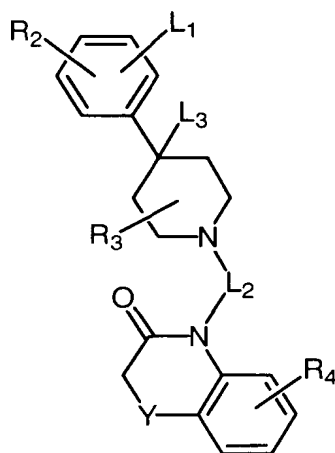
em que cada exemplo de fenila é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alcóxi, cloro, fluoro, bromo e halo- C_{1-8} alquila, e

em que cada exemplo de 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila, pirrolidinil- C_{1-8} alquila, piperidinila- C_{1-8} alquila, piperazinil- C_{1-8} alquila é opcionalmente substituída com oxo, C_{1-8} alquil-carbonila, C_{1-8} alcóxi-carbonila, aril-carbonila, aril- C_{1-8} alcóxi-carbonila, aril- C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila ou aril- C_{1-8} alquil-sulfonila;

R_6 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquil-carbonila, C_{1-8} alcóxi-carbonila, C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila, fenil- C_{1-8} alcóxi-carbonila, fenil- $N(R_5)$ -carbonila, fenil- C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila e fenil- C_{1-8} alquil-sulfonila; e

R_7 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila e fenil- C_{1-8} alquila.

30 22. Composto de Fórmula (Ia):



e formas deste, em que

Y é selecionado do grupo consistindo em CH₂, O e S;

L₁ está ausente ou é selecionado do grupo consistindo em -C(O)O-R₁, -C(O)N(R₅)-R₁ e -NHC(O)-R₁;

5 L₂ é C₁₋₈alquila;

L₃ está ausente ou é -C(O)N(R₅)-R₇;

R₁ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, arila, aril-C₁₋₈alquila, C₃₋₁₄cicloalquila, C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquila, heterociclila, heterociclil-C₁₋₈alquila, heteroarila e heteroaril-C₁₋₈alquila,

10 em que C₁₋₈alquila é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, halogênio, hidróxi e -NHR₆,

em que C₁₋₈alcóxi é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi,

15 halogênio, hidróxi e -NHR₆,

em que cada exemplo de arila é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, halogênio e halo-C₁₋₈alquila, e

20 em que cada exemplo de heterociclila é opcionalmente substituído com oxo, C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-N(R₅)-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila ou aril-C₁₋₈alquil-sulfonila;

R₂ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi e halogênio;

R_3 é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_{1-4} alquila;

R_4 é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi, hidróxi e halogênio;

5 R_5 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_{1-4} alquila;

R_6 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquil-carbonila, C_{1-8} alcóxi-carbonila, C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila, aril-carbonila, aril- C_{1-8} alquil-carbonila, aril- C_{1-8} alcóxi-carbonila, aril- $N(R_5)$ -carbonila, aril- C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila e aril- C_{1-8} alquil-sulfonila; e,

R_7 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, arila, aril- C_{1-8} alquila, C_{3-14} cicloalquila, C_{3-14} cicloalquil- C_{1-8} alquila, heterociclila, heterociclil- C_{1-8} alquila, heteroarila e heteroaril- C_{1-8} alquila.

23. Composto da reivindicação 22, em que

15 R_1 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi, fenil- C_{1-8} alquila, naftil- C_{1-8} alquila, indanila, ciclopropil- C_{1-8} alquila, cicloexil- C_{1-8} alquila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila, pirrolidinil- C_{1-8} alquila, piperidinila- C_{1-8} alquila, piperazinil- C_{1-8} alquila, furanil- C_{1-8} alquila, tienil- C_{1-8} alquila, imidazolil- C_{1-8} alquila, piridinil- C_{1-8} alquila e indolil- C_{1-8} alquila,

20 em que C_{1-8} alquila é opcionalmente substituída com um substituinte selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alcóxi, hidróxi e $-NR_6$,

em que C_{1-8} alcóxi é opcionalmente substituído com $-NHR_6$,

em que cada exemplo de fenila é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alcóxi, cloro, fluoro, bromo e halo- C_{1-8} alquila, e

25 em que cada exemplo de 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila, pirrolidinil- C_{1-8} alquila, piperidinila- C_{1-8} alquila, piperazinil- C_{1-8} alquila é opcionalmente substituída com oxo, C_{1-8} alquil-carbonila, C_{1-8} alcóxi-carbonila, aril-carbonila, aril- C_{1-8} alcóxi-carbonila, aril- C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila ou aril- C_{1-8} alquil-sulfonila;

30 R_2 é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi e halogênio;

R_3 é um ou dois substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_{1-4} alquila;

R_4 é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_{1-8} alquila e halogênio;

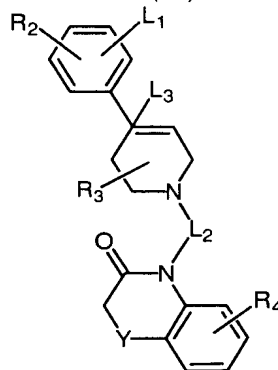
5 R_5 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_{1-4} alquila;

R_6 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquil-carbonila, C_{1-8} alcóxi-carbonila, C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila, fenil- C_{1-8} alcóxi-carbonila, fenil- $N(R_5)$ -carbonila, fenil- C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila e fenil- C_{1-8} alquil-sulfonila;

10 e

R_7 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila e fenil- C_{1-8} alquila.

24. Composto de Fórmula (Ib):



e formas deste, em que

15 Y é selecionado do grupo consistindo em CH_2 , O e S ;

L_1 está ausente ou é selecionado do grupo consistindo em $-C(O)O-R_1$, $-C(O)N(R_5)-R_1$ e $-NHC(O)-R_1$;

L_2 é C_{1-8} alquila;

L_3 está ausente ou é $-C(O)N(R_5)-R_7$;

20 R_1 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi, arila, aril- C_{1-8} alquila, C_{3-14} cicloalquila, C_{3-14} cicloalquil- C_{1-8} alquila, heterociclila, heterociclíl- C_{1-8} alquila, heteroarila e heteroaril- C_{1-8} alquila,

em que C_{1-8} alquila é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alcóxi,

25 halogênio, hidróxi e $-NHR_6$,

em que C₁₋₈alcóxi é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, halogênio, hidróxi e -NHR₆,

em que cada exemplo de arila é opcionalmente substituído com
 5 um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, halogênio e halo-C₁₋₈alquila, e

em que cada exemplo de heterociclila é opcionalmente substituído com oxo, C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-
 10 N(R₅)-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila ou aril-C₁₋₈alquil-sulfonila;

R₂ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi e halogênio;

R₃ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁₋₄alquila;

15 R₄ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, hidróxi e halogênio;

R₅ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁₋₄alquila;

R₆ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-N(R₅)-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila e aril-C₁₋₈alquil-sulfonila; e,
 20

R₇ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, arila, aril-C₁₋₈alquila, C₃₋₁₄cicloalquila, C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquila, heterociclila, heterocicli-C₁₋₈alquila, heteroarila e heteroaril-C₁₋₈alquila.
 25

25. Composto da reivindicação 24, em que

R₁ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, fenil-C₁₋₈alquila, naftil-C₁₋₈alquila, indanila, ciclopropil-C₁₋₈alquila, cicloexil-C₁₋₈alquila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila, pirrolidinil-C₁₋₈alquila, piperidinila-C₁₋₈alquila, piperazinil-C₁₋₈alquila, furanil-C₁₋₈alquila, tienil-C₁₋₈alquila, imidazolil-C₁₋₈alquila, piridinil-C₁₋₈alquila e indolil-C₁₋₈alquila,
 30

em que C₁₋₈alquila é opcionalmente substituída com um substitui-

inte selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alcóxi, hidróxi e $-NR_6$,

em que C_{1-8} alcóxi é opcionalmente substituído com $-NHR_6$,

em que cada exemplo de fenila é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alcóxi, cloro, fluoro, bromo e halo- C_{1-8} alquila, e

em que cada exemplo de 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila, pirrolidinil- C_{1-8} alquila, piperidinila- C_{1-8} alquila, piperazinil- C_{1-8} alquila é opcionalmente substituída com oxo, C_{1-8} alquil-carbonila, C_{1-8} alcóxi-carbonila, aril-carbonila, aril- C_{1-8} alcóxi-carbonila, aril- C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila ou aril- C_{1-8} alquil-sulfonila;

R_2 é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi e halogênio;

R_3 é um ou dois substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_{1-4} alquila;

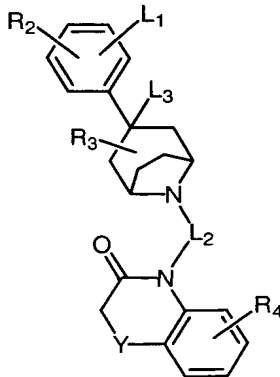
R_4 é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_{1-8} alquila e halogênio;

R_5 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_{1-4} alquila;

R_6 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquil-carbonila, C_{1-8} alcóxi-carbonila, C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila, fenil- C_{1-8} alcóxi-carbonila, fenil- $N(R_5)$ -carbonila, fenil- C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila e fenil- C_{1-8} alquil-sulfonila; e

R_7 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila e fenil- C_{1-8} alquila.

26. Composto de Fórmula (Ic):



e formas deste, em que

Y é selecionado do grupo consistindo em CH₂, O e S;

L₁ está ausente ou é selecionado do grupo consistindo em -C(O)O-R₁, -C(O)N(R₅)-R₁ e -NHC(O)-R₁;

5 L₂ é C₁₋₈alquila;

L₃ está ausente ou é -C(O)N(R₅)-R₇;

R₁ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, arila, aril-C₁₋₈alquila, C₃₋₁₄cicloalquila, C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquila, heterociclila, heterocicilil-C₁₋₈alquila, heteroarila e heteroaril-C₁₋₈alquila,

10 em que C₁₋₈alquila é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, halogênio, hidróxi e -NHR₆,

em que C₁₋₈alcóxi é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi,

15 halogênio, hidróxi e -NHR₆,

em que cada exemplo de arila é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, halogênio e halo-C₁₋₈alquila, e

20 em que cada exemplo de heterociclila é opcionalmente substituído com oxo, C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-N(R₅)-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila ou aril-C₁₋₈alquil-sulfonila;

R₂ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi e halogênio;

25 R₃ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁₋₄alquila;

R₄ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, hidróxi e halogênio;

30 R₅ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁₋₄alquila;

R₆ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-

carbonila, aril- C_{1-8} alcóxi-carbonila, aril- $N(R_5)$ -carbonila, aril- C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila e aril- C_{1-8} alquil-sulfonila; e,

R_7 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, arila, aril- C_{1-8} alquila, C_{3-14} cicloalquila, C_{3-14} cicloalquil- C_{1-8} alquila, heterociclila, heterociclil- C_{1-8} alquila, heteroarila e heteroaril- C_{1-8} alquila.

27. Composto da reivindicação 26, em que

R_1 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi, fenil- C_{1-8} alquila, naftil- C_{1-8} alquila, indanila, ciclopropil- C_{1-8} alquila, cicloexil- C_{1-8} alquila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila, pirrolidinil- C_{1-8} alquila, piperidinila- C_{1-8} alquila, piperazinil- C_{1-8} alquila, furanil- C_{1-8} alquila, tienil- C_{1-8} alquila, imidazolil- C_{1-8} alquila, piridinil- C_{1-8} alquila e indolil- C_{1-8} alquila,

em que C_{1-8} alquila é opcionalmente substituída com um substituinte selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alcóxi, hidróxi e $-NR_6$,

em que C_{1-8} alcóxi é opcionalmente substituído com $-NHR_6$,

em que cada exemplo de fenila é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alcóxi, cloro, fluoro, bromo e halo- C_{1-8} alquila, e

em que cada exemplo de 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila, pirrolidinil- C_{1-8} alquila, piperidinila- C_{1-8} alquila, piperazinil- C_{1-8} alquila é opcionalmente substituída com oxo, C_{1-8} alquil-carbonila, C_{1-8} alcóxi-carbonila, aril-carbonila, aril- C_{1-8} alcóxi-carbonila, aril- C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila ou aril- C_{1-8} alquil-sulfonila;

R_2 é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_{1-8} alquila, C_{1-8} alcóxi e halogênio;

R_3 é um ou dois substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_{1-4} alquila;

R_4 é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_{1-8} alquila e halogênio;

R_5 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_{1-4} alquila;

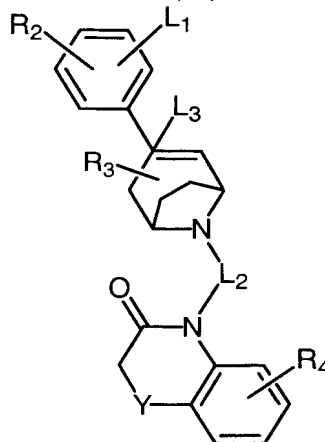
R_6 é selecionado do grupo consistindo em C_{1-8} alquil-carbonila, C_{1-8} alcóxi-carbonila, C_{1-8} alquil- $N(R_5)$ -carbonila, fenil- C_{1-8} alcóxi-carbonila, fe-

nil-N(R₅)-carbonila, fenil-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila e fenil-C₁₋₈alquil-sulfonila;
e

R₇ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila e fenil-C₁₋₈alquila.

5

28. Composto de Fórmula (Id):



e formas deste, em que

Y é selecionado do grupo consistindo em CH₂, O e S;

L₁ está ausente ou é selecionado do grupo consistindo em -C(O)O-R₁, -C(O)N(R₅)-R₁ e -NHC(O)-R₁;

10

L₂ é C₁₋₈alquila;

L₃ está ausente ou é -C(O)N(R₅)-R₇;

R₁ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, arila, aril-C₁₋₈alquila, C₃₋₁₄cicloalquila, C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquila, heterociclila, heterocicilil-C₁₋₈alquila, heteroarila e heteroaril-C₁₋₈alquila,

15

em que C₁₋₈alquila é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, halogênio, hidróxi e -NHR₆,

em que C₁₋₈alcóxi é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, halogênio, hidróxi e -NHR₆,

20

em que cada exemplo de arila é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, halogênio e halo-C₁₋₈alquila, e

em que cada exemplo de heterociclila é opcionalmente substituído

ido com oxo, C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-N(R₅)-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila ou aril-C₁₋₈alquil-sulfonila;

5 R₂ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi e halogênio;

R₃ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁₋₄alquila;

R₄ é um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, hidróxi e halogênio;

10 R₅ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁₋₄alquila;

R₆ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-N(R₅)-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila e aril-C₁₋₈alquil-sulfonila; e,

R₇ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, arila, aril-C₁₋₈alquila, C₃₋₁₄cicloalquila, C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquila, heterociclila, heterociclil-C₁₋₈alquila, heteroarila e heteroaril-C₁₋₈alquila.

29. Composto da reivindicação 28, em que

20 R₁ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi, fenil-C₁₋₈alquila, naftil-C₁₋₈alquila, indanila, ciclopropil-C₁₋₈alquila, cicloexil-C₁₋₈alquila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila, pirrolidinil-C₁₋₈alquila, piperidinila-C₁₋₈alquila, piperazinil-C₁₋₈alquila, furanil-C₁₋₈alquila, tienil-C₁₋₈alquila, imidazolil-C₁₋₈alquila, piridinil-C₁₋₈alquila e indolil-C₁₋₈alquila,

25 em que C₁₋₈alquila é opcionalmente substituída com um substituinte selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, hidróxi e -NR₆,

em que C₁₋₈alcóxi é opcionalmente substituído com -NHR₆,

em que cada exemplo de fenila é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alcóxi, cloro, fluoro, bromo e halo-C₁₋₈alquila, e

30 em que cada exemplo de 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinila, pirrolidinil-C₁₋₈alquila, piperidinila-C₁₋₈alquila, piperazinil-C₁₋₈alquila é opcionalmen-

te substituída com oxo, C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-carbonila, aril-C₁₋₈alcóxi-carbonila, aril-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila ou aril-C₁₋₈alquil-sulfonila;

5 R₂ é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila, C₁₋₈alcóxi e halogênio;

R₃ é um ou dois substituintes cada um selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁₋₄alquila;

R₄ é um substituinte selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁₋₈alquila e halogênio;

10 R₅ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁₋₄alquila;

R₆ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquil-carbonila, C₁₋₈alcóxi-carbonila, C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila, fenil-C₁₋₈alcóxi-carbonila, fenil-N(R₅)-carbonila, fenil-C₁₋₈alquil-N(R₅)-carbonila e fenil-C₁₋₈alquil-sulfonila;

15 e

R₇ é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₈alquila e fenil-C₁₋₈alquila.

30. Composto selecionado do grupo consistindo em:

Nível 1

2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-fenetil-benzamida,

N-benzil-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(3-fenil-propil)-benzamida,

2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(4-fenil-butil)-benzamida,

N-benzil-N-metil-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

N-[2-(3-metóxi-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

Nível 1

N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
 N-[2-(3,4-dimetóxi-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
 N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
 N-[2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
 N-[2-(2,5-dimetóxi-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
 N-[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
 N-[2-(2-metóxi-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
 N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
 N-[2-(3,5-dimetóxi-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
 N-metil-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-fenetil-benzamida,
 N-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
 N-(2-naftalen-2-il-etil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
 N-[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
 N-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
 N-[2-(2,3-difluoro-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
 N-ciclopropilmetil-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
 N-(1-metil-3-fenil-propil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
 N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

Nível 1

N-indan-1-il-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
 2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-fenil-propil)-benzamida,
 2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-propil-benzamida,
 2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida,
 N-cicloexilmetil-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
 N-furan-2-ilmetil-N-metil-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
 N-(2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-fenil)-3-fenil-propionamida,
 éster de *terc*-butila de ácido [4-(2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-butil]-carbâmico,
 N-(2-metóxi-etil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
 N-(3-metóxi-propil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
 N-(3-etóxi-propil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
 N-(3-hidróxi-propil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
 2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida,
 2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-piridin-2-ilmetil-benzamida,
 2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-piridin-2-il-etil)-benzamida,
 2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-piridin-3-ilmetil-benzamida,
 2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-piridin-4-ilmetil-benzamida,
 2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-piridin-4-il-etil)-benzamida,

Nível 1

2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-tiofen-2-ilmetil-benzamida,

2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-tiofen-2-il-etil)-benzamida,

N-(3-imidazol-1-il-propil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

N-(2-acetilamino-etil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

éster de *terc*-butila de ácido 4-[(2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico,

2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-benzamida,

2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-piperidin-1-il-etil)-benzamida,

4-(2-{4-[2-(3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carbonil)-fenil]-piperidin-1-il)-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,

N-[2-(3-naftalen-2-il-ureído)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

N-[2-(3-naftalen-1-il-ureído)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

éster de metila de ácido 5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzóico,

5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-fenetil-benzamida,

éster de *terc*-butila de ácido 4-[(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico,

5-cloro-N,N-dimetil-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

éster de *terc*-butila de ácido [4-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-butil]-carbâmico,

5-cloro-N-(2-naftalen-2-il-etil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

5-cloro-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

Nível 1

éster de benzila de ácido 4-[(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico,

N-(1-benzoil-piperidin-4-ilmetil)-5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida, 5-cloro-N-[1-(3,3-dimetil-butilil)-piperidin-4-ilmetil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

éster de *terc*-butila de ácido 4-[2-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-etil]-piperazina-1-carboxílico,

benzilamida de ácido 4-[(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico,

éster de *terc*-butila de ácido 4-[2-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-etil]-piperidina-1-carboxílico,

éster de benzila de ácido [4-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-butil]-carbâmico,

éster de *terc*-butila de ácido [5-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-pentil]-carbâmico,

5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-piperidin-1-il-etil)-benzamida,

5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(1-fenilmetanossulfonil-piperidin-4-ilmetil)-benzamida,

5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-piperazin-1-il-etil)-benzamida,

[6-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-hexil]-carbâmico éster de *terc*-butila de ácido,

éster de benzila de ácido [5-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-pentil]-carbâmico,

5-cloro-N-[5-(3,3-dimetil-butililamino)-pentil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

Nível 1

N-[5-(3-benzil-ureído)-pentil]-5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
 5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(5-fenilmetanossulfonilamino-pentil)-benzamida,
 éster de *terc*-butila de ácido {2-[2-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-etoxi]-etil}-carbâmico,
 5-cloro-N-[5-(3-isopropil-ureído)-pentil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,
 5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-[5-(3-fenil-ureído)-pentil]-benzamida,
 5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-[5-(3-fenetil-ureído)-pentil]-benzamida,
 éster de *terc*-butila de ácido [5-(5-cloro-2-{1-[2-(2-oxo-3,4-diidro-2H-quinolin-1-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-pentil]-carbâmico,
 5-cloro-2-{1-[1-metil-2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(1-fenilmetanossulfonil-piperidin-4-ilmetil)-benzamida,
 4-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperidin-1-il]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
 4-[2-(4-fenil-piperidin-1-il)-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
 4-{2-[4-(4-metóxi-fenil)-piperidin-1-il]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
 4-{2-[4-(3-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
 4-{2-[4-(2-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
 4-[2-(4-*p*-tolil-piperidin-1-il)-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
 4-[2-(4-*o*-tolil-piperidin-1-il)-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
 4-{2-[4-(3-cloro-fenil)-piperidin-1-il]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
 éster de metila de ácido 2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzol[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidina-4-il}-benzóico,
 éster de *terc*-butila de ácido 4-[2-(5-cloro-2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il}-benzoilamino)-etil]-piperazina-1-carboxílico,

Nível 1

éster de *terc*-butila de ácido [5-(5-cloro-2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il}-benzoilamino)-pentil]-carbâmico,

éster de *terc*-butila de ácido 4-[2-(2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}-benzoilamino)-etil]-piperazina-1-carboxílico,

éster de *terc*-butila de ácido [5-(2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}-benzoilamino)-pentil]-carbâmico,

éster de *terc*-butila de ácido [5-(2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}-benzoilamino)-pentil]-carbâmico,

éster de *terc*-butila de ácido 4-[2-(2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}-benzoilamino)-etil]-piperazina-1-carboxílico,

éster de *terc*-butila de ácido [5-(5-cloro-2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}-benzoilamino)-pentil]-carbâmico,

4-[2-(3-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,

éster de *terc*-butila de ácido [5-(5-cloro-2-{2,6-dimetil-1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il}-benzoilamino)pentil]-carbâmico,

amida de dimetila de ácido 1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico,

benzilamida de ácido 1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico,

fenetil-amida de ácido 1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico,

metil-fenetil-amida de ácido 1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico,

(3-fenil-propil)-amida de ácido 1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico,

(4-fenil-butil)-amida de ácido 1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-4-fenil-piperidina-4-carboxílico,

fenetil-amida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidina-4-carboxílico,

Nível 1

dimetilamida de ácido 1-[2-(6-cloro-3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-4-(4-cloro-fenil)-piperidina-4-carboxílico,

dimetilamida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-1-[2-(6-metil-3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidina-4-carboxílico,

dimetilamida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-1-[2-(6-fluoro-3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidina-4-carboxílico,

dimetilamida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidina-4-carboxílico,

dimetilamida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]tiazin-4-il)-etil]-piperidina-4-carboxílico,

dimetilamida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-1-[2-(2-oxo-3,4-diidro-2H-quinolin-1-il)-etil]-piperidina-4-carboxílico, e

4-[2-(4-fenil-piperidin-1-il)-propil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona.

31. Composto da reivindicação 30, em que o composto é selecionado do grupo consistindo em:

Nível 2

2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(3-fenil-propil)-benzamida,

N-(2-naftalen-2-il-etil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

N-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

éster de *terc*-butila de ácido [4-(2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-butil]-carbâmico,

éster de *terc*-butila de ácido 4-[(2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico,

N-[2-(3-naftalen-1-il-uréido)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-fenetil-benzamida,

Nível 2

éster de *terc*-butila de ácido 4-[(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico,

éster de *terc*-butila de ácido [4-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-butil]-carbâmico,

5-cloro-N-(2-naftalen-2-il-etil)-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

5-cloro-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

éster de benzila de ácido 4-[(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico,

N-(1-benzoil-piperidin-4-ilmetil)-5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

5-cloro-N-[1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-ilmetil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

éster de *terc*-butila de ácido 4-[2-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-etil]-piperazina-1-carboxílico,

benzilamida de ácido 4-[(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico,

éster de *terc*-butila de ácido 4-[2-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-etil]-piperidina-1-carboxílico,

éster de benzila de ácido [4-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-butil]-carbâmico,

éster de *terc*-butila de ácido [5-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-pentil]-carbâmico,

5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(2-piperidin-1-il-etil)-benzamida,

5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(1-fenilmetanossulfonil-piperidin-4-ilmetil)-benzamida,

Nível 2

éster de *terc*-butila de ácido [6-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-hexil]-carbâmico,

éster de benzila de ácido [5-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-pentil]-carbâmico,

5-cloro-N-[5-(3,3-dimetil-butililamino)-pentil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

N-[5-(3-benzil-ureído)-pentil]-5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(5-fenilmetanossulfonilamino-pentil)-benzamida,

éster de *terc*-butila de ácido {2-[2-(5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-etoxi]-etil}-carbâmico,

5-cloro-N-[5-(3-isopropil-ureído)-pentil]-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzamida,

5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-[5-(3-fenil-ureído)-pentil]-benzamida,

5-cloro-2-{1-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-[5-(3-fenetil-ureído)-pentil]-benzamida,

éster de *terc*-butila de ácido [5-(5-cloro-2-{1-[2-(2-oxo-3,4-diidro-2H-quinolin-1-il)-etil]-piperidin-4-il}-benzoilamino)-pentil]-carbâmico,

5-cloro-2-{1-[1-metil-2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-piperidin-4-il}-N-(1-fenilmetanossulfonil-piperidin-4-ilmetil)-benzamida,

éster de *terc*-butila de ácido 4-[2-(5-cloro-2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il}-benzoilamino)-etil]-piperazina-1-carboxílico, e

éster de *terc*-butila de ácido [5-(5-cloro-2-{8-[2-(3-oxo-2,3-diidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il}-benzoilamino)-pentil]-carbâmico.

32. Composição farmacêutica compreendendo o composto da reivindicação 1 ou uma forma deste e um portador, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável.

33. Método de tratamento ou prevenção de uma doença ou condição em um paciente cuja doença ou condição é afetada por antagonismo de um receptor de Urotensina II, cujo método compreende administração ao paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção de uma
5 quantidade eficaz do composto da reivindicação 1 ou uma forma deste.

34. Método para tratamento ou melhora de um distúrbio mediado por Urotensina II em um paciente em necessidade deste compreendendo administração ao paciente de uma quantidade eficaz do composto da reivindicação 1 ou uma forma deste.

10 35. Método de reivindicação 34, em que o distúrbio mediado por Urotensina II é selecionado de doença vascular crônica, hipertensão vascular, insuficiência cardíaca, aterosclerose, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, colite ulcerativa, colite inflamatória, disfunção renal, insuficiência renal, insuficiência renal causada por toxicidade induzida por fármaco, nefrotoxicidade e diarreia causada por agentes anti-neoplásicos, ne-
15 frototoxicidade causada por agentes de radiocontraste e aminoglicosídeos, pós-infarto do miocárdio, hipertensão pulmonar, fibrose pulmonar, resistência à insulina e tolerância a glicose prejudicada, diabetes, complicações diabéticas, nefropatia diabética, dor, doença de Alzheimer, convulsões, depressão, enxaqueca, psicose, ansiedade, déficit neuromuscular e acidente vascular cerebral.

36. Método de reivindicação 34, em que o distúrbio mediado por Urotensina II é selecionado de hipertensão vascular, insuficiência cardíaca, aterosclerose, insuficiência renal, insuficiência renal causada por toxicidade
25 induzida por fármaco, nefrotoxicidade e diarreia causada por agentes anti-neoplásicos, nefrotoxicidade causada por agentes de radiocontraste e aminoglicosídeos, pós-infarto do miocárdio, hipertensão pulmonar, fibrose pulmonar, resistência à insulina e tolerância a glicose prejudicada, diabetes, complicações diabéticas, nefropatia diabética, depressão, psicose, ansiedade e acidente vascular cerebral.

37. Método de reivindicação 34, em que a referida quantidade eficaz é de cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 300 mg/kg/dia.

38. Método de reivindicação 36, em que o distúrbio mediado por Urotensina II é insuficiência cardíaca.

39. Uso do composto da reivindicação 1 para a manufatura de um medicamento para tratamento ou melhora de um distúrbio mediado por Urotensina II em um paciente em necessidade deste.

40. Uso de reivindicação 39, em que o distúrbio mediado por Urotensina II é selecionado de doença vascular crônica, hipertensão vascular, insuficiência cardíaca, aterosclerose, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, colite ulcerativa, colite inflamatória, disfunção renal, insuficiência renal, insuficiência renal causada por toxicidade induzida por fármaco, nefrotoxicidade e diarreia causada por agentes anti-neoplásicos, nefrotoxicidade causada por agentes de radiocontraste e aminoglicosídeos, pós-infarto do miocárdio, hipertensão pulmonar, fibrose pulmonar, resistência à insulina e tolerância a glicose prejudicada, diabetes, complicações diabéticas, nefropatia diabética, dor, doença de Alzheimer, convulsões, depressão, enxaqueca, psicose, ansiedade, déficit neuromuscular e acidente vascular cerebral.

41. Uso de reivindicação 40, em que o distúrbio mediado por Urotensina II é selecionado de hipertensão vascular, insuficiência cardíaca, aterosclerose, insuficiência renal, insuficiência renal causada por toxicidade induzida por fármaco, nefrotoxicidade e diarreia causada por agentes anti-neoplásicos, nefrotoxicidade causada por agentes de radiocontraste e aminoglicosídeos, pós-infarto do miocárdio, hipertensão pulmonar, fibrose pulmonar, resistência à insulina e tolerância a glicose prejudicada, diabetes, complicações diabéticas, nefropatia diabética, depressão, psicose, ansiedade e acidente vascular cerebral.

42. Uso de reivindicação 41, em que o distúrbio mediado por Urotensina II é insuficiência cardíaca.

RESUMO

Patente de Invenção: "**ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE UROTENSINA II**".

5 A invenção é direcionada a antagonistas de receptor de Urotensina II. Mais especificamente, a presente invenção refere-se a certos novos compostos e métodos para preparo de compostos, composições, intermediários e derivados destes. Composições farmacêuticas e métodos para tratamento ou melhora de um distúrbio mediado por Urotensina II usando compostos da invenção são também descritos.