



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

(21) PI 0618814-1 A2



(22) Data de Depósito: 27/10/2006
(43) Data da Publicação: 29/04/2014
(RPI 2260)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 413/10
A61K 31/5377
A61K 31/5383
A61P 21/00
A61P 25/28
C07D 413/14
C07D 498/04

(54) **Título:** COMPOSTO OU UM SAL
FARMACOLOGICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO,
E, AGENTE FARMACÊUTICO

(57) **Resumo:**

(30) **Prioridade Unionista:** 24/11/2005 JP 2005-337952,
28/07/2006 JP 2006-205591

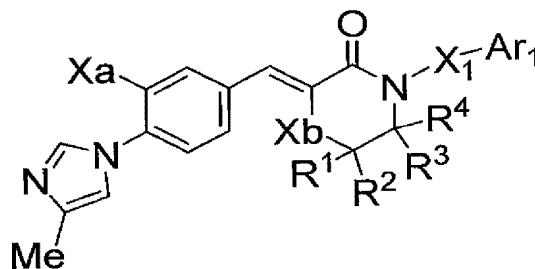
(73) **Titular(es):** EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

(72) **Inventor(es):** Erico Doi, Hiroaki Hagiwara, Koichi Ito, Koki
Kawano, Mamoru Takaishi, Nobuaki Sato, Noritaka Kitazawa, Takehiko
Miyagawa, Takeo Sasaki, Teiji Kimura, Toshihiko Kaneko

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

(86) **Pedido Internacional:** PCT JP2006321473 de 27/10/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/060810de
31/05/2007



“COMPOSTO OU UM SAL FARMACOLOGICAMENTE ACEITÁVEL
DO MESMO, E, AGENTE FARMACÊUTICO”

Campo Técnico

5 A presente invenção diz respeito a um composto de cinamida
do tipo morfolina e um agente farmacêutico que compreende o composto
como um ingrediente ativo. Mais especificamente, a presente invenção diz
respeito a um composto de cinamida cíclico duplo não peptídico e um inibidor
da produção de amiloide β (daqui em diante aludido como $A\beta$) que
compreende o composto como um ingrediente ativo e é particularmente eficaz
10 para o tratamento de uma doença neurodegenerativa causada por $A\beta$ tal como
o mal de Alzheimer ou síndrome de Down.

Técnicas Fundamentais

O mal de Alzheimer é uma doença caracterizada pela
degeneração e perda de neurônios assim como a formação de placas senis e
15 degeneração neurofibrilar. Correntemente, o mal de Alzheimer é tratada
apenas com tratamento sintomático usando um agente que melhore o sintoma
tipificado por um inibidor da acetilcolinesterase, e um remédio fundamental
para inibir a progressão da doença ainda não foi desenvolvido. É necessário
desenvolver um método para controlar a causa do início da patologia de modo
20 a criar um remédio fundamental para o mal de Alzheimer.

É assumido que as proteínas de $A\beta$ como metabólitos de
proteínas precursoras de amiloide (daqui em diante aludido como APP) estão
altamente envolvidas na degeneração e perda de neurônios e início de
sintomas de demência (ver Documentos Que Não de Patente 1 e 2). Uma
25 proteína $A\beta$ tem, como componentes principais, $A\beta_{40}$ consistindo de 40
aminoácidos e $A\beta_{42}$ em que o número de aminoácidos é aumentado em dois
no terminal C. A $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$ são conhecidas por terem alta agregabilidade
(ver o Documento Que Não de Patente 3) e serem componentes principais de
placas senis (ver Documentos Que Não de Patente 3, 4 e 5). Além disso, é

conhecido que a A β 40 e A β 42 são aumentadas pela mutação na APP e genes de presenilina que são observados na doença familiar de Alzheimer (ver Documentos Que Não de Patente 6, 7 e 8). Conseqüentemente, um composto que reduza a produção de A β 40 e A β 42 foi esperado como um inibidor ou
 5 agente profilático da progressão para o mal de Alzheimer.

A β é produzido pela clivagem de APP pela β -secretase e subsequente pela γ -secretase. Por esta razão, tentativas foram feitas para criar inibidores de γ -secretase e β -secretase de modo a reduzir a produção de A β . Muitos destes inibidores de secretase já conhecidos são, por exemplo,
 10 peptídeos e miméticos de peptídeo tais como L-685.458 (ver Documento Que Não de Patente 9) e LY-411575 (ver Documentos Que Não de Patente 10, 11 e 12).

[Documento Que Não de Patente 1] Klein WL, e sete outros, Alzheimer's disease-affected brain: Presence of oligomeric A β ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss, Proceeding
 15 National Academy of Science USA 2 de setembro de 2003; 100(18), p.10417-10422;

[Documento Que Não de Patente 2] Nitsch RM, e dezesseis outros, Antibodies against β -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease, Neuron, 22 de maio de 2003; 38, p.547-554;
 20

[Documento Que Não de Patente 3] Jarrett JT, e dois outros, The carboxy terminus of the β amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease, Biochemistry, 1993, 32(18), p.4693-4697;

[Documento Que Não de Patente 4] Glenner GG, e um outro, Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein, Biochemical and biophysical research communications, 16 de maio de 1984; 120(3), p.885-890;
 25

[Documento Que Não de Patente 5] Masters CL, e cinco

outros, Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome, Proceeding National Academy of Science USA, Jun de 1985, 82(12), p.4245-4249;

[Documento Que Não de Patente 6] Gouras GK, e onze outros,
5 Intraneuronal A β 42 accumulation in human brain, American Journal of Pathology, Jan de 2000, 156(1), p.15-20;

[Documento Que Não de Patente 7] Scheuner D, e vinte
outros, Secreted amyloid β -protein similar to that in the senile plaques of
Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP
10 mutations linked to familial Alzheimer' disease, Nature Medicine, agosto de
1996, 2(8), p.864-870;

[Documento Que Não de Patente 8] Forman MS, e quatro
outros, Differential effects of the swedish mutant amyloid precursor protein
on β -amyloid accumulation and secretion in neurons and nonneuronal cells,
15 The Journal of Biological Chemistry, 19 de dezembro de 1997, 272(51),
p.32247-32253;

[Documento Que Não de Patente 9] Shearman MS, e nove
outros, L-685.458, an Aspartyl Protease Transition State Mimic, Is a Potent
Inhibitor of Amyloid β -Protein Precursor γ -Secretase Activity, Biochemistry,
20 1 de agosto de 2000, 39(30), p.8698-8704;

[Documento Que Não de Patente 10] Shearman MS, e seis
outros, Catalytic Site-Directed γ -Secretase Complex Inhibitors Do Not
Discriminate Pharmacologically between Notch S3 e β -APP Cleavages,
Biochemistry, 24 de junho de 2003, 42(24), p.7580-7586;

25 [Documento Que Não de Patente 11] Lanz TA, e três outros,
Studies of A β pharmacodynamics in the brain, cerebrospinal fluid, and
plasma in young (plaque-free) Tg2576 mice using the γ -secretase inhibitor
N2-[(2S)-2-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxyethanoyl]-N1-[(7S)-5-methyl-6-
oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl]-L-alaninamide (LY-411575),

The journal of pharmacology and experimental therapeutics, abril de 2004, 309(1), p.49-55;

[Documento Que Não de Patente 12] Wong GT, e doze outros, Chronic treatment with the γ -secretase inhibitor LY-411.575 inhibits β -amyloid peptide production and alters lymphopoiesis and intestinal cell differentiation, The journal of biological chemistry, 26 de março de 2004, 279(13), p.12876-12882.

Divulgações da Invenção

Problemas a serem Resolvidos pela Invenção

10 Como descrito acima, um composto que inibe a produção de $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$ de APP foi esperado como um agente terapêutico ou profilático para uma doença causada por $A\beta$ que é tipificado pelo mal de Alzheimer. Entretanto, um composto não peptídico tendo eficácia alta que inibe a produção de $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$ ainda não foi conhecido. Conseqüentemente, 15 existe uma necessidade quanto a um novo composto de peso molecular baixo que inibe a produção de $A\beta_{40}$ e $UM\beta_{42}$.

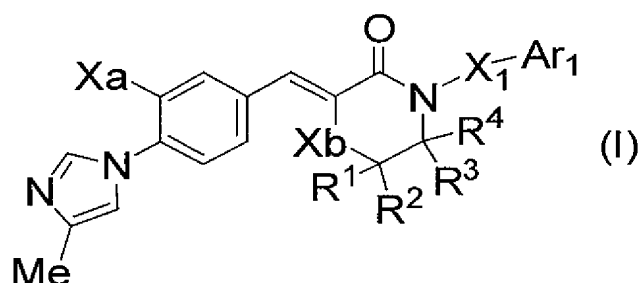
Meios para Resolver os Problemas

20 Como um resultado do estudos extensivos, os presentes inventores verificaram um composto não peptídico de cinamida do tipo morfolina que inibe a produção de $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$ de APP pela primeira vez, e assim verificaram um agente profilático ou terapêutico para uma doença causada por $A\beta$ que é tipificado pelo mal de Alzheimer. Esta verificação levou à realização da presente invenção.

Especificamente, a presente invenção diz respeito

25 1) Um composto representado pela fórmula (I):

[Fórmula 1]



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que

(a) R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ;

X_1 representa um grupo alquilenos C_{1-6} , em que o grupo alquilenos C_{1-6} pode ser substituído com 1 a 3 grupos hidroxila ou grupos alquila C_{1-6} , em que os grupos alquila C_{1-6} podem ser substituídos com 1 a 3 grupos hidroxila, ou um grupo cicloalquila C_{3-13} formado por dois grupos alquila C_{1-6} ligados entre si ao mesmo átomo de carbono do grupo alquilenos C_{1-6} ;

X_a representa um grupo metóxi ou um átomo de flúor;

X_b representa um átomo de oxigênio ou um grupo metileno, contanto que X_b seja apenas um átomo de oxigênio quando X_a é um grupo metóxi; e

Ar_1 representa um grupo arila, grupo piridinila, grupo arilóxi, ou grupo piridinilóxi que pode ser substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1;

(b) Ar_1-X_1- representa um grupo cicloalquila C_{3-8} condensado com um anel de benzeno, em que um grupo metileno no grupo cicloalquila C_{3-8} pode ser substituído com um átomo de oxigênio, o grupo cicloalquila C_{3-8} pode ser substituído com 1 a 3 grupos hidroxila e/ou grupos alquila C_{1-6} , e o anel de benzeno pode ser substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1; e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X_a , e X_b são como definidos em (a);

(c) um de R^1 e R^2 e um de R^3 e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ; o outro de R^1 e R^2 e o outro de R^3 e R^4 , junto com os átomos de carbono aos

quais eles estão respectivamente ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} , em que o grupo cicloalquila C_{3-8} pode ser substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1; e X_1 , X_a , X_b , e Ar_1 são como definidos em (a) ou (b);

5 (d) Ar_1-X_1- e R^4 , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual Ar_1-X_1- é ligado e o átomo de carbono ao qual R^4 é ligado, forma um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros contendo nitrogênio que pode ser substituído com um grupo arila ou grupo piridinila, em que um grupo metileno no grupo heterocíclico de 4 a 8 membros contendo nitrogênio pode ser substituído com
10 um grupo metileno substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1, um grupo vinileno que pode ser substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1, um átomo de oxigênio, ou um grupo imino que pode ser substituído com um substituinte selecionado do Grupo Substituinte A1, e o grupo arila ou grupo piridinila
15 podem ser substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1; X_b representa um átomo de oxigênio; e R^1 , R^2 , R^3 , e X_a são como definidos em (a) e (b);

(e) R^1 e R^2 , juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} ; e R^3 , R^4 , X_1 , X_a , X_b , e Ar_1 são
20 como definidos em (a) e (b); ou

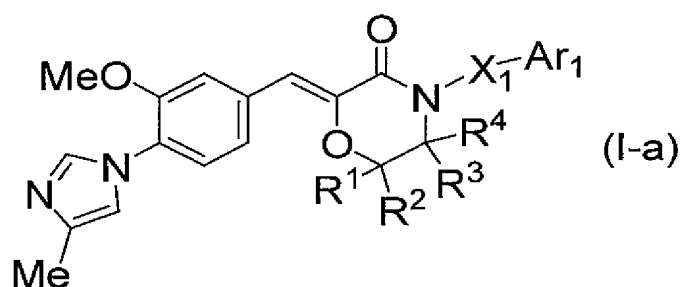
(f) R^3 e R^4 , juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} ; e R^1 , R^2 , X_1 , X_a , X_b , e Ar_1 são como definidos em (a) e (b)

(Grupo Substituinte A1: (1) um átomo de halogênio, (2) um
25 grupo hidroxila, (3) um grupo ciano, (4) um grupo cicloalquila C_{3-8} , (5) um grupo cicloalcóxi C_{3-8} , (6) um grupo alquila C_{1-6} , em que o grupo alquila C_{1-6} pode ser substituído com 1 a 5 átomo de halogênios ou de um a três grupos alcóxi, (7) um grupo amino que pode ser substituído com um ou dois grupos alquila C_{1-6} , em que os grupos alquila C_{1-6} podem ser substituídos com 1 a 5

átomos de halogênio, (8) um grupo alcóxi C₁₋₆, em que o grupo alcóxi C₁₋₆ pode ser substituído com 1 a 5 átomos de halogênio, e (9) um grupo carbamoíla que pode ser substituído com um ou dois grupos alquila C₁₋₆, em que os grupos alquila C₁₋₆ podem ser substituídos com 1 a 3 átomos de halogênio);

2) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 1) acima, em que o composto é representado pela fórmula (I-a):

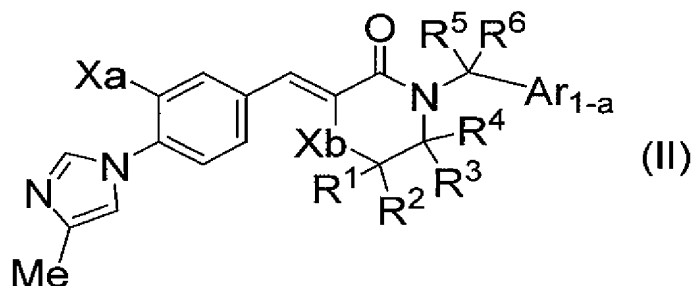
[Fórmula 2]



em que R¹, R², R³, R⁴, X₁, e Ar₁ são como definidos em 1) acima;

3) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 1) acima, em que o composto é representado pela fórmula (II):

[Fórmula 3]



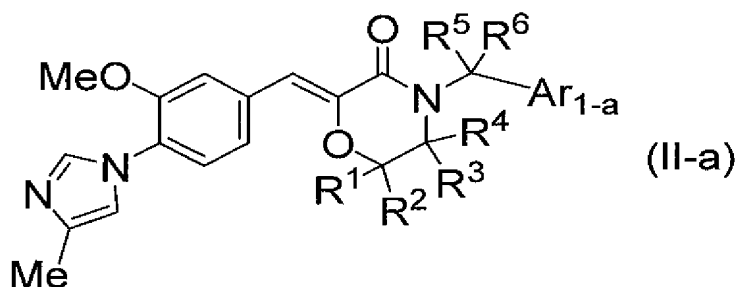
em que R¹, R², R³, R⁴, X_a, e X_b são como definidos em 1) acima; R⁵ e R⁶ são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C₁₋₆, em que o grupo alquila C₁₋₆ pode ser substituído com 1 a 3 grupos hidroxila; e Ar_{1-a} representa um grupo fenila ou grupo piridinila que pode ser substituído com 1 a 3 substituintes selecionados

do Grupo Substituente A1 como definido em 1) acima;

4) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 3) acima, em que o composto é representado pela fórmula (II-a):

5

[Fórmula 4]

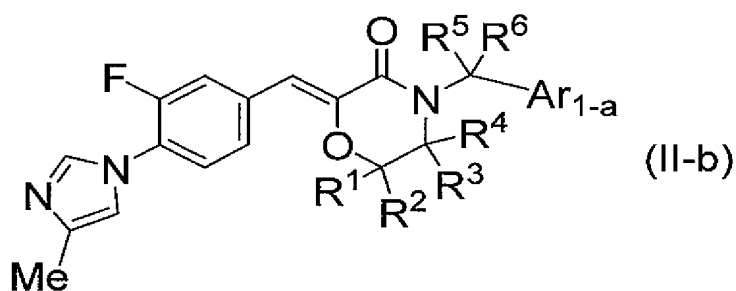


em que R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são como definidos em 1) acima; e R^5 , R^6 , e Ar_{1-a} são como definidos em 3) acima;

5) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 3) acima, em que o composto é representado pela fórmula (II-b):

10

[Fórmula 5]

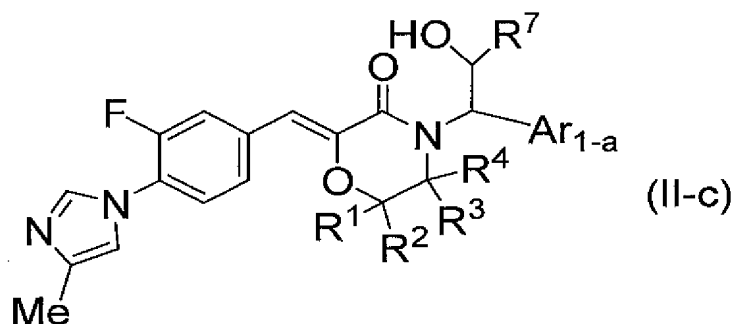


em que R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são como definidos em 1) acima; e R^5 , R^6 , e Ar_{1-a} são como definidos em 3) acima;

6) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 3) acima, em que o composto é representado pela fórmula (II-c):

15

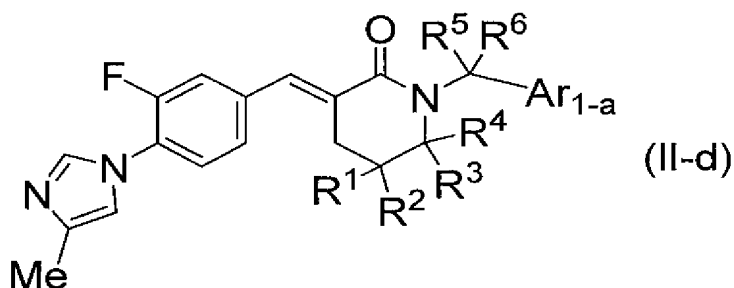
[Fórmula 6]



em que R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são como definidos em 1) acima; R^7 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ; e Ar_{1-a} é como definido em 3) acima;

7) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 3) acima, em que o composto é representado pela fórmula (II-d):

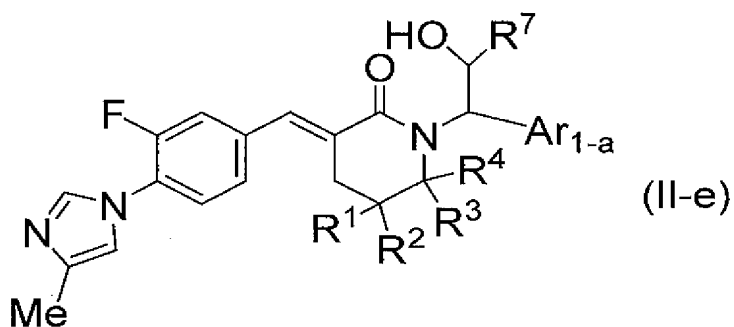
[Fórmula 7]



em que R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são como definidos em 1) acima; e R^5 , R^6 , e Ar_{1-a} são como definidos em 3) acima;

8) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 3) acima, em que o composto é representado pela fórmula (II-e):

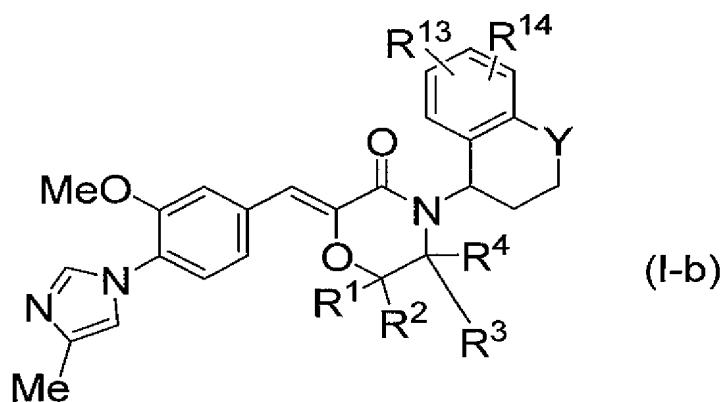
[Fórmula 8]



em que R^1, R^2, R^3 , e R^4 são como definidos em 1) acima; Ar_{1-a} é como definido em 3) acima; e R^7 é como definido em 6) acima;

9) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 1) acima, em que o composto é representado pela fórmula (I-
5 b):

[Fórmula 9]

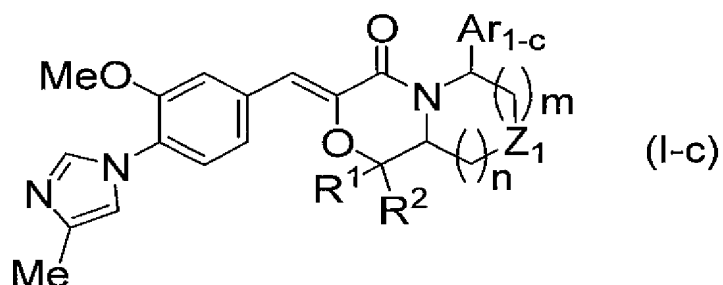


em que R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são como definidos em 1) acima; R^{13} e R^{14} são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um substituinte selecionado do Grupo Substituinte A1 como definido em 1) acima; e Y representa um grupo metileno ou um átomo de oxigênio;

10) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 9) acima, em que R^{13} e R^{14} são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, ou um grupo alcóxi C_{1-6} ;

11) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 1) acima, em que o composto é representado pela fórmula (I-c):

[Fórmula 10]



em que R^1 e R^2 são como definidos em 1) acima; Ar_{1-c} representa um grupo fenila ou grupo piridinila que podem ser substituídos com 1 a 3 substituintes que são os mesmos ou diferentes e selecionados do Grupo Substituinte A1; Z_1 representa um grupo metileno ou grupo vinileno que podem ser substituídos com 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1 como definido em 1) acima, um átomo de oxigênio, ou um grupo imino que podem ser substituídos com um substituinte selecionado do Grupo Substituinte A1;

e n e m são os mesmos ou diferentes e cada um representa um número inteiro de 0 a 2;

12) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 11) acima, em que Z_1 representa um grupo metileno, em que o grupo metileno pode ser substituído com 1 ou 2 substituintes que são os mesmos ou diferentes e selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C_{1-6} e um grupo hidroxila; e n e m cada um representa 1;

13) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 11) acima, em que Z_1 representa um átomo de oxigênio, e n e m representam um número inteiro de 1;

14) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 1) acima, em que Ar_1 representa um grupo arila ou grupo piridinila, ou um grupo arila ou grupo piridinila substituídos com 1 a 3 átomos de halogênio;

15) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 1) acima, em que Ar_1 representa um grupo fenila ou grupo piridinila, ou um grupo fenila ou grupo piridinila substituídos com 1 a 3

átomos de halogênio;

16) O composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com 1) acima, em que o composto é selecionado do seguinte grupo:

- 5 1) (Z)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolin-3-ona,
- 2) (Z)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolin-3-ona,
- 3) (Z)-(S)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metil-4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolin-3-ona,
- 10 4) (Z)-(R)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metil-4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolin-3-ona,
- 5) (Z)-(S)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metil-4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolin-3-ona,
- 15 6) (Z)-(R)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metil-4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolin-3-ona,
- 7) (Z)-4-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,
- 8) (Z)-(R)-4-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,
- 20 9) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,
- 10) (Z)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-[(S)-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]morfolin-3-ona,
- 25 11) (Z)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-[(R)-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]morfolin-3-ona,
- 12) (Z)-4-[(S)-croman-4-il]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,
- 13) (Z)-(S)-4-[(S)-croman-4-il]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-

imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

14) (Z)-(R)-4-[(S)-croman-4-il]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

15) (Z)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona,

16) (Z)-(6R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona,

17) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

18) (Z)-(S)-4-[(R)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

19) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

20) (Z)-(S)-4-[(R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

21) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

22) (Z)-(S)-4-[(R)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

23) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2,3-difluoropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

24) (Z)-(S)-4-[(R)-1-(2,3-difluoropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

25) (Z)-(S)-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

26) (Z)-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

27) (Z)-4-[(R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

28) (Z)-(6R)-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

29) (Z)-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]morfolin-3-ona,

30) (Z)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxipropil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]morfolin-3-ona,

31) (Z)-(S)-4-[(1R,2R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

32) (Z)-4-[(1R,2R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

33) (Z)-(S)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxipropil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

34) (Z)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxipropil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

35) (Z)-(S)-4-[(S)-2-hidróxi-1-metil-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

36) (Z)-(6S)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metil-4-[(S)-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]morfolin-3-ona,

37) (Z)-(6S)-4-[1-(4-fluorofenil)-1-metiletil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

38) (Z)-(6S)-4-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

39) (Z)-(6S,9aR)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona,

40) (Z)-(6S,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona,

5 41) (Z)-(6S,9aR)-6-(2,6-difluoropiridin-3-il)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona,

42) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

10 43) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2-cloropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

44) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

15 45) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

46) (Z)-4-[(S)-1-(2-cloropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

47) (Z)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

20 48) (Z)-4-[(S)-1-(6-fluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

49) (Z)-4-[(S)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

25 50) (Z)-4-[(S)-1-(2,3-difluoropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

51) (Z)-4-[(S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

52) (Z)-(R)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

53) (Z)-(S)-4-(4-fluorobenzil)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

54) (Z)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-[(S)-1-(4-trifluorofenil)etil]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

5 55) (Z)-4-[(S)-croman-4-il]-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

56) (Z)-(S)-4-[(S)-croman-4-il]-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

10 57) (Z)-(S)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-6-metilmorfolin-3-ona,

58) (Z)-(S)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxi-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

15 59) (Z)-(S)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-[(1R,2R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

20 60) (Z)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

61) (Z)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxi-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

25 62) 1-[1-(2,4-difluorofenil)etil]-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}piperidin-2-ona,

63) (E)-(S)-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-1-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-5-metilpiperidin-2-ona,

64) (E)-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-1-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-5-metilpiperidin-2-ona,

il)fenil]metilideno}-1-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]piperidin-2-ona,

65) (E)-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-1-[(2R,3R)-3-hidróxi-1,1-dimetilindan-2-il]piperidin-2-ona,

66) (E)-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-1-[(S)-2-hidróxi-1-metil-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]piperidin-2-ona,

67) (E)-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-1-[1-(4-fluorofenil)-1-metiletil]piperidin-2-ona,

68) (E)-(R)-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-1-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-5-metilpiperidin-2-ona,

69) (E)-(S)-1-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxipropil]-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-5-metilpiperidin-2-ona,

70) (Z)-(6S,8aR)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)tetraidropirrólo[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona,

71) (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(Z)-metilideno}hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona,

72) (6R,9aR)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(Z)-metilideno}-6-(3,4,5-trifluorofenil)-tetraidro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]-oxazin-4-ona,

73) (6R,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(Z)-metilideno}-tetraidro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]-oxazin-4-ona,

74) (6R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(Z)-metilideno}-tetraidro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-

4-ona e

75) (6R,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(Z)-metilideno}-tetraidro[1,4]oxazino[3,4-c]oxazin-4-ona;

5 17) Um agente farmacêutico que compreende o composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer um de 1) a 16) acima como um ingrediente ativo;

18) O agente farmacêutico de acordo com 17) acima para prevenção ou tratamento de uma doença causada por amilóide- β ; e

10 19) O agente farmacêutico de acordo com 18) acima, em que a doença causada por amilóide- β é mal de Alzheimer, demência senil, síndrome de Down, ou amiloidose.

O composto da fórmula geral (I) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a presente invenção e o agente profilático ou terapêutico para uma doença causada por A β de acordo com a presente invenção são invenções novas que não foram ainda descritas em nenhum documento.

Os significados dos símbolos, termos, e outros usados no presente relatório descritivo serão explicados, e a presente invenção será descrita em detalhes abaixo.

No presente relatório descritivo, uma fórmula estrutural de um composto pode representar um certo isômero por conveniência. Entretanto, a presente invenção inclui todos os isômeros e misturas de isômero tal como isômeros que podem ser gerados a partir da estrutura de um composto, isômeros óticos com base no carbono assimétrico, estereoisômeros, e tautômeros. A presente invenção não é limitada à descrição de uma fórmula química por conveniência, e pode incluir qualquer um dos isômeros ou misturas destes. Conseqüentemente, o composto da presente invenção pode ter um átomo assimétrico de carbono na molécula, e existe como um

composto opticamente ativo ou racemato, e a presente invenção inclui cada um dos compostos opticamente ativos e o racemato sem limitações. Embora os polimorfos cristalinos do composto possam estar presentes, o composto também não é limitado a isso e podem estar presentes como uma forma cristalina única ou uma mistura de formas cristalinas únicas. O composto
 5 pode ser um anidrido ou hidrato.

A “doença causada por A β ” refere-se a uma ampla variedade de doenças tal como mal de Alzheimer (ver Klein WL, e sete outros, Alzheimer’s disease-affected brain: Presence of oligomeric A β ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss, Proceeding
 10 National Academy of Science USA, 2 de setembro de 2003, 100(18), p. 10417-10422; Nitsch RM, e dezesseis outros, Antibodies against β -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer’s disease, Neuron, 22 de maio de 2003, 38(4), p. 547-554; Jarrett JT, e dois outros, The carboxi terminus of the β amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: Implications
 15 for the pathogenesis of Alzheimer’s disease, Biochemistry, 11 de maio de 1993, 32(18), p. 4693-4697; Glenner GG, e um outro, Alzheimer’s disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein, Biochemical and biophysical research communications, 16 de maio de 1984, 120(3), p. 885-890; Masters CL, e seis outros, Amyloid plaque core protein in Alzheimer’s disease and Down syndrome, Proceeding National Academy of Science USA, junho de 1985, 82(12), p. 4245-4249; Gouras GK, e onze outros, Intraneuronal A β 42 accumulation in human brain, American journal of pathology, janeiro de 2000,
 20 156(1), p. 15 a 20; Scheuner D, e vinte outros, Secreted amyloid β -protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer’s disease is increased *in vivo* by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer’s disease, Nature Medicine, agosto de 1996, 2(8), p. 864-870; and Forman MS, e quatro outros, Differential effects of the swedish mutant amyloid precursor

protein on β -amyloid accumulation and secretion in neurons and nonneuronal cells, *The journal of biological chemistry*, 19 de dezembro de 1997, 272(51), p. 32247-32253, por exemplo), demência senil (ver Blass JP, *Brain metabolism e brain disease: Is metabolic deficiency the proximate cause of*

5 *Alzheimer dementia? Journal of Neuroscience Research*, 1 de dezembro de 2001, 66(5), p. 851-856, por exemplo), demência frontotemporal (ver Evin G, e onze outros, *Alternative transcripts of presenilin-1 associated with frontotemporal dementia, Neuroreport*, 16 de abril de 2002, 13(5), p. 719-723, por exemplo), doença de Pick (ver Yasuhara O, e três outros, *Accumulation*

10 *of amyloid precursor protein in brain lesions of patients with Pick disease, Neuroscience Letters*, 25 de abril de 1994, 171(1-2), p. 63-66, por exemplo), síndrome de Down (ver Teller JK, e dez outros, *Presence of soluble amyloid β -peptídeo precedes amyloid plaque formation in Down's syndrome, Nature Medicine*, janeiro de 1996, 2(1), p. 93-95; and Tokuda T, e seis outros,

15 *Plasma levels of amyloid β proteins A β 1-40 e A β 1-42(43) are elevated in Drown's syndrome, Annals of Neurology*, fevereiro de 1997, 41(2), p. 271-273, por exemplo), cerebral angiopathy (ver Hayashi Y, e nove outros, *Evidence for presenilin-1 involvement in amyloid angiopathy in the Alzheimer's disease-affected brain, Brain Research*, 13 de abril de 1998,

20 789(2), p. 307-314; Barelli H, e quinze outros, *Characterization of new polyclonal antibodies specific for 40 and 42 amino acid-long amyloid β peptides: their use to examine the cell biology of presenilins and the immunohistochemistry of sporadic Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy cases, Molecular Medicine*, outubro de 1997, 3(10), p. 695-707;

25 Calhoun ME, e dez outros, *Neuronal overexpression of mutant amyloid precursor protein results in prominent deposition of cerebrovascular amyloid, Proceeding National Academy of Science USA*, 23 de novembro de 1999, 96(24), p. 14088-14093; and Dermaut B, e dez outros, *Cerebral amyloid angiopathy is a pathogenic lesion in Alzheimer's Disease due to a novel*

presenilin-1 mutation, *Brain*, dezembro de 2001, Dec, 124(12), p. 2383-2392, por exemplo), hemorragia cerebral hereditária com amiloidose (Dutch type) (ver Cras P, e nove outros, Presenile Alzheimer dementia characterized by amyloid angiopathy and large amyloid core type senile plaques in the APP 692Ala → Gly mutation, *Acta Neuropathologica* (Berl), setembro de 1998, 96(3), p. 253-260; Herzig MC, e quatorze outros, A β is targeted to the vasculature in a mouse model of hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, *Nature Neuroscience*, setembro de 2004, 7(9), p. 954-960; van Duinen SG, e cinco outros, Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis in patients of Dutch origin is related to Alzheimer disease, *Proceeding National Academy of Science USA*, agosto de 1987, 84(16), p. 5991-5994; and Levy E, e oito outros, Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type, *Science*, 1 de junho de 1990, 248(4959), p. 1124-1126, por exemplo), deterioração cognitiva (ver Laws SM, e sete outros, Association between the presenilin-1 mutation Glu318Gly and complaints of memory impairment, *Neurobiology of Aging*, janeiro-fevereiro de 2002, 23(1), p. 55-58, por exemplo), distúrbio de memória and incapacidade de aprendizagem (ver Vaucher E, e cinco outros, Object recognition memory and cholinergic parameters in mice expressing human presenilin 1 transgenes, *Experimental Neurology*, junho de 2002 175(2), p. 398-406; Morgan D, e quatorze outros, A β peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease, *Nature*, 21 a 28 de dezembro de 2000, 408(6815), p. 982-985; and Moran PM, e três outros, Age-related learning deficits in transgenic mice expressing the 751-amino acid isoform of human β -amyloid precursor protein, *Proceeding National Academy of Science USA*, 6 de junho de 1995, 92(12), p. 5341-5345, por exemplo), amiloidose, isquemia cerebral (ver Laws SM, e sete outros, Association between the presenilin-1 mutation Glu318Gly and complaints of memory impairment, *Neurobiology of Aging*, janeiro-fevereiro de 2002, 23(1), p. 55-

58; Koistinaho M, e dez outros, β -amyloid precursor protein transgenic mice that harbor diffuse A β deposits but do not form plaques show increased ischemic vulnerability: Role of inflammation, *Proceeding National Academy of Science USA*, 5 de fevereiro de 2002, 99(3), p. 1610-1615; and Zhang F, e quatro outros, Increased susceptibility to ischemic brain damage in transgenic mice overexpressing the amyloid precursor protein, *The journal of neuroscience*, 15 de outubro de 1997, 17(20), p. 7655-7661, por exemplo), demência vascular (ver Sadowski M, e seis outros, Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia, *Neurochemical Research*, junho de 2004, 29(6), p. 1257-1266, por exemplo), oftalmoplegia (ver O'Riordan S, e sete outros, Presenilin-1 mutation (E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities, *Neurology*, 8 de outubro de 2002, 59(7), p. 1108-1110, por exemplo), esclerose múltipla (ver Gehrman J, e quatro outros, Amyloid precursor protein (APP) expression in multiple sclerosis lesions, *Glia*, outubro de 1995, 15(2), p. 141-51; and Reynolds WF, e seis outros, Myeloperoxidase polymorphism is associated with gender specific risk for Alzheimer's disease, *Experimental Neurology*, janeiro de 1999, 155(1), p. 31-41, por exemplo), lesão na cabeça, trauma craniano (ver Smith DH, e quatro outros, Protein accumulation in traumatic brain injury, *NeuroMolecular Medicine*, 2003, 4(1-2), p.59-72, por exemplo), apraxia (ver Matsubara-Tsutsui M, e sete outros, Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial early onset dementia, *American journal of Medical Genetics*, 8 de abril de 2002, 114(3), p. 292-298, por exemplo), doença priônica, neuropatia amilóide familiar, doença de repetição tríplice (ver Kirkitadze MD, e dois outros, Paradigm shifts in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders: the emerging role of oligomeric assemblies, *Journal of Neuroscience Research*, 1 de setembro de 2002, 69(5), p. 567-577; Evert BO, e oito outros, Inflammatory genes are upregulated in expanded ataxin-3-expressing cell lines and spinocerebellar ataxia type 3

brains, *The Journal of Neuroscience*, 1 de agosto de 2001, 21(15), p. 5389-5396; and Mann DM, e um outro, Deposition of amyloid (A β) protein within the brains of persons with dementing disorders other than Alzheimer's disease and Down's syndrome, *Neuroscience Letters*, 5 de fevereiro de 1990, 109(1-2), p. 68-75, por exemplo), doença de Parkinson (ver Primavera J, e quatro outros, Brain accumulation of amyloid- β in Non-Alzheimer Neurodegeneration, *Journal of Alzheimer's Disease*, outubro de 1999, 1(3), p. 183-193, por exemplo), Lewy body dementia (ver Giasson BI, e dois outros, Interactions of amyloidogenic proteins. *NeuroMolecular Medicine*, 2003, 4(1-2), p. 49-58; Masliah E, e seis outros, β -amyloid peptides enhance α -synuclein accumulation and neuronal deficits in a transgenic mouse model linking Alzheimer's disease and Parkinson's disease, *Proceeding National Academy of Science USA*, 9 de outubro de 2001, 98(21), p. 12245-12250; Barrachina M, e seis outros, Amyloid- β deposition in the cerebral cortex in Dementia with Lewy bodies is accompanied by a relative increase in A β PP mRNA isoforms containing the Kunitz protease inhibitor, *Neurochemistry International*, fevereiro de 2005, 46(3), p. 253-260; and Primavera J, e quatro outros, Brain accumulation of amyloid- β in Non-Alzheimer Neurodegeneration, *Journal of Alzheimer's Disease*, outubro de 1999, 1(3), p. 183-193, por exemplo), complexo de parquinsonismo-demência (ver Schmidt ML, e seis outros, Amyloid plaques in Guam amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex contain species of A β similar to those found in the amyloid plaques of Alzheimer's disease and pathological aging, *Acta Neuropathologica (Berl)*, fevereiro de 1998, 95(2), p. 117-122; and Ito H, e três outros, Demonstration of β amyloid protein-containing neurofibrillary tangles in parkinsonism-dementia complex on Guam, *Neuropathology and applied neurobiology*, outubro de 1991, 17(5), p. 365-373, por exemplo), demência frontotemporal e parquinsonismo ligado ao cromossoma 17 (ver Rosso SM, e três outros, Coexistent tau and amyloid pathology in hereditary

frontotemporal dementia with tau mutations, *Annals of the New York academy of sciences*, 2000, 920, p. 115-119, por exemplo), demência com grãos argilofílicos (ver Tolnay M, e quatro outros, Low amyloid (A β) plaque load and relative predominance of diffuse plaques distinguish argyrophilic grain disease from Alzheimer's disease, *Neuropathology and applied neurobiology*, agosto de 1999, 25(4), p. 295-305, por exemplo), doença de Niemann-Pick (ver Jin LW, e três outros, Intracellular accumulation of amyloidogenic fragments of amyloid- β precursor protein in neurons with Niemann-Pick type C defects is associated with endosomal abnormalities, *American Journal of Pathology*, março de 2004, 164(3), p. 975-985, por exemplo), esclerose lateral amiotrófica (ver Sasaki S, e um outro, Immunoreactivity of β -amyloid precursor protein in amyotrophic lateral sclerosis, *Acta Neuropathologica (Berl)*, maio de 1999, 97(5), p. 463-468; Tamaoka A, e quatro outros, Increased amyloid β protein in the skin of patients with amyotrophic lateral sclerosis, *Journal of neurology*, agosto de 2000, 247(8), p. 633-635; Hamilton RL, e um outro, Alzheimer disease pathology in amyotrophic lateral sclerosis, *Acta Neuropathologica*, junho de 2004, 107(6), p. 515-522; and Turner BJ, e seis outros, Brain β -amyloid accumulation in transgenic mice expressing mutant superoxide dismutase 1, *Neurochemical Research*, dezembro de 2004, 29(12), p.2281-2286, por exemplo), hidrocéfalo (ver Weller RO, Pathology of cerebrospinal fluid and interstitial fluid of the CNS: Significance for Alzheimer disease, prion disorders and multiple sclerosis, *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, outubro de 1998, 57(10), p. 885-894; Silverberg GD, e quatro outros, Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis, *Lancet neurology*, agosto de 2003, 2(8), p. 506-511; Weller RO, e três outros, Cerebral amyloid angiopathy: Accumulation of A β in interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer's disease, *Annals of the New York academy of sciences*, abril de

2000, 903, p. 110-117; Yow HY, e um outro, A role for cerebrovascular disease in determining the pattern of β -amyloid deposition in Alzheimer's disease, *Neurology and applied neurobiology*, 2002, 28, p. 149; and Weller RO, e quatro outros, Cerebrovascular disease is a major factor in the failure of elimination of A β from the aging human brain, *Annals of the New York academy of sciences*, novembro de 2002, 977, p. 162-168, por exemplo), paraparesse (ver O'Riordan S, e sete outros, Presenilin-1 mutation (E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities, *Neurology*, 8 de outubro de 2002,, 59(7), p. 1108-1110; Matsubara-Tsutsui M, e sete outros, Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial early onset dementia, *American journal of Medical Genetics*, 8 de abril de 2002, 114(3), p. 292-298; Smith MJ, e onze outros, Variable phenotype of Alzheimer's disease with spastic paraparesis, *Annals of Neurology*, 2001, 49(1), p. 125-129; and Crook R, e dezessete outros, A variant of Alzheimer's disease with spastic pararesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1, *Nature Medicine*, abril de 1998; 4(4), p. 452-455, por exemplo), paralisia supranuclear progressiva (ver Barrachina M, e seis outros, Amyloid- β deposition in the cerebral cortex in Dementia with Lewy bodies is accompanied by a relative increase in A β PP mRNA isoforms containing the Kunitz protease inhibitor, *Neurochemistry International*, fevereiro de 2005, 46(3), p. 253-260; and Primavera J, e quatro outros, Brain accumulation of amyloid- β in Non-Alzheimer Neurodegeneration, *Jornal of Alzheimer's Disease*, outubro de 1999, 1(3), p. 183-193, por exemplo), hemorragia intracerebral (ver Atwood CS, e três outros, Cerebrovascular requirement for sealant, anti-coagulant and remodeling molecules that allow for the maintenance of vascular integrity and blood supply, *Brain Research Reviews*, setembro de 2003, 43(1), p. 164-78; and Lowenson JD, e dois outros, Protein aging: Extracellular amyloid formation and intracellular repair, *Trends in cardiovascular medicine*, 1994, 4(1), p. 3-8, por exemplo), convulsão (ver

Singleton AB, e treze outros, Pathology of early-onset Alzheimer's disease cases bearing the Thr113-114ins presenilin-1 mutation, Brain, dezembro de 2000, 123(Pt12), p. 2467-2474, por exemplo), deterioração cognitiva branda (ver Gattaz WF, e quatro outros, Platelet phospholipase A2 activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment, Journal of Neural Transmission, maio de 2004, 111(5), p. 591-601; and Assini A, e quatorze outros, Plasma levels of amyloid β -protein 42 are increased in women with mild cognitive impairment, Neurology, 14 de setembro de 2004, 63(5), p. 828-831, por exemplo), e arteriosclerose (ver De Meyer GR, e oito outros, Platelet phagocytosis and processing of β -amyloid precursor protein as a mechanism of macrophage activation in atherosclerosis, Circulation Research, 14 de junho de 2002, 90(11), p. 1197-1204, por exemplo).

O "grupo alquilenos C_{1-6} " refere-se a um grupo alquilenos tendo de 1 a 6 átomos de carbono. Os exemplos preferíveis do grupo incluem um grupo metileno, grupo etileno, grupo propileno, grupo butileno, e grupo pentileno.

O "grupo alquila C_{1-6} " refere-se a um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono. Os exemplos preferíveis do grupo incluem grupos alquila lineares ou ramificados tais como um grupo metila, grupo etila, n-propila, grupo i-propila, grupo n-butila, grupo i-butila, grupo terc-butila, n-pentila, grupo i-pentila, grupo neopentila, grupo n-hexila, grupo 1-metilpropila, grupo 1,2-dimetilpropila, grupo 1-etilpropila, grupo 1-metil-2-etilpropila, grupo 1-etil-2-metilpropila, grupo 1,1,2-trimetilpropila, grupo 1-metilbutila, grupo 2-metilbutila, grupo 1,1-dimetilbutila, grupo 2,2-dimetilbutila, grupo 2-etilbutila, grupo 1,3-dimetilbutila, grupo 2-metilpentila e grupo 3-metilpentila.

O "grupo cicloalquila C_{3-13} " refere-se a um grupo alquila cíclico tendo de 3 a 13 átomos de carbono. Os exemplos preferíveis do grupo incluem um grupo ciclopropila, grupo ciclobutila, grupo ciclopentila, grupo

ciclo-hexila, grupo ciclo-heptila, grupo ciclooctila, grupo ciclnonanila, grupo ciclodecanila, grupo cicloundecanila, grupo ciclododecanila e grupo ciclotridecanila.

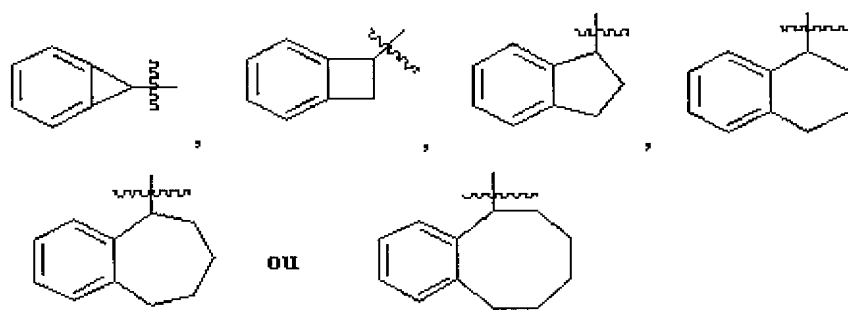
O “grupo arila” refere-se a um “grupo hidrocarboneto aromático cíclico de 6 a 14 membros” ou um “grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros”. O “grupo hidrocarboneto aromático cíclico de 6 a 14 membros” aqui usado refere-se a um grupo de hidrocarboneto aromático, monocíclico, bicíclico ou tricíclico tendo de 6 a 14 átomos de carbono. Os exemplos preferíveis do grupo incluem grupos de hidrocarboneto aromático, monocíclico, bicíclico ou tricíclico de 6 a 14 membros tais como um grupo fenila, grupo indenila, grupo naftila, grupo azulenila, grupo heptalenila, grupo bifenila, grupo fluorenila, grupo fenalenila, grupo fenantrenila e grupo antracenila. O “grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros” refere-se a um grupo heterocíclico aromático, monocíclico, bicíclico ou tricíclico tendo de 5 a 14 átomos de carbono. Os exemplos preferíveis do grupo incluem (1) grupos heterocíclicos aromáticos contendo nitrogênio tais como um grupo pirrolila, grupo piridila, grupo piridazinila, grupo pirimidinila, grupo pirazinila, grupo pirazolinila, grupo imidazolila, grupo indolila, grupo isoindolila, grupo indolizinila, grupo purinila, grupo indazolila, grupo quinolila, grupo isoquinolila, grupo quinolizinila, grupo ftalazinila, grupo naftiridinila, grupo quinoxalinila, grupo quinazolinila, grupo cinolinila, grupo pteridinila, grupo imidazotriazinila, grupo pirazinopiridazinila, grupo acridinila, grupo fenantridinila, grupo carbazolila, grupo perimidinila, grupo fenantrolinila e grupo fenacila, (2) grupos heterocíclicos aromáticos contendo enxofre tais como um grupo tienila e grupo benzotienila, (3) grupos heterocíclicos aromáticos contendo nitrogênio tais como um grupo furila, grupo piranila, grupo ciclopentapiranila, grupo benzofuranila e grupo isobenzofuranila e (4) grupos heterocíclicos aromáticos contendo dois ou mais heteroátomos selecionados do grupo que consiste de um átomo de

nitrogênio, átomo de enxofre, e átomo de oxigênio tal como um grupo tiazolila, grupo isotiazolila, grupo benzotiazolinila, grupo benzotiadiazolila, grupo fenotiazinila, grupo isoxazolila, grupo furazanila, grupo fenoxazinila, grupo pirazoloxazolila, grupo imidazotiazolila, grupo tienofurila, grupo fuopirrolila e grupo piridooxazinila.

O “grupo arilóxi” refere-se a um grupo em que um átomo de hidrogênio no anel de hidrocarboneto aromático do “grupo hidrocarboneto aromático cíclico de 6 a 14 membros” ou um átomo de hidrogênio no heterociclo aromático do “grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros” é substituído com um átomo de oxigênio.

O “grupo cicloalquila C_{3-8} condensado com um anel de benzeno” pode ser, por exemplo, um grupo da fórmula:

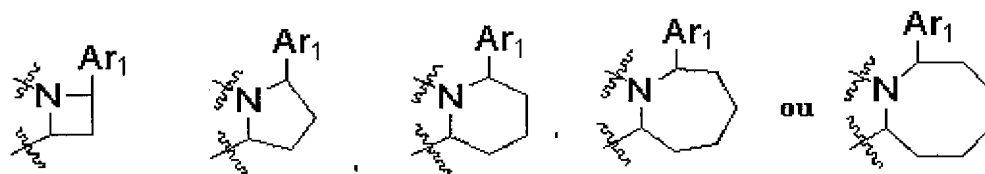
[Fórmula 11]



O anel de benzeno pode ser substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1; um grupo metileno no grupo cicloalquila C_{3-8} pode ser substituído com um átomo de oxigênio; e o grupo cicloalquila C_{3-8} pode ser substituído com 1 a 3 grupos hidroxila e/ou grupos alquila C_{1-6} .

O “grupo heterocíclico de 4 ao 8 membros contendo nitrogênio formado por Ar_1-X_1 - e R^4 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual Ar_1-X_1 - é ligado e o átomo de carbono ao qual R^4 é ligado” podem ser, por exemplo, um grupo da fórmula:

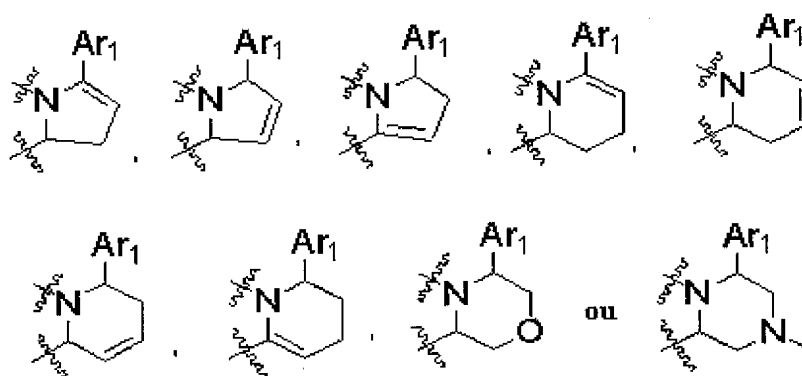
[Fórmula 12]



O grupo heterocíclico de 4 a 8 membros contendo nitrogênio pode ser substituído com um grupo arila ou grupo piridinila, em que o grupo arila ou grupo piridinila podem ser substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1. Além disso, um grupo metileno no grupo heterocíclico de 4 a 8 membros contendo nitrogênio pode ser substituído com um grupo metileno substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1, um grupo vinileno que pode ser substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1, um átomo de oxigênio, ou um grupo imino que podem ser substituídos com um substituinte selecionado do Grupo Substituinte A1.

O grupo heterocíclico de 4 a 8 membros contendo nitrogênio tendo um grupo metileno que pode ser substituído com um grupo metileno substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1, um grupo vinileno que pode ser substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1, um átomo de oxigênio, ou um grupo imino que podem ser substituídos com um substituinte selecionado do Grupo Substituinte A1 pode ser, por exemplo, um grupo especificamente representado pela fórmula:

[Fórmula 13]

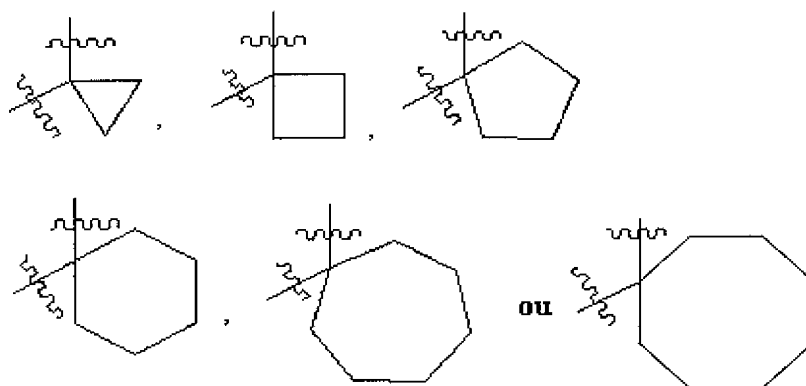


O “grupo acila C₁₋₆” aqui usado refere-se a um grupo acila tendo de 1 a 6 átomos de carbono. Os exemplos preferíveis do grupo incluem um grupo formila, grupo acetila, grupo propionila, grupo butirila, grupo isobutirila, grupo pentanoila, e grupo hexanoila.

5 O “grupo cicloalquila C₃₋₈ formado por R¹ e R² juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados” ou o “grupo cicloalquila C₃₋₈ formado por R³ e R⁴ juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados” podem ser, por exemplo, um grupo especificamente representado pela fórmula:

10

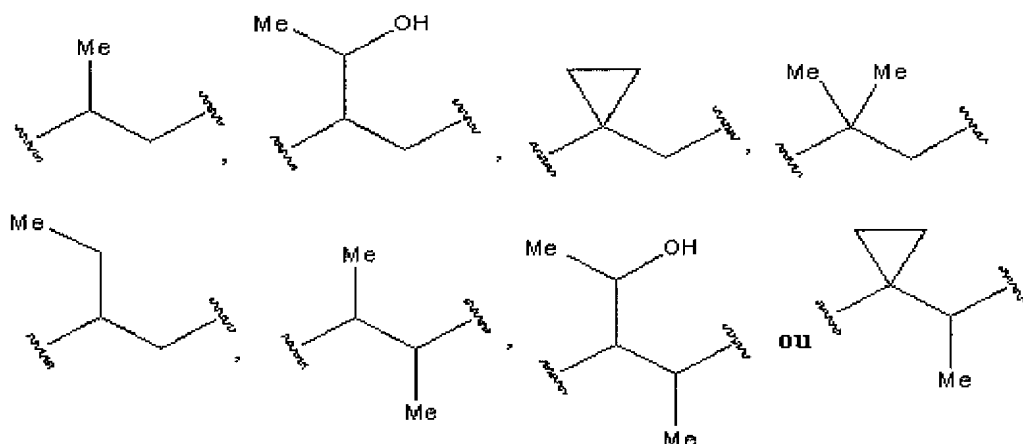
[Fórmula 14]



15

O “grupo alquilenos C₁₋₆, em que o grupo alquilenos C₁₋₆ pode ser substituído com 1 a 3 grupos hidroxila ou grupos alquila C₁₋₆, em que os grupos alquila C₁₋₆ podem ser substituídos com 1 a 3 grupos hidroxila, ou um grupo cicloalquila C₃₋₁₃ formado por dois grupos alquila C₁₋₆ ligados entre si ao mesmo átomo de carbono do grupo alquilenos C₁₋₆” pode ser, por exemplo, um grupo especificamente representado pela fórmula:

[Fórmula 15]



Grupos Substituintes A1 referem-se aos seguintes grupos.

Grupo Substituinte A1: (1) um átomo de halogênio, (2) um grupo hidroxila, (3) um grupo ciano, (4) um grupo cicloalquila C₃₋₈, (5) um grupo cicloalcóxi C₃₋₈, (6) um grupo alquila C₁₋₆, em que o grupo alquila C₁₋₆ pode ser substituído com 1 a 5 átomos de halogênio ou de um a três grupos alcóxi, (7) um grupo amino que pode ser substituído com um ou dois grupos alquila C₁₋₆, em que os grupos alquila C₁₋₆ podem ser substituídos com 1 a 5 átomos de halogênio, (8) um grupo alcóxi C₁₋₆, em que o grupo alcóxi C₁₋₆ pode ser substituído com 1 a 5 átomos de halogênio, e (9) um grupo carbamoíla que pode ser substituído com um ou dois grupos alquila C₁₋₆, em que os grupos alquila C₁₋₆ podem ser substituídos com 1 a 3 átomos de halogênio.

O “átomo de halogênio” aqui usado refere-se a um átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de iodo, ou semelhante e é preferível um átomo de flúor, átomo de cloro, ou átomo de bromo.

O “grupo cicloalquila C₃₋₈” refere-se a um grupo alquila cíclico tendo de 3 a 8 átomos de carbono. Os exemplos preferíveis do grupo incluem um grupo ciclopropila, grupo ciclobutila, grupo ciclopentila, grupo ciclo-hexila, grupo ciclo-heptila e grupo ciclooctila.

O “grupo cicloalcóxi C₃₋₈” refere-se a um grupo alquila cíclico tendo de 3 a 8 átomos de carbono em que um átomo de hidrogênio é

substituído com um átomo de oxigênio. Os exemplos preferíveis do grupo incluem um grupo ciclopropóxi, grupo ciclobutóxi, grupo ciclopentóxi, grupo ciclo-hexóxi, grupo ciclo-heptilóxi e grupo ciclooctilóxi.

5 O “grupo alquila C_{1-6} ” é como definido acima, e exemplos específicos do grupo são como descrito acima.

O “grupo alcóxi C_{1-6} ” refere-se a um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono em que um átomo de hidrogênio é substituído com um átomo de oxigênio. Os exemplos preferíveis do grupo incluem um grupo metóxi, grupo etóxi, grupo n-propóxi, grupo i-propóxi, grupo n-butóxi, grupo i-butóxi, grupo sec-butóxi, grupo terc-butóxi, grupo n-pentóxi, grupo i-pentóxi, grupo sec-pentóxi, grupo terc-pentóxi, grupo n-hexóxi, grupo i-hexóxi, grupo 1,2-dimetilpropóxi, grupo 2-etilpropóxi, grupo 1-metil-2-etilpropóxi, grupo 1-etil-2-metilpropóxi, grupo 1,1,2-trimetilpropóxi, grupo 1,1,2-trimetilpropóxi, grupo 1,1-dimetilbutóxi, grupo 2,2-dimetilbutóxi, grupo 15 2-etilbutóxi, grupo 1,3-dimetilbutóxi, grupo 2-metilpentóxi, grupo 3-metilpentóxi e grupo hexilóxi.

O “grupo amino que pode ser substituído com um ou dois grupos alquila C_{1-6} ” refere-se a um grupo amino em que um ou dois átomos de hidrogênio são substituídos com um ou dois grupos alquila tendo de 1 a 6 20 átomos de carbono. Os exemplos preferíveis do grupo incluem um grupo metilamino, grupo dimetilamino, grupo etilamino, grupo dietilamino, grupo n-propilamino e grupo di-n-propilamino.

O “grupo carbamoíla que pode ser substituído com um ou dois grupos alquila C_{1-6} ” refere-se a um grupo carbamoíla em que um ou dois 25 átomos de hidrogênio são substituídos com um ou dois grupos alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono. Os exemplos preferíveis do grupo incluem um grupo metilcarbamoíla, grupo dimetilcarbamoíla, grupo etilcarbamoíla, grupo dietilcarbamoíla, grupo n-propilcarbamoíla e grupo di-n-propilcarbamoíla.

No presente relatório descritivo, não existe nenhuma limitação

específica para o “sal farmacologicamente aceitável” na medida em que o mesmo é um sal farmacologicamente aceitável formado com um composto da fórmula geral (I) que é um agente profilático ou terapêutico para uma doença causada por Aβ. Os exemplos específicos preferíveis do sal incluem

5 hidroaleto (tais como fluoridretos, cloridretos, bromidretos e iodidretos), sais de ácido inorgânico (tais como sulfatos, nitratos, percloratos, fosfatos, carbonatos, e bicarbonatos), carboxilatos orgânicos (tais como acetatos, oxalatos, maleatos, tartaratos, fumaratos, e citratos), sulfonatos orgânicos (tais como metanossulfonatos, trifluorometanossulfonatos, etanossulfonatos,

10 benzenossulfonatos, toluenossulfonatos, e canforsulfonatos), sais de aminoácido (tais como aspartatos e glutamatos), sais de amina quaternária, sais de metal alcalino (tais como sais de sódio e sais de potássio), e sais de metal alcalino terroso (tais como sais de magnésio e sais de cálcio).

Em seguida, o composto da fórmula (I) da presente invenção

15 será descrito.

No composto da fórmula (I) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, preferivelmente,

(a) R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ;

20 X_1 representa um grupo alquilenos C_{1-6} , em que o grupo alquilenos C_{1-6} pode ser substituído com 1 a 3 grupos hidroxila ou grupos alquila C_{1-6} , em que os grupos alquila C_{1-6} pode ser substituído com 1 a 3 grupos hidroxila, ou um grupo cicloalquila C_{3-13} formado por dois grupos alquila C_{1-6} ligados entre si ao mesmo átomo de carbono do grupo alquilenos

25 C_{1-6} ;

X_a representa um grupo metóxi ou um átomo de flúor;

X_b representa um átomo de oxigênio ou um grupo metileno, contanto que X_b seja apenas um átomo de oxigênio quando X_a é um grupo metóxi; e

Ar₁ representa um grupo arila, grupo piridinila, grupo arilóxi, ou grupo piridinilóxi que pode ser substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1;

(b) Ar₁-X₁- representa um grupo cicloalquila C₃₋₈ condensado com um anel de benzeno, em que um grupo metileno no grupo cicloalquila C₃₋₈ pode ser substituído com um átomo de oxigênio, o grupo cicloalquila C₃₋₈ pode ser substituído com 1 a 3 grupos hidroxila e/ou grupos alquila C₁₋₆, e o anel de benzeno pode ser substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1; e R¹, R², R³, R⁴, X_a, e X_b são como definidos em (a);

(c) um de R¹ e R² e um de R³ e R⁴ são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C₁₋₆; o outro de R¹ e R² e o outro de R³ e R⁴, juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão respectivamente ligados, formam um grupo cicloalquila C₃₋₈, em que o grupo cicloalquila C₃₋₈ pode ser substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1; e X₁, X_a, X_b, e Ar₁ são como definidos em (a) ou (b);

(d) Ar₁-X₁- e R⁴, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual Ar₁-X₁- é ligado e o átomo de carbono ao qual R⁴ é ligado, forma um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros contendo nitrogênio que pode ser substituído com um grupo arila ou grupo piridinila, em que um grupo metileno no grupo heterocíclico de 4 a 8 membros contendo nitrogênio pode ser substituído com um grupo metileno substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1, um grupo vinileno que pode ser substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1, um átomo de oxigênio, ou um grupo imino que podem ser substituídos com um substituinte selecionado do Grupo Substituinte A1, e o grupo arila ou grupo piridinila podem ser substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1; X_b representa um átomo de oxigênio; e R¹, R², R³, e X_a são como definidos em (a) e (b);

(e) R^1 e R^2 , juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} ; e R^3 , R^4 , X_1 , X_a , X_b , e Ar_1 são como definidos em (a) e (b); ou

5 (f) R^3 e R^4 , juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} ; e R^1 , R^2 , X_1 , X_a , X_b , e Ar_1 são como definidos em (a) e (b),

e particularmente preferível,

(a) R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ;

10 X_1 representa um grupo alquilenos C_{1-6} , em que o grupo alquilenos C_{1-6} pode ser substituído com 1 a 3 grupos hidroxila ou grupos alquila C_{1-6} , em que os grupos alquila C_{1-6} podem ser substituídos com 1 a 3 grupos hidroxila;

X_a representa um grupo metóxi ou um átomo de flúor;

15 X_b representa um átomo de oxigênio ou um grupo metileno, contanto que X_b seja apenas um átomo de oxigênio quando X_a é um grupo metóxi; e

20 Ar_1 representa um grupo arila, grupo piridinila, grupo arilóxi, ou grupo piridinilóxi que podem ser substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1;

(b) Ar_1-X_1- representa um grupo cicloalquila C_{3-8} condensado com um anel de benzeno, em que um grupo metileno no grupo cicloalquila C_{3-8} pode ser substituído com um átomo de oxigênio, o grupo cicloalquila C_{3-8} pode ser substituído com 1 a 3 grupos hidroxila e/ou grupos alquila C_{1-6} , e o
25 anel de benzeno pode ser substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1; e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X_a , e X_b são como definidos em (a); ou

(d) Ar_1-X_1- e R^4 , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual Ar_1-X_1- é ligado e o átomo de carbono ao qual R^4 é ligado, forma um grupo

heterocíclico de 4 a 8 membros contendo nitrogênio que pode ser substituído com um grupo arila ou grupo piridinila, em que um grupo metileno no grupo heterocíclico de 4 a 8 membros contendo nitrogênio podem ser substituídos com um grupo metileno substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1, um grupo vinileno que pode ser substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1, um átomo de oxigênio, ou um grupo imino que podem ser substituídos com um substituinte selecionado do Grupo Substituinte A1, e o grupo arila ou grupo piridinila podem ser substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1; X_b representa um átomo de oxigênio; e R^1 , R^2 , R^3 , e X_a são como definidos em (a) e (b).

No composto da fórmula (I) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

Ar_1 é preferivelmente um grupo arila ou grupo piridinila, ou um grupo arila ou grupo piridinila substituídos com 1 a 3 átomos de halogênio.

No composto da fórmula (I) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

Ar_1 é mais preferivelmente um grupo fenila ou grupo piridinila, ou um grupo fenila ou grupo piridinila substituídos com 1 a 3 átomos de halogênio.

No composto da fórmula (I) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

X_a preferivelmente representa um grupo metóxi ou um átomo de flúor.

No composto da fórmula (I) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

X_b preferivelmente representa um átomo de oxigênio ou um grupo metileno, contanto que X_b seja apenas um átomo de oxigênio quando

X_a é um grupo metóxi.

No composto da fórmula (I) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

- preferivelmente, 1) R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ; 2) um de R^1 e R^2 e um de R^3 e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ; e o outro de R^1 e R^2 e o outro de R^3 e R^4 , juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão respectivamente ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} , em que o grupo cicloalquila C_{3-8} pode ser substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1; 3) R^1 e R^2 , juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} ; e R^3 e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ; ou 4) R^3 e R^4 , juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} ; e R^1 e R^2 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} .

No composto da fórmula (I) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

- X_1 preferivelmente representa um grupo alquilenos C_{1-6} , em que o grupo alquilenos C_{1-6} pode ser substituído com 1 a 3 grupos hidroxila ou grupos alquila C_{1-6} , em que os grupos alquila C_{1-6} podem ser substituídos com 1 a 3 grupos hidroxila; X_1 mais preferivelmente representa $-CR^5R^6-$, em que R^5 e R^6 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} , em que o grupo alquila C_{1-6} pode ser substituído com 1 a 3 grupos hidroxila; e X_1 mais preferivelmente representa $-CH-C(OH)R^7-$, em que R^7 representa um grupo alquila C_{1-6} .

No composto da fórmula (I) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

Ar_1 preferivelmente representa um grupo arila, grupo piridinila, grupo arilóxi, ou grupo piridinilóxi que podem ser substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1; e Ar_1 mais preferivelmente representa um grupo arila ou grupo piridinila que podem ser substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1.

No composto da fórmula (II) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

Ar_{1-a} preferivelmente representa um grupo fenila ou grupo piridinila que podem ser substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1; e

Ar_{1-a} mais preferivelmente representa um grupo fenila ou grupo piridinila que podem não ser substituídos ou podem ser substituídos com 1 a 3 átomos de halogênio.

No composto da fórmula (II) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

preferivelmente, R^5 e R^6 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} , em que o grupo alquila C_{1-6} pode ser substituído com 1 a 3 grupos hidroxila.

No composto da fórmula (II) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

X_a preferivelmente representa um grupo metóxi ou um átomo de flúor.

No composto da fórmula (II) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

X_b preferivelmente representa um átomo de oxigênio ou um grupo metileno, contanto que X_b seja apenas um átomo de oxigênio quando X_a é um grupo metóxi.

No composto da fórmula (II) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

preferivelmente, 1) R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ; 2) um de R^1 e R^2 e um de R^3 e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ; e o outro de R^1 e R^2 e o outro de R^3 e R^4 , juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão respectivamente ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} , em que o grupo cicloalquila C_{3-8} pode ser substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1; 3) R^1 e R^2 , juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} ; e R^3 e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ; ou 4) R^3 e R^4 , juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} ; e R^1 e R^2 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} .

No composto da fórmula (I-a) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

X_1 preferivelmente representa um grupo alquilenos C_{1-6} , em que o grupo alquilenos C_{1-6} pode ser substituído com 1 a 3 grupos hidroxila ou grupos alquila C_{1-6} , em que os grupos alquila C_{1-6} podem ser substituídos com 1 a 3 grupos hidroxila; X_1 mais preferivelmente representa $-CR^5R^6-$, em que R^5 e R^6 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} , em que o grupo alquila C_{1-6} pode ser substituído com 1 a 3 grupos hidroxila; e X_1 mais preferivelmente representa $-CH-C(OH)R^7-$, em que R^7 representa um grupo alquila C_{1-6} .

No composto da fórmula (I-a) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

Ar_1 preferivelmente representa um grupo arila, grupo piridinila, grupo arilóxi, ou grupo piridinilóxi que pode ser substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1; e Ar_1 mais

preferivelmente representa um grupo arila ou grupo piridinila que podem ser substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1.

No composto da fórmula (I-a) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

- 5 preferivelmente, 1) R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ; 2) um de R^1 e R^2 e um de R^3 e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ; e o outro de R^1 e R^2 e o outro de R^3 e R^4 , junto com os átomos de carbono aos quais eles estão
- 10 respectivamente ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} , em que o grupo cicloalquila C_{3-8} pode ser substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1; 3) R^1 e R^2 , juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} ; e R^3 e R^4 são os
- mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um
- 15 grupo alquila C_{1-6} ; ou 4) R^3 e R^4 , juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} ; e R^1 e R^2 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} .

- 20 No composto da fórmula (I-b) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

- preferivelmente, R^{13} e R^{14} são os mesmos ou diferentes e representam um átomo de hidrogênio ou um substituinte selecionado do Grupo Substituinte A1; e mais preferível, R^{13} e R^{14} são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio, um átomo de
- 25 halogênio, ou um grupo alcóxi C_{1-6} .

No composto da fórmula (I-b) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

Y preferivelmente representa um grupo metileno ou um átomo de oxigênio.

No composto da fórmula (I-b) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

preferivelmente, 1) R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ; 2) um de R^1 e R^2 e um de R^3 e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ; e o outro de R^1 e R^2 e o outro de R^3 e R^4 , juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão respectivamente ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} , em que o grupo cicloalquila C_{3-8} pode ser substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1; 3) R^1 e R^2 , juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} ; e R^3 e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ; ou 4) R^3 e R^4 , juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} ; e R^1 e R^2 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} .

No composto da fórmula (I-c) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

Ar_{1-c} preferivelmente representa um grupo fenila ou grupo piridinila que podem ser substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1; e

Ar_{1-c} mais preferivelmente representa um grupo fenila ou grupo piridinila que podem não ser substituídos ou podem ser substituídos com 1 a 3 átomos de halogênio.

No composto da fórmula (I-c) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

Z_1 preferivelmente representa um grupo metileno ou grupo vinileno que podem ser substituídos com 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1, um átomo de oxigênio, ou um grupo imino que

podem ser substituídos com um substituinte selecionado do Grupo Substituinte A1; Z_1 mais preferivelmente representa um grupo metileno que pode ser substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1, ou um átomo de oxigênio; e

5 Z_1 mais preferivelmente representa um grupo metileno, em que o grupo metileno pode ser substituído com 1 ou 2 substituintes que são os mesmos ou diferentes e selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C_{1-6} e um grupo hidroxila, ou um átomo de oxigênio.

10 No composto da fórmula (I-c) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

preferivelmente, n e m são os mesmos ou diferentes e cada um representa um número inteiro de 0 a 2; e mais preferivelmente, n e m cada um representa 1.

15 No composto da fórmula (I-c) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

preferivelmente, 1) R^1 e R^2 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ; ou 2) R^1 e R^2 , juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} .

20 No composto das fórmulas (II-a), (II-b), ou (II-d) ou sal destes farmacologicamente aceitáveis,

preferivelmente, 1) R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ; 2) um de R^1 e R^2 e um de R^3 e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada um
25 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ; e o outro de R^1 e R^2 e o outro de R^3 e R^4 , juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão respectivamente ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} , em que o grupo cicloalquila C_{3-8} pode ser substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1; 3) R^1 e R^2 , juntos com o átomo de

carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} ; e R^3 e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ; ou 4) R^3 e R^4 , juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} ; e R^1 e R^2 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} .

No composto das fórmulas (II-a), (II-b), ou (II-d) ou sal destes farmacologicamente aceitáveis,

preferivelmente, R^5 e R^6 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} , em que o grupo alquila C_{1-6} pode ser substituído com 1 a 3 grupos hidroxila.

No composto das fórmulas (II-a), (II-b), ou (II-d) ou sal destes farmacologicamente aceitáveis,

Ar_{1-a} preferivelmente representa um grupo fenila ou grupo piridinila que podem ser substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1; e

Ar_{1-a} mais preferivelmente representa um grupo fenila ou grupo piridinila que podem não ser substituídos ou podem ser substituídos com 1 a 3 átomos de halogênio.

No composto das fórmulas (II-c) ou (II-e) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

preferivelmente, 1) R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ; 2) um de R^1 e R^2 e um de R^3 e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ; e o outro de R^1 e R^2 e o outro de R^3 e R^4 , juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão respectivamente ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} , em que o grupo cicloalquila C_{3-8} pode ser substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1; 3) R^1 e R^2 , juntos com o átomo de

carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} ; e R^3 e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ; ou 4) R^3 e R^4 , juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} ; e R^1 e R^2 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} .

No composto das fórmulas (II-c) ou (II-e) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

R^7 preferivelmente representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} .

No composto das fórmulas (II-c) ou (II-e) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

Ar_{1-a} preferivelmente representa um grupo fenila ou grupo piridinila que podem ser substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1; e

Ar_{1-a} mais preferivelmente representa um grupo fenila ou grupo piridinila que podem não ser substituídos ou podem ser substituídos com 1 a 3 átomos de halogênio.

Em particular, um composto selecionado do seguinte grupo ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo são particularmente adequados, por exemplo, e são úteis como um agente terapêutico ou profilático para uma doença causada por amiloide- β tal como mal de Alzheimer, demência senil, síndrome de Down, ou amiloidose.

1) (Z)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolin-3-ona,

2) (Z)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolin-3-ona,

3) (Z)-(S)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metil-4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolin-3-ona,

- 4) (Z)-(R)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metil-4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolin-3-ona,
- 5) (Z)-(S)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metil-4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolin-3-ona,
- 5 6) (Z)-(R)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metil-4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolin-3-ona,
- 7) (Z)-4-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,
- 8) (Z)-(R)-4-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,
- 10 9) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,
- 10) (Z)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-[(S)-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]morfolin-3-ona,
- 15 11) (Z)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-[(R)-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]morfolin-3-ona,
- 12) (Z)-4-[(S)-croman-4-il]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,
- 13) (Z)-(S)-4-[(S)-croman-4-il]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,
- 20 14) (Z)-(R)-4-[(S)-croman-4-il]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,
- 15) (Z)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona,
- 25 16) (Z)-(6R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona,
- 17) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,
- 18) (Z)-(S)-4-[(R)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-

4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

19) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

20) (Z)-(S)-4-[(R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

21) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

22) (Z)-(S)-4-[(R)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

23) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2,3-difluoropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

24) (Z)-(S)-4-[(R)-1-(2,3-difluoropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

25) (Z)-(S)-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

26) (Z)-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

27) (Z)-4-[(R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

28) (Z)-(6R)-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metil-morfolin-3-ona,

29) (Z)-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]morfolin-3-ona,

30) (Z)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxipropil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]morfolin-3-ona,

31) (Z)-(S)-4-[(1R,2R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropil]-2-[1-

[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

32) (Z)-4-[(1R,2R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

33) (Z)-(S)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxi-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

34) (Z)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxi-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

35) (Z)-(S)-4-[(S)-2-hidróxi-1-metil-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

36) (Z)-(6S)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metil-4-[(S)-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]morfolin-3-ona,

37) (Z)-(6S)-4-[1-(4-fluorofenil)-1-metiletil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

38) (Z)-(6S)-4-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

39) (Z)-(6S,9aR)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona,

40) (Z)-(6S,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona,

41) (Z)-(6S,9aR)-6-(2,6-difluoropiridin-3-il)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona,

42) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

43) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2-cloropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-

(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

44) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

45) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

46) (Z)-4-[(S)-1-(2-cloropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

47) (Z)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

48) (Z)-4-[(S)-1-(6-fluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

49) (Z)-4-[(S)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

50) (Z)-4-[(S)-1-(2,3-difluoropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

51) (Z)-4-[(S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

52) (Z)-(R)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

53) (Z)-(S)-4-(4-fluorobenzil)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

54) (Z)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-[(S)-1-(4-trifluorofenil)etil]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

55) (Z)-4-[(S)-croman-4-il]-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

56) (Z)-(S)-4-[(S)-croman-4-il]-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

57) (Z)-(S)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-6-

metilmorfolin-3-ona,

58) (Z)-(S)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxiopropil]-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

5 59) (Z)-(S)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-[(1R,2R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropil]-6-metilmorfolin-3-ona,

60) (Z)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

10 61) (Z)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxiopropil]-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

62) 1-[1-(2,4-difluorofenil)etil]-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}piperidin-2-ona,

15 63) (E)-(S)-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-1-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-5-metilpiperidin-2-ona,

64) (E)-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-1-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]piperidin-2-ona,

20 65) (E)-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-1-[(2R,3R)-3-hidróxi-1,1-dimetilindan-2-il]piperidin-2-ona,

25 66) (E)-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-1-[(S)-2-hidróxi-1-metil-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]piperidin-2-ona,

67) (E)-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-1-[1-(4-fluorofenil)-1-metiletil]piperidin-2-ona,

68) (E)-(R)-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-1-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-5-metilpiperidin-2-ona,

69) (E)-(S)-1-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxiopropil]-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-5-metilpiperidin-2-ona,

70) (Z)-(6S,8aR)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)tetraidropirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona,

71) (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(Z)-metilideno}hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona,

72) (6R,9aR)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(Z)-metilideno}-6-(3,4,5-trifluorofenil)-tetraidro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]-oxazin-4-ona,

73) (6R,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(Z)-metilideno}-tetraidro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]-oxazin-4-ona,

74) (6R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(Z)-metilideno}-tetraidro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-4-ona e

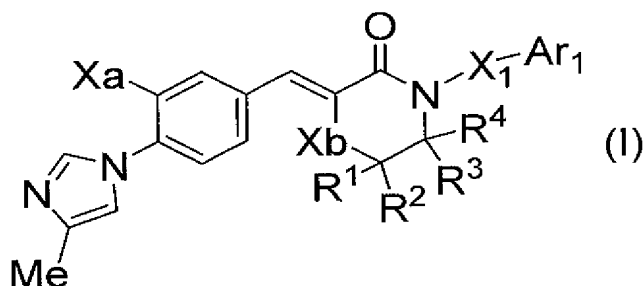
75) (6R,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(Z)-metilideno}-tetraidro[1,4]oxazino[3,4-c]oxazin-4-ona.

As formas de realização preferidas do composto da fórmula geral (I) são como descrito acima. O ingrediente farmacêuticamente ativo da presente invenção não é limitado aos compostos especificamente descrito no presente relatório descritivo, e qualquer forma de realização pode ser arbitrariamente selecionada dentro da definição do composto da fórmula geral (I).

Métodos para preparar o composto da fórmula geral (I) da presente invenção será descrita abaixo.

O composto representado pela fórmula geral (I):

[Fórmula 16]

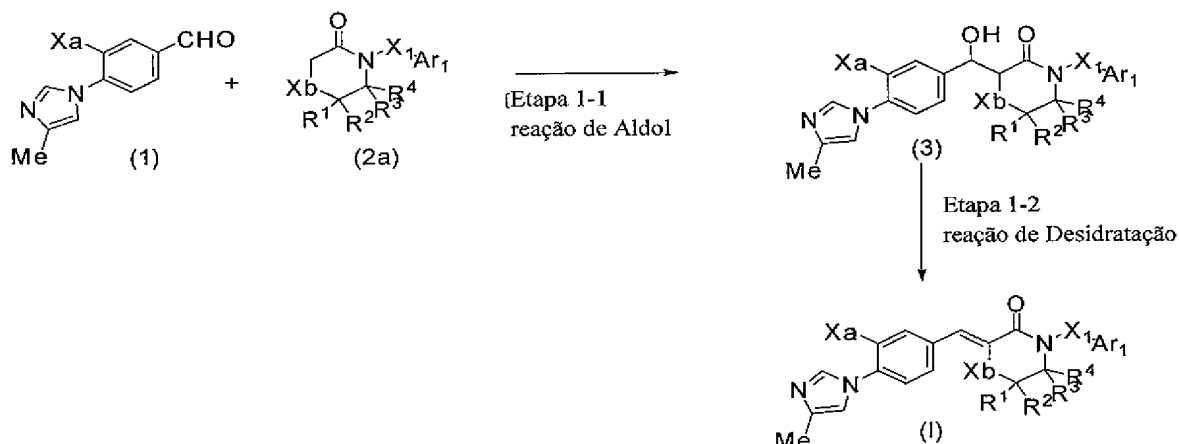


em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X_1 , X_a , X_b , e Ar_1 são como definidos acima, é sintetizado de acordo com um método tal como os seguinte Método de Preparação Geral 1 ou Método de Preparação Geral 2, por exemplo. É obvio que, de modo a preparar o composto da presente invenção convenientemente, o método compreende uma etapa de reação de proteção e uma etapa de reação de desproteção apropriadamente, usando um grupo de proteção conhecido por uma pessoa habilitada na técnica que é adequadamente selecionado para cada etapa (ver T. Greene *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, 1981, por exemplo). É também óbvio que, de modo a preparar o composto da presente invenção convenientemente, todos os isômeros e misturas de isômero tal como isômeros que podem ser gerados a partir da estrutura do composto, isômeros óticos com base no carbono assimétrico, estereoisômeros, e tautômeros ser preparados como um composto único por uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica que é adequada para cada etapa tal como cristalização fracionária ou cromatografia de coluna.

Método de Preparação Geral 1

O Método de Preparação Geral 1 tipicamente usado para composto da fórmula geral (I) da presente invenção será descrito abaixo.

[Fórmula 17]



Na fórmula, R¹, R², R³, R⁴, X₁ (que pode ter um grupo de proteção quando X₁ contém um grupo hidroxila), X_a, X_b, e Ar₁ são como definidos acima.

O Método de Produção Geral 1 acima é um exemplo de um método para preparar o composto da fórmula geral (I) que compreende converter um composto de aldeído (1) e 0,3 a 3,0 equivalentes de um composto de amida (2a) com respeito de composto aldeído (1) em um aduto de aldol (3) pela reação de aldol na Etapa 1-1 e depois desidratar o aduto.

Conversão do aduto em aldol (3) em composto (I)

O composto da fórmula geral (I) pode ser preparado pela conversão de um aduto em aldol (3) pela reação de desidratação na Etapa 1-2. Especificamente, a reação de desidratação na Etapa 1-2 varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada na medida em que as condições são similares àquelas nesta reação. Um método conhecido descrito em muitos documentos pode ser usado para a reação (ver Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junho de 1992, p. 194-226, por exemplo). Os exemplos preferíveis do método incluem i) um método de tratar um aduto de aldol (3) com um ácido (ver Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junho de 1992, p. 194-196, por exemplo); e ii) um método

de converter um grupo álcool de um aduto em aldol (3) em um grupo de partida tal como um grupo sulfonato ou átomo de halogênio, e depois tratar o aduto com uma base (ver Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junho de 1992, p. 198-205, por exemplo).

No método i), o ácido, solvente, e condições de temperatura usadas variarão de acordo com o material de partida e não são especificamente limitados. 0,1 a 10 equivalentes de um ácido tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, hidrogeno sulfeto de potássio, ácido oxálico, ácido p-toluenossulfônico, um complexo de trifluoreto de boro-éter, cloreto de tionila, ou óxido de alumina é usado com respeito a um aduto de aldol (3). O método pode ser realizado sem um solvente, ou com um solvente ou uma mistura deste que não inibe a reação e permite que o material de partida seja dissolvido neste ponto a um certo grau. Os exemplos preferíveis do solvente usado inclui água, acetona, sulfóxido de dimetila, e hexametilfosforamida. Além disso, uma combinação de 0,1 a 1 equivalente de um ácido com respeito a um aduto de aldol (3) com uma base orgânica tal como piridina pode melhorar a taxa de reação e rendimento de reação. A temperatura de reação deve ser uma temperatura que possa completar a reação sem promover a formação de um subproduto indesejável, e é preferível da temperatura ambiente até 200°C, por exemplo. Sob condições de reação preferíveis, a reação é preferivelmente completada em 0,5 até 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica tal como uma técnica de cromatografia convencional, extração, ou/e cristalização.

Os exemplos preferíveis do grupo de partida no método ii) incluem um grupo acetila, grupo metanossulfonato, grupo p-

toluenossulfonato, átomo de cloro, átomo de bromo e átomo de iodo. O método de conversão em um tal grupo de partida varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitado. Um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica pode ser usado como um tal método de conversão. Preferivelmente de 1,0 a 10 equivalentes de um agente de acetilação tal como cloreto de acetila e anidrido acético, ou um agente de sulfonação tal como cloreto de metanossulfonila e cloreto de toluenossulfonila ou 1,0 a 10 equivalentes de um agente de halogenação tal como cloreto de tionila com respeito a um aduto de aldol (3), por exemplo, pode ser usado preferivelmente em um solvente halogenado tal como cloreto de metileno e clorofórmio; um solvente não polar tal como tolueno e benzeno; um solvente de éter tal como tetraidrofurano ou éter dimetílico de etileno glicol; ou um solvente misto destes, por exemplo. A temperatura de reação deve ser uma temperatura que possa completar a reação sem promover a formação de um subproduto indesejável, e é preferivelmente de -78 a 100° C, por exemplo. Sob condições de reação preferíveis, a reação é preferivelmente completada em 1 até 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica tal como uma técnica de cromatografia convencional, extração, ou/e cristalização. Na reação de partida como a segunda etapa, preferivelmente de 0,1 a 10 equivalentes de uma base orgânica tal como diazabicycloundeceno, piridina, 4-dimetilaminopiridina e trietilamina; um sal de amônio quaternário tal como hidróxido de tetrabutylamônio; um sal de metal alcalino do álcool tal como metóxido de sódio ou terc-butoxido de potássio; um hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sódio; um carbonato de metal alcalino tal como carbonato de lítio ou carbonato de potássio; ou um reagente de metal orgânico tal como diisopropilamida de lítio com respeito a um aduto de aldol (3), por exemplo, é preferivelmente usado

como uma base preferivelmente em um solvente halogenado tal como cloreto de metileno; um solvente não polar tal como tolueno; um solvente polar tal como acetonitrila, dimetilformamida, ou sulfóxido de dimetila; um solvente de éter tal como tetraidrofurano ou éter dimetílico de etileno glicol; ou um solvente misto destes, por exemplo.

Uma base orgânica tal como piridina também pode ser usada como um solvente. A temperatura de reação deve ser uma temperatura que possa completar a reação sem promover a formação de um subproduto indesejável, e é preferivelmente de -78 a 100° C, por exemplo. Sob condições de reação preferíveis, a reação é preferivelmente completada em 1 até 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica tal como uma técnica de cromatografia convencional, extração, ou/e cristalização.

Preparação do aduto em aldol (3)

O aduto de aldol (3) pode ser preparado a partir de um composto de aldeído (1) e um composto de amida (2a) de acordo com a Etapa 1-1, por exemplo. Especificamente, a reação de aldol na Etapa 1-1 varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada na medida em que as condições são similares àsquelas nesta reação. Um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica pode ser usado para a reação (ver Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [II], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., julho de 1992, p. 94-100, por exemplo). Os exemplos preferíveis do método incluem i) um método de converter um composto de amida (2a) em um enolato de metal alcalino preferivelmente de 1,0 a 5,0 equivalentes de uma base tal como preferivelmente diisopropilamida de lítio, hidreto de sódio, ou metóxido de sódio, por exemplo, e depois reagir o

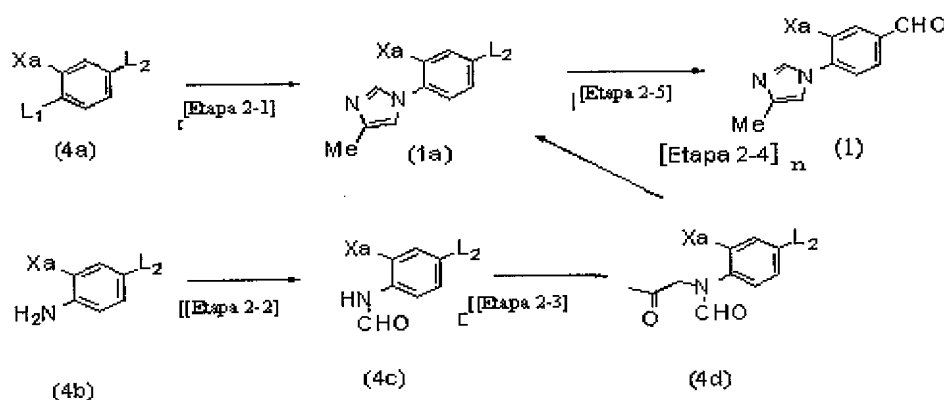
enolato com um composto de aldeído (1) (ver Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [II], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., julho de 1992, p. 97-98, por exemplo); e ii) um método de converter um composto de amida (2a) em um enolato de metal alcalino preferivelmente de 1,0 a 5,0 equivalentes de uma base tal como preferivelmente diisopropilamida de lítio, hidreto de sódio, ou metóxido de sódio, por exemplo, reagir o enolato com um reagente de haleto de silício tal como preferivelmente trimetilclorossilano ou terc-butildimetil-clorossilano para preparar uma vez éter silil enólico, e depois reagir o éter com um composto de aldeído (1) na presença de um ácido de Lewis tal como preferivelmente tetracloreto de titânio ou trifluoreto de boro (ver Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [II], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., julho de 1992, p. 96-97, por exemplo).

15 O solvente e temperatura de reação usados variam de acordo com o material de partida e não são especificamente limitados. Como um solvente que não inibe a reação e permite que o material de partida seja dissolvido neste ponto a um certo grau, um solvente de éter tal como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, ou éter dietílico; um solvente halogenado tal como cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, ou clorofórmio; um solvente não polar tal como tolueno ou xileno; ou um solvente misto destes podem ser preferivelmente usados, por exemplo. A temperatura de reação deve ser uma temperatura que possa completar a reação sem promover a formação de um subproduto indesejável, e é preferivelmente de -78° C até a temperatura ambiente, por exemplo. Sob condições de reação preferíveis, a reação é preferivelmente completada em 0,5 até 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica tal como uma técnica de cromatografia

convencional, extração, ou/e cristalização.

Preparação do composto de aldeído (1)

[Fórmula 18]



Na fórmula, X_a é como definido acima; L₁ representa um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo, um átomo de iodo, um grupo sulfonato tal como um grupo triflato, um grupo trialquilestanho, um grupo de ácido borônico, ou um grupo boronato; e L₂ representa um grupo alcóxi C₁-C₃ carbonila tal como um grupo de éster metílico, um grupo aldeído, ou um grupo ciano.

Preparação do composto de aldeído (1)

O composto de aldeído (1) pode ser preparado a partir de um composto (1a) como um material de partida de acordo com a Etapa 2-5. Especificamente, Etapa 2-5 varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada na medida em que as condições são similares àquelas nesta reação. Um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica pode ser usado para a reação. Por exemplo, quando L₂ é um grupo alcoxycarbonila, uma reação de redução descrita em muitos documentos conhecidos pode ser usada (ver Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p. 159-266, por exemplo). Preferivelmente, o composto de aldeído desejado pode ser obtido por um método de redução usando um hidreto metálico tal

como hidreto de diisobutilalumínio, por exemplo. Mais preferivelmente, o composto de aldeído desejado pode ser eficientemente obtido por um método de redução usando alumino hidreto de lítio ou um complexo de hidreto de alumínio na presença de um amina, por exemplo (ver T. Abe *et al.*,
5 “Tetrahedron”, 2001, vol. 57, p. 2701-2710, por exemplo).

Por exemplo, quando L_2 é um grupo ciano, uma reação de redução descrita em muitos documentos conhecidos pode ser usada (ver Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], editado por The Chemical Society of Japan,
10 Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p. 159-266, por exemplo). Preferivelmente, o composto de aldeído desejado pode ser obtido por um método de redução usando um hidreto metálico tal como bis(2-metoxietóxi)alumino hidreto de sódio ou hidreto de diisobutilalumínio, por exemplo (ver Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei (Organic
15 Synthesis) [VIII], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p. 231, por exemplo).

Alternativamente, o composto de aldeído desejado pode ser sintetizado pelas etapas de reduzir um composto (1a) a um composto de álcool usando uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica
20 (ver Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p. 159-266, por exemplo), e depois oxidar o composto de álcool a um aldeído (ver Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 23, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [V],
25 editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Outubro 1991, p. 1-550, por exemplo).

A base usada na reação de redução varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada. Uma amina secundária pode ser usada como uma base. Preferivelmente, o composto de aldeído

desejado pode ser eficientemente obtido quando usando 0,1 a 1,0 equivalente de uma alquilamina secundária linear ou cíclica tal como dietilamina ou pirrolidina com respeito ao composto (1a), por exemplo. O solvente e temperatura de reação usados variam de acordo com o material de partida e não são especificamente limitados. Como um solvente que não inibe a reação e permite que o material de partida seja dissolvido neste ponto a um certo grau, um solvente de éter tal como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, ou éter dietílico; um solvente não polar tal como tolueno ou xileno; ou um solvente misto destes podem ser preferivelmente usados, por exemplo. A temperatura de reação deve ser uma temperatura que possa completar a reação sem promover a formação de um subproduto indesejável, e é preferivelmente de -78° C até a temperatura ambiente, por exemplo. Sob condições de reação preferíveis, a reação é preferivelmente completada em 0,5 até 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica tal como uma técnica de cromatografia convencional, extração, ou/e cristalização.

A quantidade do agente de oxidação usada na etapa de oxidação varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada. A quantidade é preferivelmente de 0,1 a 10 equivalentes com respeito ao composto (1a). O solvente e temperatura de reação variam de acordo com o material de partida e não são especificamente limitados. Como um solvente que não inibe a reação e permite que o material de partida seja dissolvido neste ponto a um certo grau, um solvente de éter tal como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, ou éter dietílico; um solvente halogenado tal como cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, ou clorofórmio; um solvente não polar tal como tolueno ou xileno; ou um solvente misto destes podem ser preferivelmente usados, por exemplo. A temperatura de reação deve ser uma temperatura que possa completar a reação sem promover a formação de um

subproduto indesejável, e é preferivelmente de -78° C a 100° C, por exemplo. Sob condições de reação preferíveis, a reação é preferivelmente completada em 0,5 até 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica tal como uma técnica de cromatografia convencional, extração, ou/e cristalização.

Preparação do composto (1a)

O composto (1a) pode ser preparado a partir de um composto (4a) como um material de partida de acordo com a Etapa 2-1 ou de um composto (4d) como um material de partida de acordo com a Etapa 2-4, por exemplo.

Etapa 2-1

Etapa 2-1 varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada na medida em que as condições são similares àquelas nesta reação. Um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica pode ser usado para a reação. Por exemplo, o método na Etapa 2-1 pode ser a reação de substituição de um composto (4a) como um material de partida usando 0,3 a 10 equivalentes de metilimidazol com respeito ao composto (4a). O solvente e temperatura de reação usados nesta etapa variam de acordo com o material de partida e não são especificamente limitados. Como um solvente que não inibe a reação e permite que o material de partida seja dissolvido neste ponto a um certo grau, um solvente de éter tal como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, ou éter dietílico; um solvente halogenado tal como cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, ou clorofórmio; um solvente polar tal como dicloro-benzeno, dimetilformamida, ou N-metilpirrolidona; um solvente não polar tal como tolueno, xileno, ou mesitileno; um solvente de base orgânica tal como diazabicycloundeceno, piridina, ou trietilamina; ou um solvente misto destes podem ser preferivelmente usados, por exemplo. A

temperatura de reação deve ser uma temperatura que possa completar a reação sem promover a formação de um subproduto indesejável, e é preferivelmente de 0° C até 200° C, por exemplo. Nesta etapa, 0,1 a 10 equivalentes de uma base orgânica tal como diazabicycloundeceno, piridina, ou trietilamina; um sal de metal alcalino do álcool tal como metóxido de sódio ou terc-butoxido de potássio; um hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sódio; ou uma base de carbonato de metal alcalino tal como carbonato de cézio ou carbonato de potássio podem ser usados com respeito ao composto (4a), por exemplo. Sob condições de reação preferíveis, a reação é preferivelmente completada em 0,5 até 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica tal como uma técnica de cromatografia convencional, extração, ou/e cristalização.

15 Preparação do composto (4a)

O composto (4a) é comercialmente disponível ou pode ser preparado por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica. Se não comercialmente disponível, o composto (4a) pode ser preparado pela metilação de um composto fenol correspondente por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica quando X_a é um grupo metóxi, por exemplo.

Etapa 2-4

Etapa 2-4 varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada na medida em que as condições são similares àquelas nesta reação. Um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica pode ser usado para a reação. O composto desejado (1a) pode ser obtido pelo aquecimento de um composto (4d) e de 1,0 até 20 equivalentes de amônia ou um sal de amônio com respeito ao composto (4d), por exemplo. O solvente e temperatura de reação usados variam de acordo com o material de

partida e não são especificamente limitados. Como um solvente que não inibe a reação e permite que o material de partida seja dissolvido neste ponto a um certo grau, um solvente de éter tal como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, ou éter dietílico; um solvente halogenado tal como cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, ou clorofórmio; um solvente de álcool tal como etanol ou isopropanol; um solvente polar tal como dimetilformamida ou N-metilpirrolidona; um solvente não polar tal como tolueno ou xileno; um ácido orgânico tal como ácido acético, ácido propiônico, ou ácido trifluoroacético; ou um solvente misto destes podem ser preferivelmente usados, por exemplo.

10 Preferível, o composto (1a) pode ser eficientemente obtido pelo uso de 1,0 a 10 equivalentes de acetato de amônio com respeito ao composto (4d) em um solvente de ácido acético, por exemplo. A temperatura de reação deve ser uma temperatura que possa completar a reação sem promover a formação de um subproduto indesejável, e é preferivelmente da temperatura ambiente até 200°

15 C, por exemplo. Sob condições de reação preferíveis, a reação é preferivelmente completada em 1 até 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica tal como uma técnica de cromatografia

20 convencional, extração, ou/e cristalização.

Preparação do composto (4d)

O composto (4d) pode ser preparado a partir de um composto (4c) como um material de partida de acordo com a Etapa 2-3, por exemplo. Especificamente, Etapa 2-3 varia de acordo com o material de partida e não é

25 especificamente limitada na medida em que as condições são similares àquelas nesta reação. Um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica pode ser usado para a reação. O composto (4d) pode ser obtido pela agitação de um composto (4c) e acetona 2-halogenada (0,5 a 5,0 equivalentes de 2-cloroacetona, 2-bromoacetona, ou 2-iodoacetona com respeito ao

composto (4c), por exemplo) na presença de uma base, por exemplo. 0,5 a 5,0 equivalentes da base são preferivelmente usados com respeito ao composto (4c). Os exemplos da base usada incluem hidreto de metal alcalino tal como hidreto de sódio e hidreto de lítio; sais de metal alcalino tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio, e carbonato de cézio; e alcóxidos metálicos tais como metóxido de sódio e terc-butil potássio. O solvente e temperatura de reação usados variam de acordo com o material de partida e não são especificamente limitados. Como um solvente que não inibe a reação e permite que o material de partida seja dissolvido neste ponto a um certo grau, um solvente de éter tal como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, ou éter dietílico; um solvente halogenado tal como cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, ou clorofórmio; um solvente polar tal como dimetilformamida ou N-metilpirrolidona; um solvente não polar tal como tolueno ou xileno; ou um solvente misto destes podem ser preferivelmente usados, por exemplo. A temperatura de reação deve ser uma temperatura que possa completar a reação sem promover a formação de um subproduto indesejável, e é preferivelmente da temperatura ambiente até 200° C, por exemplo. Sob condições de reação preferíveis, a reação é preferivelmente completada em 1 até 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica tal como uma técnica de cromatografia convencional, extração, ou/e cristalização.

Preparação do composto (4c)

O composto desejado (4c) pode ser obtido por um método de aquecer um composto (4b) sob o refluxo em ácido fórmico ou um método de usar ácido fórmico e um agente de desidratação condensação tal como preferivelmente um anidrido ácido ou dicitcloexilcarbodiimida, por exemplo. O composto (4c) pode ser eficientemente obtido usando-se preferivelmente de 1 até 20 equivalentes de ácido fórmico, por exemplo, e preferivelmente de 1 a

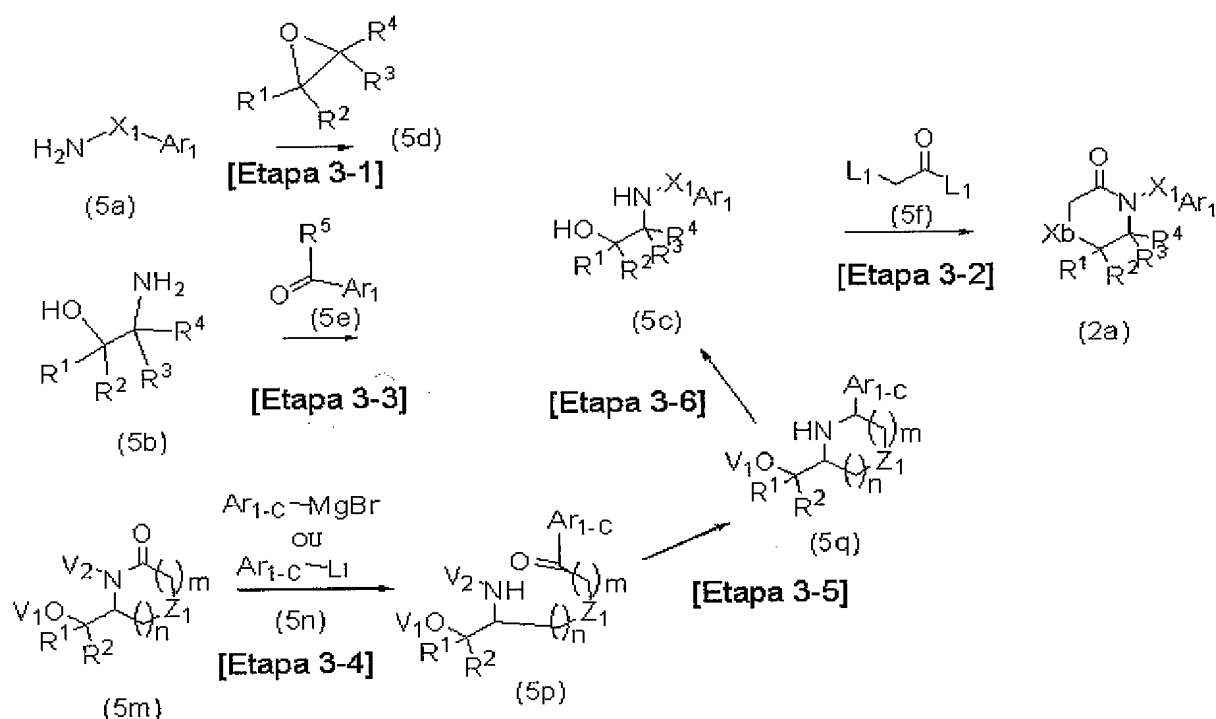
3 equivalentes de um agente de desidratação condensação, por exemplo. O solvente usado varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada. Como um solvente que não inibe a reação e permite que o material de partida seja dissolvido neste ponto a um certo grau, um solvente de éter tal como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, ou éter dietílico; um solvente halogenado tal como cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, ou clorofórmio; um solvente polar tal como dimetilformamida ou N-metilpirrolidona; um solvente não polar tal como tolueno ou xileno; ou um solvente misto destes podem ser preferivelmente usados, por exemplo. A temperatura de reação deve ser uma temperatura que possa completar a reação sem promover a formação de um subproduto indesejável, e é preferivelmente da temperatura ambiente a 100° C, por exemplo. Sob condições de reação preferíveis, a reação é preferivelmente completada em 1 até 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica tal como uma técnica de cromatografia convencional, extração, ou/e cristalização.

Preparação do composto (4b)

O composto (4b) é comercialmente disponível ou pode ser preparado por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica. Se não comercialmente disponível, o composto (4b) pode ser preparado pela metilação de um composto de nitrofenol correspondente por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica, e depois reduzir um grupo nitro, quando X_a é um grupo metóxi, por exemplo.

Preparação do composto de amida (2a)

[Fórmula 19]



Na fórmula, L_1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 (que pode ter um grupo de proteção quando R^5 contém um grupo hidroxila); X_1 (que pode ter um grupo de proteção quando X_1 contém um grupo hidroxila); Ar_1 , $\text{Ar}_{1-\text{c}}$, Z_1 , m , e n são como definidos acima; X_b representa um átomo de oxigênio; V_1 representa um grupo de proteção para um átomo de oxigênio tal como um grupo metila, grupo etila, grupo benzila, grupo alila, grupo trifenilmetila, grupo terc-butila, ou grupo terc-butildimetilsilila, e V_2 representa um grupo de proteção para um átomo de nitrogênio tal como um grupo terc-butiloxicarbonila ou grupo benziloxicarbonila.

A fórmula de reação acima mostra um exemplo de um método para preparar o composto de amida (2a). Especificamente, a reação fórmula mostra (i) um método que compreende converter um composto de amina (5a) como um material de partida que é comercialmente disponível ou preparado usando um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica em um composto (5c) de acordo com a Etapa 3-1, e depois formar um anel de oxomorfolina na Etapa 3-2; (ii) um método que compreende converter um composto (5b) como um material de partida que é comercialmente disponível

ou preparado usando um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica em um composto (5c) de acordo com a Etapa 3-3, e depois formar um anel de oxomorfolina na Etapa 3-2, quando o substituinte X_1 contém pelo menos um átomo de hidrogênio; ou (iii) um método que compreende converter um composto (5m) como um material de partida que é comercialmente disponível ou preparado usando um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica em um composto (5p) pela reação com um reagente organometálico (5n) de acordo com a Etapa 3-4, converter o composto (5p) em um composto (5q) pela reação de desproteção do átomo de nitrogênio e reação de aminação redutiva intramolecular na Etapa 3-5, converter o composto (5q) em um composto (5c) pela reação de desproteção do átomo de oxigênio na Etapa 3-6, e depois formar um anel de oxomorfolina na Etapa 3-2.

Conversão do composto (5c) em composto de amida (2a)

Etapa 3-2 varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada na medida em que as condições são similares às aquelas nesta reação. A reação pode ser realizada por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica. Preferivelmente, a reação convenientemente prossegue quando da agitação vigorosa de um composto (5c) e 1,0 a 10 equivalentes de um composto (5f) com respeito ao composto (5c) em um solvente de reação de fase dupla composto de um solvente orgânico e solução de base, por exemplo. O solvente e temperatura de reação usados variam de acordo com o material de partida e não são especificamente limitados. O solvente é preferivelmente um solvente que não inibe a reação e permite que o material de partida seja dissolvido neste ponto a um certo grau. Os exemplos preferíveis do solvente que podem ser usados incluem solventes de éter tais como éter dietílico; solventes halogenados tais como cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e clorofórmio; e solventes não polares tais como tolueno e xileno. Os exemplos preferíveis da solução básica que podem ser

usados incluem soluções de sais de metal alcalino tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio, e bicarbonato de sódio. A temperatura de reação deve ser uma temperatura que possa completar a reação sem promover a formação de um subproduto indesejável, e é preferivelmente de -78° C até a temperatura ambiente, por exemplo. Sob condições de reação preferíveis, a reação é preferivelmente completada em 0,5 até 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica tal como uma técnica de cromatografia convencional, extração, ou/e cristalização.

Preferivelmente, a reação também pode ser convenientemente prosseguida quanto da mistura de um composto (5c) com 1,0 a 10 equivalentes de um composto (5f) com respeito ao composto (5c) sob condições básicas, por exemplo. O solvente e temperatura de reação usados variam de acordo com o material de partida e não são especificamente limitados. O solvente é preferivelmente um solvente que não inibe a reação e permite que o material de partida seja dissolvido neste ponto a um certo grau. Os exemplos preferíveis do solvente que podem ser usados incluem solventes de éter tais como éter dietílico e tetraidrofurano; solvente halogenados tal como cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e clorofórmio; e solventes não polares tais como tolueno e xileno. A base usada varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada. A quantidade da base é preferivelmente de 1,0 a 10 equivalentes com respeito ao composto (5c). Os exemplos da base que podem ser usados incluem sais de metal alcalino tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio, e bicarbonato de sódio; e bases orgânicas tais como diazabicycloundeceno, piridina, 4-dimetilaminopiridina, e trietilamina. A temperatura de reação deve ser uma temperatura que possa

completar a reação sem promover a formação de um subproduto indesejável, e é preferivelmente de -78°C até a temperatura ambiente, por exemplo. Sob condições de reação preferíveis, a reação é preferivelmente completada em 0,5 até 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica tal como uma técnica de cromatografia convencional, extração, ou/e cristalização.

Preparação do composto (5f)

10 O composto (5f) é comercialmente disponível ou pode ser preparado por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica. O composto (5f) é preferivelmente cloreto de cloroacetila ou brometo de bromoacetila, por exemplo.

Preparação do composto (5c)

15 O composto (5c) é comercialmente disponível ou pode ser preparado por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica. Preferivelmente, o composto (5c) pode ser preparado (i) convertendo-se um composto de amina (5a) como um material de partida que é comercialmente disponível ou preparado usando um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica no composto (5c) de acordo com a Etapa 3-1; (ii)
20 convertendo-se um composto (5b) como um material de partida que é comercialmente disponível ou preparado usando um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica no composto (5c) de acordo com a Etapa 3-3; ou (iii) convertendo-se um composto (5m) como um material de partida
25 que é comercialmente disponível ou preparado usando um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica em um composto (5p) pela reação com um reagente organometálico (5n) de acordo com a Etapa 3-4, convertendo-se o composto (5p) em um composto (5q) pela reação de desproteção do átomo de nitrogênio e reação de aminação redutiva intramolecular na Etapa 3-5, e

convertendo-se o composto (5q) no composto (5c) pela reação de desproteção do átomo de oxigênio na Etapa 3-6, por exemplo.

Conversão do composto (5a) em composto (5c)

- Etapa 3-1 varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada na medida em que as condições são similares àquelas nesta reação. Um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica pode ser usado para a reação. Os exemplos preferíveis do método incluem uma reação de abertura de anel usando um composto (5a) e 1,0 a 10 equivalentes de um composto de oxirano (5d) com respeito ao composto (5a).
- 10 O solvente e temperatura de reação usados variam de acordo com o material de partida e não são especificamente limitados. O solvente é preferivelmente um solvente que não inibe a reação e permite que o material de partida seja dissolvido neste ponto a um certo grau, ou um solvente misto destes. Os exemplos do solvente que podem ser usados incluem solventes de éter tais
- 15 como éter dietílico; solventes halogenados tais como cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e clorofórmio; e solventes não polares tais como tolueno e xileno. Um resultado preferível pode ser obtido sem um solvente. A temperatura de reação deve ser uma temperatura que possa completar a reação sem promover a formação de um subproduto indesejável, e é preferivelmente
- 20 da temperatura ambiente a 300° C, por exemplo. Sob condições de reação preferíveis, a reação é preferivelmente completada em 0,5 até 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica tal como uma
- 25 técnica de cromatografia convencional, extração, ou/e cristalização. A reação também pode ser preferivelmente prosseguida pela adição de um ácido de Lewis tal como trifluoreto de boro, tetraisopropóxido de titânio, ou perclorato de lítio (ver Synthesis, 2004, vol. 10, p.1563-1565, por exemplo).

Preparação do composto (5a)

O composto (5a) é comercialmente disponível ou pode ser preparado por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica. Se não comercialmente disponível, o composto (5a) pode ser preparado por um método descrito em um documento e conhecido por uma pessoa habilitada na técnica (ver Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compounds) [III], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., fevereiro de 1978, p. 1332-1399, por exemplo). Os exemplos preferíveis do método incluem i) um método de converter um derivado de carbonila correspondente no composto (5a) pela reação de aminação redutiva; ii) um método de reduzir um derivado de carbonila correspondente a um derivado de álcool, preparar um equivalente de amina e (preferivelmente um grupo azida ou grupo amida, por exemplo) a partir do derivado de álcool por uma reação de substituição conhecida por uma pessoa habilitada na técnica, e depois converter o equivalente de amina no composto (5a) por uma reação de conversão conhecida por uma pessoa habilitada na técnica; iii) um método de converter um derivado de carbonila correspondente em um derivado de oxima, e depois reduzir o derivado de oxima ao composto (5a) por uma reação de redução conhecida por uma pessoa habilitada na técnica; iv) um método de converter um composto de olefina correspondente em um derivado de álcool pela reação de oxidação, preparar um equivalente de amina e (preferivelmente um grupo azida ou grupo amida, por exemplo) a partir do derivado de álcool por uma reação de substituição conhecida por uma pessoa habilitada na técnica, e depois converter o equivalente de amina no composto (5a) por uma reação de conversão conhecida por uma pessoa habilitada na técnica; e v) um método de converter um composto de olefina correspondente em um derivado de aminoálcool pela reação de adição, e converter o derivado de aminoálcool no composto (5a) por uma reação de conversão conhecida por uma pessoa habilitada na técnica. O composto (5a)

pode ser comercialmente disponível como um composto opticamente ativo ou preparado por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica como um composto opticamente ativo (ver Chem. Rev., 1994, vol. 94, p. 2483-2547; Tetrahedron Letters, 1996, vol. 37, p. 3219-3222; e Organic Letters, 2000, vol. 2, p. 2821-2824, por exemplo). O composto da presente invenção pode ser preparado como um composto opticamente ativo a partir deste material como um material de partida.

Preparação de composto de oxirano (5d)

O composto de oxirano (5d) é comercialmente disponível ou pode ser preparado por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica. Se não comercialmente disponível, o composto de oxirano (5d) pode ser preparado por um método descrito em um documento e conhecido por uma pessoa habilitada na técnica (ver Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis e Reaction of Organic Compounds) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., novembro de 1977, p. 567-611, por exemplo). O composto (5d) pode ser comercialmente disponível como um composto opticamente ativo ou preparado por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica como um composto opticamente ativo (ver K.B. Sharpless *et al.*, "Comprehensive Organic Synthesis", B. M. Trost, Pergamon, 1991, vol. 7, cap. 3-2, por exemplo). O composto da presente invenção pode ser preparado como um composto opticamente ativo a partir deste material como um material de partida.

Conversão do composto (5b) em composto (5c)

Etapas 3-3 varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada na medida em que as condições são similares àquelas nesta reação. Um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica pode ser usado para a reação. Preferivelmente, o método pode ser reação de aminação redutiva de um composto (5b) com uma reação de

carbonila (5e) (ver Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis e Reaction of Organic Compounds) [III], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., fevereiro de 1978, p. 1380-1384, por exemplo). Por exemplo, o é preferivelmente um método de aquecer sob o refluxo um composto carbonila (5e) e 0,5 a 5,0 equivalentes de um composto (5b) na presença de um catalisador ácido tal como mais preferivelmente um ácido inorgânico típico tal como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, um ácido orgânico tal como ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ou ácido canforsulfônico, ou um sal de ácido orgânico tal como p-toluenossulfonato de piridínio (preferivelmente de 0,01 a 0,5 equivalente, por exemplo) para causar a reação de desidratação, e reduzir o derivado de imina resultante ao derivado de amina desejada preferivelmente de 1,0 a 10 equivalentes de um hidreto metálico tal como alumino hidreto de lítio ou boroidreto de sódio com respeito ao derivado de imina, por exemplo. Também é possível tratar um composto de carbonila (5e) e 0,5 a 5,0 equivalentes de um composto (5b) em um solvente inerte tal como tetraidrofurano na presença de um catalisador de ácido de Lewis tal como preferivelmente tetraisopropóxido de titânio (preferivelmente de 0,01 a 0,5 equivalente, por exemplo), e depois reduzir o resultado em 1,0 a 10 equivalentes de um hidreto metálico tal como boroidreto de sódio. Também é preferível utilizar um método de reduzir um derivado de carbonila (5e) e preferivelmente de 0,5 a 5,0 equivalentes de um composto (5b), por exemplo, preferivelmente de 1,0 a 10 equivalentes de um hidreto metálico tal como triacetoxiboroidreto de sódio ou cianoboroidreto de sódio, por exemplo, em um solvente inerte tal como preferivelmente diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetraidrofurano, metanol, ou etanol para obter o derivado de amina desejada. Preferivelmente de 1,0 a 10 equivalentes de uma substância ácida tal como ácido acético ou ácido clorídrico, por exemplo, podem ser adicionados de

modo a fazer com que a reação prossiga convenientemente. A temperatura de reação varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada. Entretanto, a temperatura de reação deve ser uma temperatura que possa completar a reação sem promover a formação de um subproduto indesejável, e é preferivelmente da temperatura ambiente a 10° C, por exemplo. Sob condições de reação preferíveis, a reação é preferivelmente completada em 0,5 até 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica tal como uma técnica de cromatografia convencional, extração, ou/e cristalização.

Preparação do composto (5b)

O composto (5b) é comercialmente disponível ou pode ser preparado por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica. Se não comercialmente disponível, o composto (5b) pode ser preparado por um método descrito em um documento e conhecido por uma pessoa habilitada na técnica (ver Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis e Reaction of Organic Compounds) [III], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., fevereiro de 1978, p. 1332-1399, por exemplo). O composto (5b) pode ser comercialmente disponível como um composto opticamente ativo ou preparado por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica como um composto opticamente ativo (ver Tetrahedron Letters, 1996, vol. 37, p. 3219-3222, por exemplo). O composto da presente invenção pode ser preparado como um composto opticamente ativo a partir deste material como um material de partida.

Preparação do composto de carbonila (5e)

O composto de carbonila (5e) é comercialmente disponível ou pode ser preparado por um método conhecido por uma pessoa habilitada na

técnica. Se não comercialmente disponível, o composto de carbonila (5e) pode ser preparado por um método descrito em um documento e conhecido por uma pessoa habilitada na técnica (ver Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis e Reaction of Organic Compounds) [II], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., dezembro de 1977, p. 633-875, por exemplo).

Conversão do composto (5q) em composto (5c)

Etapa 3-6 varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada na medida em que as condições são similares àquelas nesta reação. Um método de desproteção conhecido por uma pessoa habilitada na técnica pode ser usado (ver T. Greene *et al.*, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, 1981, por exemplo). Alternativamente, Etapa 3-6 preferivelmente pode ser realizada para preparar um composto (5q) como um derivado de éster, em que R^1 e R^2 formam um grupo carbonila, e depois reduzir o derivado de éster por uma reação de redução conhecida por uma pessoa habilitada na técnica, quando R^1 e R^2 são cada um por exemplo, um átomo de hidrogênio.

Preparação do composto (5q)

O composto (5q) é comercialmente disponível ou pode ser preparado por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica. Se não comercialmente disponível, o composto (5q) pode ser preferivelmente preparado de um composto (5p) como um material de partida de acordo com a Etapa 3-5, por exemplo. Especificamente, o composto (5q) pode ser preferivelmente preparado pelas duas etapas de desproteção do grupo de proteção para o átomo de nitrogênio de um composto (5p) por um método de desproteção conhecido por uma pessoa habilitada na técnica (ver T. Greene *et al.*, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, 1981, por exemplo), e depois submeter o composto to reação de aminação redutiva intramolecular (ver Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 14, Yuki

Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis e Reaction of Organic Compostos) [III], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., fevereiro de 1978, p. 1380-1384, por exemplo). Alternativamente, estas etapas preferivelmente podem ser realizadas usando um composto (5p), em que R^1 e R^2 formam um grupo carbonila, como um material de partida, por exemplo.

Preparação do composto (5p)

O composto (5p) é comercialmente disponível ou pode ser preparado por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica. Se não comercialmente disponível, o composto (5p) pode ser preferivelmente preparado de um composto (5m) como um material de partida de acordo com a Etapa 3-4, por exemplo. Por exemplo, o composto (5p) pode ser convenientemente preparado reagindo-se um composto (5m) com 0,5 a 5,0 equivalentes de um reagente organometálico (5n) comercialmente disponível ou preparado por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica. por uma reação nucleofílica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica. O solvente usado varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitado. O solvente é preferivelmente um solvente que não inibe a reação e permite que o material de partida seja dissolvido neste ponto a um certo grau, ou um solvente misto destes. Os exemplos do solvente que podem ser usados incluem solventes de éter tais como éter dietílico e tetraidrofurano; solventes halogenados tais como cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e clorofórmio; e solventes não polares tais como tolueno e xileno. A temperatura de reação varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada. Entretanto, a temperatura de reação deve ser uma temperatura que possa completar a reação sem promover a formação de um subproduto indesejável, e é preferivelmente de -78°C a 50°C , por exemplo. Sob condições de reação preferíveis, a reação é preferivelmente completada em 0,5 até 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável pode ser

removido por uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica tal como uma técnica de cromatografia convencional, extração, ou/e cristalização. Alternativamente, é preferível usar um composto (5m), em que R^1 e R^2 formam um grupo carbonila, como um material de partida, por exemplo.

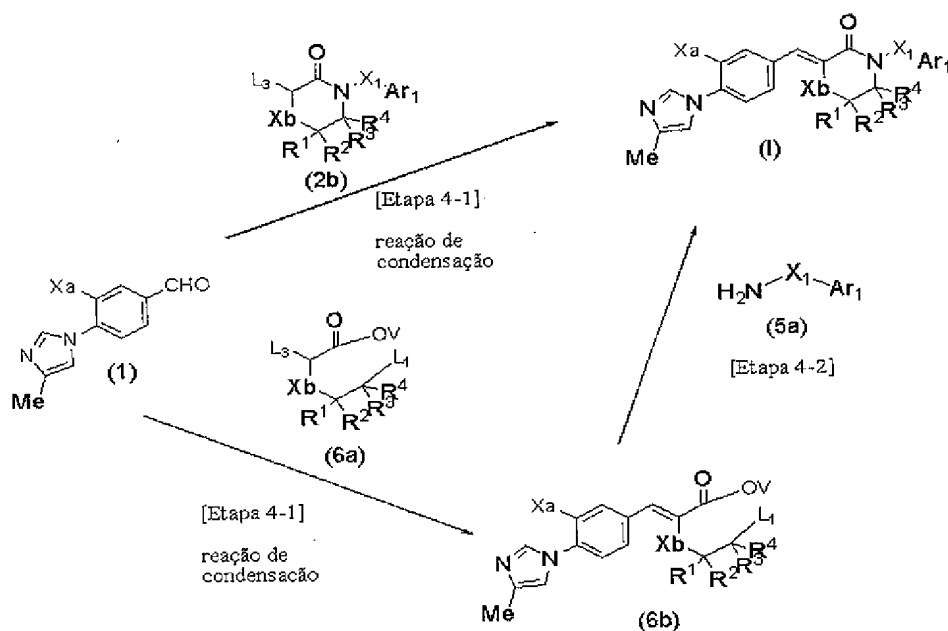
5 Preparação do composto (5m)

O composto (5m) é comercialmente disponível ou pode ser preparado por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica. Se não comercialmente disponível, o composto (5m) pode ser preferivelmente obtido submetendo-se a um material de partida correspondente a uma reação de proteção conhecida por uma pessoa habilitada na técnica, por exemplo (ver T. Greene *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, 1981; ou T. Sakamoto *et al.*, "J. Org. Chem.", 1996, vol. 61, p. 8496, por exemplo). Alternativamente, é preferível usar um composto, em que R^1 e R^2 formam um grupo carbonila, como um material de partida, por exemplo.

15 Método de Preparação Geral 2

O Método de Preparação Geral 2 tipicamente usado para composto da fórmula geral (I) da presente invenção será descrito abaixo.

[Fórmula 20]



Na fórmula, Ar_1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L_1 , X_1 , X_a , e X_b são como definidos acima; L_3 representa um grupo trifenilfosfônio, grupo fosfito, ou grupo silila; e V representa um grupo de proteção para um grupo carboxila tal como um grupo metila, grupo etila, grupo benzila, grupo alila, grupo tifenilmetila, grupo terc-butila, ou grupo terc-butildimetil silila.

O Método de Preparação Geral 2 acima é um exemplo de um método para preparar o composto da fórmula geral (I) que compreende condensar um composto de aldeído (1) com um composto de amida (2b) na Etapa 4-1, ou um exemplo de um método para preparar o composto da fórmula geral (I) que compreende condensar um composto de aldeído (1) com um éster composto (6a) na Etapa 4-1, e depois reagir o composto resultante (6b) com um composto de amina (5a) na Etapa 4-2.

Etapa 4-1

A reação de condensação da Etapa 4-1 varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada na medida em que as condições são similares àquelas nesta reação. Um método conhecido descrito em muitos documentos pode ser usado para a reação. Os exemplos preferíveis do método incluem reação de Wittig, reação de Horner-Emmons, e reação de Peterson (ver Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junho de 1992, p. 57-85, por exemplo).

A reação de Wittig é realizada usando-se um composto (2b) ou (6a), em que L_3 é um sal de haleto de trifenilfosfônio; preferivelmente 0,8 a 1,5 equivalente de um composto de aldeído (1), por exemplo; e preferivelmente de 1,0 a 5,0 equivalentes de uma base, por exemplo. Esta reação pode ser i) um método de tratar primeiro um composto (2b) ou (6a) e uma base para formar uma ilida de fósforo e depois adicionar um composto de aldeído (1) ao ilida; ou (ii) um método de adicionar uma base na presença de um composto (2b) ou (6a) e um composto de aldeído (1). Esta reação é

preferivelmente realizada na presença de um solvente de ponto de vista de uma operatividade e eficiência de agitação. O solvente usado varia de acordo com o material de partida e a base usada, e não é especificamente limitada na medida em que o solvente não inibe a reação e permite que o material de partida seja dissolvido neste ponto a um certo grau. Os exemplos preferíveis do solvente incluem solventes polares tais como nitrometano, acetonitrila, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, e sulfóxido de dimetila; solventes de éter tais como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, e 1,2-dimetoxietano; solventes não polares tais como benzeno, tolueno e xileno; solventes de álcool tais como etanol e metanol; solventes halogenados tais como clorofórmio e diclorometano; água; e solventes mistos destes. A base usada varia de acordo com o material de partida e o solvente. Os exemplos preferíveis da base incluem hidróxidos de metal alcalino tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, e hidróxido de lítio; carbonatos de metal alcalino tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, e bicarbonato de sódio; sais de metal alcalino de álcoois tais como metóxido de sódio e terc-butóxido de potássio; bases orgânicas tais como trietilamina, piridina, e diazabicyclononeno; metais orgânicos tais como butil lítio e diisobutilamida de lítio; e hidreto de metal alcalino tal como hidreto de sódio. A temperatura de reação deve ser uma temperatura que possa completar a reação sem promover a formação de um subproduto indesejável, e é preferivelmente de -78 a 150° C, por exemplo. Sob condições de reação preferíveis, a reação é completada em 1 até 24 horas, e o progresso da reação pode ser monitorado por uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica tal como uma técnica de cromatografia convencional, extração, ou/e cristalização.

A reação de Horner-Emmons é realizada usando-se um composto (2b) ou (6a), em que L_3 é um fosfito; preferivelmente de 0,8 a 1,5

equivalente de um composto de aldeído (1), por exemplo; e preferivelmente de 1,0 a 5,0 equivalentes de uma base, por exemplo. Esta reação pode ser i) um método de tratar primeiro um composto (2b) ou (6a) e uma base para formar um carbânion e depois adicionar um composto de aldeído (1) ao carbânion; ou (ii) um método de adicionar uma base na presença de um composto (2b) ou (6a) e um composto de aldeído (1). Esta reação é preferivelmente realizada na presença de um solvente de ponto de vista de uma operatividade e eficiência de agitação. O solvente usado varia de acordo com o material de partida e a base usada, e não é especificamente limitada na medida em que o solvente não inibe a reação e permite que o material de partida seja dissolvido neste ponto a um certo grau. Os exemplos preferíveis do solvente incluem solventes polares tais como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, e sulfóxido de dimetila; solventes de éter tais como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, e 1,2-dimetoxietano; solventes não polares tais como benzeno, tolueno, e xileno; solventes de álcool tais como etanol e metanol; água; e solventes mistos destes. A base usada varia de acordo com o material de partida e o solvente. Os exemplos preferíveis da base incluem hidróxidos de metal alcalino tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, e hidróxido de lítio; carbonatos de metal alcalino tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, e bicarbonato de sódio; sais de metal alcalino de álcoois tais como metóxido de sódio e terc-butóxido de potássio; bases orgânicas tais como trietilamina, piridina, e diazabicyclononeno; metais orgânicos tais como butil lítio e diisobutilamida de lítio; hidreto de metal alcalino tal como hidreto de sódio; e sais de amônio de metal alcalino tais como amida de sódio. A temperatura de reação deve ser uma temperatura que possa completar a reação sem promover a formação de um subproduto indesejável, e é preferivelmente de -78 a 150° C, por exemplo. Sob condições de reação preferíveis, a reação é preferivelmente completada em 1 até 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado

por uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica tal como uma técnica de cromatografia convencional, extração, ou/e cristalização.

- 5 A reação de Peterson é realizada usando-se um composto (2b) ou (6a), em que L_3 é um grupo silila; preferivelmente de 0,8 a 1,5 equivalente de um composto de aldeído (1), por exemplo; e preferivelmente de 1,0 a 5,0 equivalentes de uma base, por exemplo. Esta reação pode ser i) um método de
- 10 tratar primeiro um composto (2b) ou (6a) e uma base para formar um carbânion e depois adicionar um composto de aldeído (1) ao carbânion; ou (ii) um método de adicionar uma base na presença de um composto (2b) ou (6a) e um composto de aldeído (1). Esta reação é preferivelmente realizada na presença de um solvente de ponto de vista de uma operatividade e eficiência de agitação. O solvente usado varia de acordo com o material de partida e a
- 15 base usada, e não é especificamente limitada na medida em que o solvente não inibe a reação e permite que o material de partida seja dissolvido neste ponto a um certo grau. Os exemplos preferíveis do solvente incluem solventes polares tais como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, e sulfóxido de dimetila; solventes de éter tais como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, e 1,2-
- 20 dimetoxietano; solventes não polares tais como benzeno, tolueno e xileno; solventes de álcool tais como etanol e metanol; água; e solventes mistos destes. A base usada varia de acordo com o material de partida e o solvente. Os exemplos preferíveis da base incluem hidróxidos de metal alcalino tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, e hidróxido de lítio;
- 25 carbonatos de metal alcalino tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, e bicarbonato de sódio; sais de metal alcalino de álcoois tais como metóxido de sódio e terc-butóxido de potássio; bases orgânicas tais como trietilamina, piridina, e diazabicyclononeno; metais orgânicos tais como butil lítio e diisobutilamida de lítio; hidreto de metal alcalino tal como hidreto de

sódio; e sais de amônio de metal alcalino tais como amida de sódio. A temperatura de reação deve ser uma temperatura que possa completar a reação sem promover a formação de um subproduto indesejável, e é preferivelmente de -78 a 150° C, por exemplo. Sob condições de reação preferíveis, a reação é preferivelmente completada em 1 até 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica tal como uma técnica de cromatografia convencional, extração, ou/e cristalização.

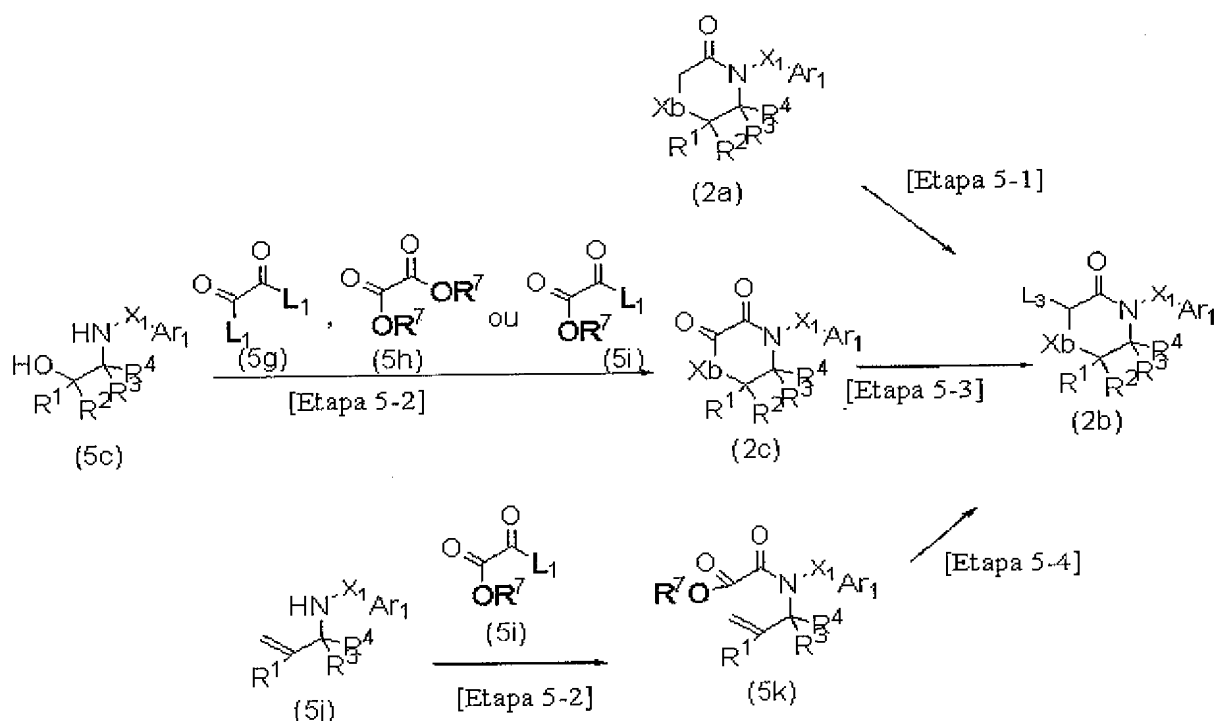
10 Etapas 4-2

A Etapa 4-2 é um exemplo de um método de reagir um composto (6b) com um composto de amina (5a) e depois converter o produto de reação no composto da fórmula geral (I). Os exemplos desta etapa incluem i) um método de desproteção do grupo de proteção de um composto (6b) por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica (ver T. Greene *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & Sons. Inc., Nova Iorque, 1981, por exemplo), que realize a condensação por desidratação do composto com um composto de amina (5a) por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica (ver Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis e Reaction of Organic Compounds) [III], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., fevereiro de 1978, p, 1136-1162; e "Yukikagaku Jikken No Tebiki (Introduction to Organic Chemistry Experiments) [4]", Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc., setembro de 1990, p. 27-52, por exemplo), e converter o condensado no composto da fórmula geral (I) pelo tratamento sob condições básicas; e ii) um método de ligar um composto (6b) com um composto de amina (5a) por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica, desproteção do grupo de proteção, e converter o resultante no composto da fórmula geral (I) pela

reação de amidação intramolecular subsequente. Nesta etapa, um composto (6b) e um composto de amina (5a) podem ser convertidos no composto da fórmula geral (I) em uma etapa de reação pela seleção de condições apropriadas.

5 Preparação do composto de amida (2b)

[Fórmula 21]



Na fórmula, Ar_1 , L_1 , L_3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X_1 , e X_b são como definidos acima; e R^7 representa um grupo alquila inferior.

A fórmula de reação acima mostra um exemplo de um método para preparar o composto de amida (2b). Especificamente, o composto de amida (2b) pode ser preparado por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica, embora o método varia de acordo com o material de partida. Os exemplos preferíveis do método incluem um método de preparar o composto de amida (2b) de um composto de amida (2a) como um material de partida de acordo com a Etapa 5-1; um método de converter um composto (5c) como um material de partida em um composto (2c) na Etapa 5-2, e depois converter o composto (2c) no composto de amida (2b) na Etapa 5-3; e

um método de converter um composto (5j) como um material de partida em um composto (5k) na Etapa 5-2, e depois converter o composto (5k) no composto de amida (2b) na Etapa 5-4.

Conversão do composto de amida (2a) em composto de amida (2b)

5 A Etapa 5-1 varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada na medida em que as condições são similares àquelas nesta reação. Um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica pode ser usado para a reação. Preferivelmente, por exemplo, Etapa 5-1 é i) reação de Wittig, em que L_3 é um grupo trifenilfosfônio, e a reação é um
10 método de halogenar um composto de amida (2a) por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica (ver Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junho de 1992, p. 430-438, por exemplo), e depois reagir o composto com
15 trifenilfosfina (ver Organic Reaction, 1965, vol. 14, p. 270, por exemplo). Alternativamente, Etapa 5-1 é ii) reação de Horner-Emmons, em que L_3 é um fosfito, e a reação é um método de halogenar um composto de amida (2a) por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica (ver Jikken
20 Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., junho de 1992, p. 430-438, por exemplo), e depois reagir o composto com um fosfinito de alquila pela reação de Arbuzov (ver Chemical Review, 1981, vol. 81, p. 415, por exemplo) ou com um fosfonito metálico pela reação de Becker (ver Journal of the American Chemical Society, 1945,
25 vol. 67, p. 1180, por exemplo) para preparar o composto de amida (2b). Alternativamente, a Etapa 5-1 pode utilizar um método de preparar o composto de amida (2b) de um composto de amida (2a) e um clorofosfato na presença de uma base (ver The Journal of Organic Chemistry, 1989, vol. 54, p. 4750, por exemplo). Alternativamente, Etapa 5-1 é iii) reação de Peterson,

em que L_3 é um grupo silila, e a reação é um método de preparar o composto de amida (2b) de um composto de amida (2a) e um cloreto de trialquilsilila na presença de uma base (ver Journal of Organometallic Chemistry, 1983, vol. 248, p. 51, por exemplo).

5 Conversão do composto de amida (2c) em composto de amida (2b)

A Etapa 5-3 varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada na medida em que as condições são similares àquelas nesta reação. Um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica pode ser usado para a reação. Preferivelmente, por exemplo, a Etapa 10 5-3 pode ser um método de reduzir uma porção de éster carbonílico a um composto de álcool (ver Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., abril de 1992, p. 159-266, por exemplo), converter o composto de álcool em um composto halogênio (ver 15 Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis e Reaction of Organic Compostos) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., novembro de 1977, p. 331-450, por exemplo), e converter o composto halogênio em um reagente de Wittig (2b) (ver Organic Reaction, 1965, vol. 20 14, p. 270, por exemplo) ou em um reagente de Horner-Emmons (2b) pela reação de Arbuzov (ver Chemical Review, 1981, vol. 81, p. 415, por exemplo). Alternativamente, o composto de álcool pode ser convertido em um reagente de Wittig (2b) pela reação com bromidreto de trialilfósforo (ver Synth. Commun., 1996, vol. 26, p. 3091-3095; e Tetrahedron Lett., 2001, vol. 25 42, p. 1309-1331, por exemplo).

Preparação do composto de amida (2c)

O composto de amida (2c) pode ser preparado por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica, embora o método varia de acordo com o material de partida. Preferivelmente, o composto de amida (2c)

pode ser preparado a partir de um composto (5c) como um material de partida através da Etapa 5-2, por exemplo. preferivelmente, nesta etapa, a reação convenientemente prossegue quando da agitação vigorosa de um composto (5c) e de 1,0 a 10 equivalentes de um composto (5g) com respeito ao composto (5c) em um solvente de reação de fase dupla composto de um solvente orgânico e solução de base, por exemplo. O solvente e temperatura de reação usados variam de acordo com o material de partida e não são especificamente limitados. O solvente é preferivelmente um solvente que não inibe a reação e permite que o material de partida seja dissolvido neste ponto a um certo grau, ou um solvente misto destes. Os exemplos preferíveis do solvente orgânico que podem ser usados incluem solventes de éter tais como éter dietílico; solventes halogenados tais como cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e clorofórmio; e solventes não polares tais como tolueno e xileno. 1,0 ou mais equivalentes da solução básica são preferivelmente usados. Os exemplos preferíveis da solução básica que podem ser usados incluem soluções de sais de metal alcalino tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cério, e bicarbonato de sódio. A temperatura de reação deve ser uma temperatura que possa completar a reação sem promover a formação de um subproduto indesejável, e é preferivelmente de -78°C até a temperatura ambiente, por exemplo. Sob condições de reação preferíveis, a reação é preferivelmente completada em 0,5 até 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica tal como uma técnica de cromatografia convencional, extração, ou/e cristalização.

Também é possível usar para a Etapa 5-2 um método de reagir um composto (5c) com preferivelmente de 1,0 a 5,0 equivalentes de um composto (5g), por exemplo, na presença de uma base tal como

preferivelmente uma amina orgânica incluindo trietilamina, isopropil-
etilamina, ou piridina (preferivelmente de 1,0 a 5,0 equivalentes, por
exemplo). O solvente e temperatura de reação usados variam de acordo com o
material de partida e não são especificamente limitados. O solvente é
preferivelmente um solvente que não inibe a reação e permite que o material
de partida seja dissolvido neste ponto a um certo grau. Os exemplos
preferíveis do solvente orgânico que podem ser usados incluem solventes de
éter tais como éter dietílico; solventes halogenados tais como cloreto de
metileno, 1,2-dicloroetano, e clorofórmio; e solventes não polares tais como
tolueno e xileno. A temperatura de reação deve ser uma temperatura que
possa completar a reação sem promover a formação de um subproduto
indesejável, e é preferivelmente de -78°C a 100°C , por exemplo. Sob
condições de reação preferíveis, a reação é preferivelmente completada em
0,5 até 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado
por uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável
pode ser removido por uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na
técnica tal como uma técnica de cromatografia convencional, extração, ou/e
cristalização.

Na Etapa 5-2, a reação também pode prosseguir
convenientemente quando do aquecimento de um composto (5c) e 1,0 até 20
equivalentes de um composto (5h), em que R^7 é alquila inferior, com respeito
ao composto (5c). O solvente e temperatura de reação usados variam de
acordo com o material de partida e não são especificamente limitados. O
solvente é preferivelmente um solvente que não inibe a reação e permite que o
material de partida seja dissolvido neste ponto a um certo grau, ou um
solvente misto destes. Os exemplos preferíveis do solvente orgânico que
podem ser usados incluem solventes de éter tais como éter dietílico; solventes
halogenados tais como cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e 1,2-
diclorobenzeno; solventes não polares tais como tolueno e xileno; solventes

polares tais como dimetilformamida e N-metilpirrolidona; e solventes de álcool tais como metanol, etanol, 2-propanol, e terc-butanol. A reação também pode prosseguir convenientemente sem um solvente. A temperatura de reação deve ser uma temperatura que possa completar a reação sem promover a formação de um subproduto indesejável, e é preferivelmente 50° C até 200° C, por exemplo. Sob condições de reação preferíveis, a reação é preferivelmente completada em 0,5 até 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica tal como uma técnica de cromatografia convencional, extração, ou/e cristalização.

Na Etapa 5-2, a reação também pode prosseguir convenientemente quando usando um composto (5c) e 1,0 a 5,0 equivalentes de um composto (5i) sob as condições de reação descritas acima ou uma combinação destes. A reação também pode prosseguir convenientemente pela adição de um catalisador de transferência de fase que é um sal de amônio quaternário tal como cloreto de tetrabutílamônio ou cloreto de benziltriethylamônio, ou um composto ácido tal como ácido p-toluenossulfônico ou ácido canforsulfônico.

20 Preparação dos compostos (5g), (5h), e (5i)

Os compostos (5g), (5h), e (5i) são comercialmente disponíveis ou pode ser preparado por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica. Se não comercialmente disponíveis, os compostos podem ser preparados pela esterificação ou halogenação de um ácido oxálico correspondente derivado por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica.

Conversão do composto (5k) em composto de oxomorfolina (2b)

A Etapa 5-4 varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada na medida em que as condições são similares

àquelas nesta reação. Um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica pode ser usado para a reação. Preferivelmente, por exemplo, Etapa 5-4 pode ser um método de converter uma porção de olefina de um composto (5k) em um derivado de hemiacetal pela reação de clivagem oxidativa e reação de ciclização intramolecular (ver Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis e Reaction of Organic Compounds) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., novembro de 1977, p. 331-450, por exemplo), e converter o derivado de hemiacetal em um reagente de Wittig (2b) (ver Organic Reaction, 1965, vol. 14, p. 270, por exemplo) ou em um reagente de Horner-Emmons (2b) pela reação de Arbuzov (ver Chemical Review, 1981, vol. 81, p. 415, por exemplo). O derivado de hemiacetal também pode ser convertido em um reagente de Wittig (2b) pela reação com bromidreto de triálilfosforo (ver Synth. Commun., 1996, vol. 26, p. 3091-3095; e Tetrahedron Lett., 2001, vol. 42, p. 1309-1331, por exemplo). A reação de clivagem oxidativa de uma porção de olefina varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada na medida em que as condições são similares àquelas nesta reação. Oxidação por ozona é preferível, por exemplo (ver Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 15, Sanka To Kangen (Oxidation and Reduction) [I-2], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., setembro de 1976, p. 563-603, por exemplo). A reação de clivagem oxidativa e a reação de ciclização intramolecular podem prosseguir continuamente sob condições de reação adequadas, e isto é conveniente para preparar um composto (2b).

Preparação do composto (5k)

O composto (5k) pode ser preparado a partir de um composto (5j) e preferivelmente de 1,0 a 5,0 equivalentes de um composto (5i) com respeito ao composto (5j), por exemplo, de acordo com a Etapa 5-2.

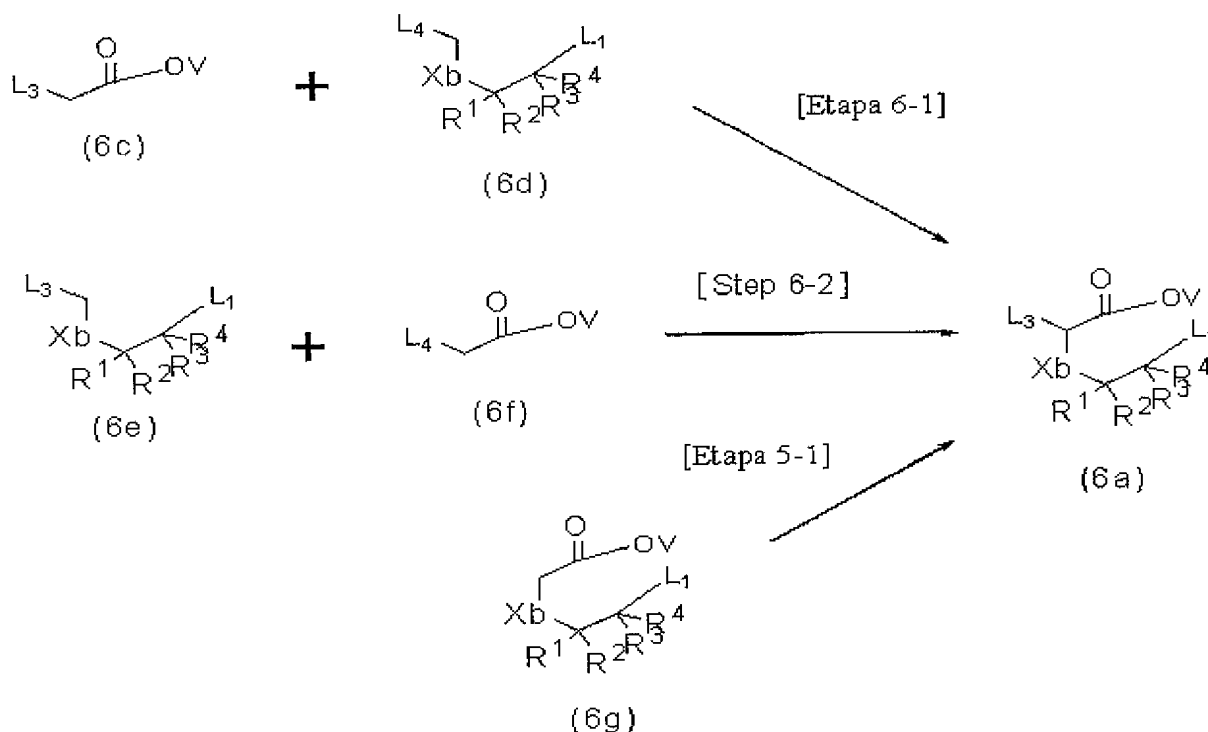
Preparação do composto (5j)

O composto (5j) é comercialmente disponível ou pode ser preparado por um método conhecido por uma pessoa habilitada na técnica. Se não comercialmente disponível, o composto (5j) preferivelmente preparado pela reação de hidroaminação intramolecular de um composto de amina ou composto de sulfonamida tendo um grupo alenila usando um catalisador metálico, quando R^4 e X_1 são ligados entre si para formar um heterociclo contendo nitrogênio, por exemplo (ver Journal of The American Chemical Society, 2003, vol. 125, p. 11956; e Tetrahedron Lett., 1998, vol. 39, p. 5421-5424, por exemplo). Esta reação varia de acordo com o material de partida e não é especificamente limitada na medida em que as condições são similares àquelas nesta reação. O catalisador metálico é preferivelmente de 0,001 a 0,1 equivalente de um complexo de paládio tal como acetato de paládio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II), tetracis(trifenilfosfina)paládio (0), ou um dímero de cloreto de alil paládio, por exemplo. A reação também pode prosseguir convenientemente pela adição de preferivelmente de 0,001 a 0,1 equivalente, por exemplo, de um ligando de fósforo tal como preferivelmente 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila ou 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno. A reação também pode prosseguir convenientemente pela adição de preferivelmente de 0,001 a 10 equivalentes de ácido acético ou ácido clorídrico, por exemplo. O solvente e temperatura de reação usados variam de acordo com o material de partida e não são especificamente limitados. O solvente é preferivelmente um solvente que não inibe a reação e permite que o material de partida seja dissolvido neste ponto a um certo grau, ou um solvente misto destes. Os exemplos preferíveis do solvente orgânico que podem ser usados incluem solventes de éter tais como éter dietílico e tetraidrofurano; solventes halogenados tais como cloreto de metileno e 1,2-dicloroetano; solventes não polares tais como tolueno e xileno; solventes polares tais como dimetilformamida e N-metilpirrolidona; e solventes de

álcool tais como metanol, etanol, 2-propanol, e terc-butanol. A temperatura de reação deve ser uma temperatura que possa completar a reação sem promover a formação de um subproduto indesejável, e é preferivelmente 50° C até 200° C, por exemplo. Sob condições de reação preferíveis, a reação é preferivelmente completada em 0,5 até 24 horas, por exemplo, e o progresso da reação pode ser monitorado por uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica tal como uma técnica de cromatografia convencional, extração, ou/e cristalização.

10 Preparação do composto (6a)

[Fórmula 22]



Na fórmula, R¹, R², R³, R⁴, V, L₁, L₃, e X_b são como definidos acima; e L₄ é como definido for L₁.

A fórmula de reação acima mostra um exemplo de preparação do composto (6a). Especificamente, o composto (6a) é comercialmente disponível ou pode ser obtido por uma técnica representada pela fórmula de reação acima e conhecida por uma pessoa habilitada na técnica (ver C. Patois

et al., "Synth. Commun.", 1991, vol. 22, p. 2391; e J. A. Jackson *et al.*, "J. Org. Chem.", 1989, vol. 20, p. 5556, por exemplo). A Etapa 6-1 é uma etapa de obtenção do composto desejado (6a) para tratar um composto de fosfonato (6c) com 1,0 até 2,0 equivalentes de um composto (6d) com respeito ao composto fosfonato (6c) sob condições básicas, por exemplo. Alternativamente, a Etapa 6-2 é uma etapa de obtenção do composto desejado (6a) para tratar um composto (6e) com 1,0 até 2,0 equivalentes de um composto de éster (6f) sob condições básicas, por exemplo. O composto desejado (6a) também pode ser obtido de um composto (6g) de acordo com a Etapa 5-1 descrita acima, por exemplo.

A base usada nesta etapa varia de acordo com o material de partida e não é limitado. 1,0 a 1,5 equivalente de uma base tal como hidreto de sódio, n-butil lítio, diisopropilamida de lítio, bis(trimetilsilil)amida de lítio, ou bis(trimetilsilil)amida de sódio é preferivelmente usado, por exemplo. O solvente usado nesta etapa varia de acordo com o material de partida, e não é especificamente limitado na medida em que o solvente não inibe a reação e permite que o material de partida seja dissolvido neste ponto a um certo grau. Os exemplos preferíveis do solvente incluem hexano, tolueno, éter dietílico, tetraidrofurano, N,N-dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica, e um solvente misto como descrito acima. A temperatura de reação deve ser uma temperatura que possa completar a reação sem promover a formação de um subproduto indesejável, e é preferivelmente de -78° C a 150° C. Sob condições de reação preferíveis, a reação é completada em 1 até 24 horas, e o progresso da reação pode ser monitorado por uma técnica de cromatografia conhecida. Um subproduto indesejável pode ser removido por uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica tal como uma técnica de cromatografia convencional ou/e cristalização.

O composto de fosfonato (6c), composto (6d), composto (6e), composto de éster (6f), e composto (6g) usados nesta etapa são

comercialmente disponíveis ou podem ser obtidos por uma técnica conhecida por uma pessoa habilitada na técnica.

O composto da fórmula geral (I) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a presente invenção tem um efeito de reduzir a produção de A β 40 ou A β 42, e assim é eficaz como um agente profilático ou terapêutico para uma doença causada por amilóide- β e é particularmente eficaz como um agente profilático ou terapêutico para uma doença neurodegenerativa causada por A β tal como mal de Alzheimer ou síndrome de Down.

Os compostos incluídos na presente invenção exibem uma excelente utilidade farmacêutica, por exemplo, atividade *in vitro*, atividade *in vivo*, solubilidade, estabilidade, farmacocinéticas, e redução na toxicidade.

O agente profilático ou terapêutico para uma doença causada por A β de acordo com a presente invenção pode ser preparado por um método convencional. Os exemplos preferíveis das formas de dosagem incluem tabletes, pós, grânulos finos, grânulos, tabletes revestidos, cápsulas, xaropes, pastilha, inalantes, supositórios, injeções, pomadas, soluções oftálmicas, pomadas oftálmicas, gotas nasais, gotas auriculares, cataplasmas, e loções. O agente terapêutico ou profilático pode ser preparado usando-se ingredientes tipicamente usados tais como um excipiente, um aglutinante, um lubrificante, um corante, e um corretivo, e ingredientes usados onde necessário tal como um estabilizador, um emulsificador, um absorvente, um tensoativo, um ajustador de pH, um conservante, e um antioxidante, e pode ser preparado combinando-se ingredientes no geral usados como materiais para uma preparação farmacêutica. Os exemplos de tais ingredientes incluem óleos animal e vegetal tais como óleo de soja, sebo bovino, e glicerídeo sintético; hidrocarbonetos tal como parafina líquida, esqualeno, e parafina sólida; óleos de éster tais como miristato de octildodecila e miristato de isopropila; álcoois superiores tal como álcool cetoestearílico e álcool beenílico; uma resina de

silicona; óleo de silicone; tensoativos tais como éster do ácido graxo de polioxietileno, éster do ácido graxo de sorbitano, éster do ácido graxo de glicerina, éster do ácido graxo de polioxietileno sorbitano, óleo de mamona de hidrogenado de polioxietileno, e um copolímero de bloco de polioxietileno-polioxipropileno; polímeros solúveis em água tais como hidroxietilcelulose, ácido poliacrílico, um polímero de carboxivinila, polietileno glicol, polivinilpirrolidona, e metilcelulose; álcoois inferiores tais como etanol e isopropanol; álcoois poliidrícos tais como glicerina, propileno glicol, dipropileno glicol, e sorbitol; açúcares tais como glicose e sacarose; pós inorgânicos tais como anidrido silícico, alumino silicato de magnésio, e alumino silicato; e água purificada. Os exemplos do excipiente usado incluem lactose, amido de milho, sacarose, glicose, manitol, sorbitol, celulose cristalina, e dióxido de silício. Os exemplos de aglutinante usados incluem álcool polivinílico, éter polivinílico, metilcelulose, etilcelulose, goma arábica, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, polivinil-pirrolidona, um copolímero de bloco de polipropileno glicol-polioxietileno, e meglumina. Os exemplos de desintegrador usados incluem amido, ágar, pó de gelatina, celulose cristalina, carbonato de cálcio, bicarbonato de sódio, citrato de cálcio, dextrina, pectina, e cálcio de carboximetilcelulose. Os exemplos de lubrificante usados incluem estearato de magnésio, talco, polietileno glicol, sílica, e óleo vegetal hidrogenado. Os exemplos de corante usados incluem aqueles que são permitidos serem adicionados aos produtos farmacêuticos. Os exemplos de corretivo usados incluem pó de cacau, mentol, *empasm*, óleo de menta, borneol, e pó de canela.

Por exemplo, uma preparação oral é preparada pela adição de um composto de ingrediente ativo ou um sal deste ou um hidrato do composto ou sal, um excipiente, e, onde necessário, um aglutinante, um desintegrante, um lubrificante, um corante, e um corretivo, por exemplo, e depois formar a

mistura em pó, grânulos finos, grânulos, tabletes, tabletes revestidos, ou cápsulas, por exemplo, por um método convencional. É obvio que tabletes ou grânulos podem ser apropriadamente revestidos, por exemplo, açúcar revestido, onde necessário. Um xarope ou uma preparação de injeção são

5 preparados pela adição de um ajustador de pH, um solubilizador, e um agente de isotonização, por exemplo, e um auxiliar de solubilização, um estabilizador, e outros onde necessário por um método convencional. Uma preparação externa pode ser preparada por qualquer método convencional sem limitações específicas. Como uma material base, qualquer um dos vários

10 materiais usualmente usados para um produto farmacêutico, um quase medicamento, um cosmético, ou semelhante pode ser usado. Os exemplos da material base incluem materiais tais como óleos animal e vegetal, óleos minerais, óleos de éster, ceras, álcoois superiores, ácidos graxos, óleos de silício, tensoativos, fosfolipídeos, álcoois, álcoois poliídricos, polímeros

15 solúveis em água, minerais argilosos, e água purificada. Um ajustador de pH, um antioxidante, um quelador, um conservante e fungicida, um corante, um flavorizante, ou semelhante podem ser adicionados onde necessário. Além disso, um ingrediente tendo um efeito indutor de diferenciação tal como um realçador de fluxo sangüíneo, um bactericida, um antiflogístico, um ativador

20 de célula, vitamina, aminoácido, um umectante, ou um agente queratolítico podem ser misturados onde necessário. A dose do agente terapêutico ou profilático da presente invenção varia de acordo com o grau de sintomas, idade, sexo, peso do corpo, modo de administração, tipo de sal, e tipo específico de doença, por exemplo. Tipicamente, o composto da fórmula (I)

25 ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a presente invenção são oralmente administrados a um adulto de cerca de 30 µg a 1 g, preferível de 100 µg a 5 g, e mais preferivelmente de 100 µg a 10 mg por dia, ou são administrados a um adulto pela injeção de cerca de 30 µg a 1 g, preferivelmente de 100 µg a 500 mg, e mais preferivelmente de 100 µg a 30

mg por dia, em uma dose única ou dose múltipla, respectivamente.

A Melhor Forma de Realização para Realizar a Invenção

A presente invenção será agora descrita em detalhes com referência aos exemplos e exemplos de teste. Entretanto, os exemplos e exemplos de teste são fornecidos apenas para os propósitos de ilustração. O agente profilático ou terapêutico para uma doença causada por UMB de acordo com a presente invenção não é limitada aos seguintes exemplos específicos em nenhum caso. Uma pessoa habilitada na técnica pode implementar totalmente a presente invenção pela elaboração de várias modificações não apenas aos seguintes exemplos e exemplos de teste mas também às reivindicações do presente relatório descritivo, e tais modificações estão dentro do escopo das reivindicações do presente relatório descritivo.

As seguintes abreviações são usadas nos seguintes exemplos.

DMF: Dimetilformamida

15 THF: Tetraidrofurano

LAH: Alumino hidreto de lítio

WSC: cloridreto de 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

HOBt: 1-Hidroxibenzotriazol

120 DIEA: Diisopropiletilamina

TEA: Trietilamina

TBAF: Fluoreto de tetrabutylamônio

DBU: 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno

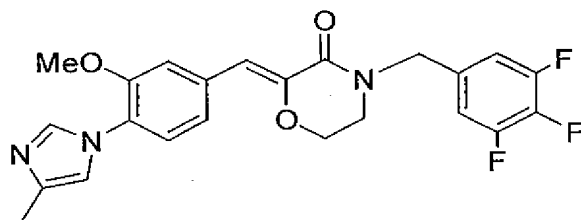
t: Terciário

25 LDA: Diisopropilamina de lítio

Exemplo 1

Síntese de (Z)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno]-4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolin-3-ona

[Fórmula 23]



Síntese de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído

Síntese de 3-metóxi-4-nitrobenzoato de metila

Iodeto de metila (463 g) foi adicionado às gotas a uma mistura de ácido 3-hidróxi-4-nitrobenzóico (199 g) com carbonato de potássio (450 g) em DMF (1 litro) na temperatura ambiente. A solução de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite, e depois iodeto de metila (230 g) foi adicionado à solução de reação. A solução de reação foi ainda agitada na temperatura ambiente por seis horas. A solução de reação foi adicionada à água gelada, e o precipitado sólido foi coletado pela filtração. O sólido resultante foi secado a 50° C durante a noite para obter 178 g do composto do título. Os valores patenteados corresponderam aos valores relatados (CAS #5081-37-8).

Síntese de 4-amino-3-metoxibenzoato de metila

Paládio a 10 % em carbono (contendo 50 % de água, 15 g) foi adicionado a uma solução de 3-metóxi-4-nitrobenzoato de metila (150 g) em metanol (600 ml) e THF (300 ml), e a solução de reação foi agitada em uma pressão de hidrogênio de 0,9 MPa de 50° C a 64° C por 6,5 horas. A solução de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente e depois filtrada através de celite. O filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida para obter 134 g do composto do título. Os valores patenteados corresponderam aos valores relatados (CAS #41608-64-4).

Síntese de 4-formilamino-3-metoxibenzoato de metila

Anidrido acético (268 ml) foi adicionado às gotas ao ácido fórmico (401 ml) na temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por 40 minutos. Uma solução de 4-amino-3-metoxibenzoato de metila (134 g) em THF (600 ml) foi adicionada às gotas à

solução de reação na temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada por uma hora. 3,8 litros de água gelada foram adicionados à solução de reação, e o precipitado sólido foi filtrado e ainda lavado com água (2 litros). O sólido resultante foi secado a 50° C durante a noite para obter 111 g do composto do título. Os valores patenteados corresponderam aos valores relatados (CAS #700834-18-0).

Síntese de 4-[formil-(2-oxopropil)amino]-3-metoxibenzoato de metila

Cloroacetona (84,5 ml) foi adicionada às gotas a uma mistura de 4-formilamino-3-metoxibenzoato de metila (111 g), carbonato de cério (346 g), e iodeto de potássio (8,78 g) em DMF (497 ml) na temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada por três horas. Carbonato de cério (173 g) e cloroacetona (42,0 ml) foram adicionados à solução de reação, que foi depois agitada na temperatura ambiente por duas horas. Água gelada e acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. Acetato de etila foi adicionado à camada aquosa, e a camada orgânica foi separada. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com água e salmoura nesta ordem. As camadas orgânicas resultantes foram secadas em sulfato de magnésio anidro e depois concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com tolueno, e a solução foi concentrada sob pressão reduzida. Éter terc-butil metílico e heptano foram adicionados ao resíduo resultante, e o precipitado sólido foi coletado pela filtração e lavado com uma solução de éter terc-butil metílico a 50 % em heptano. O sólido resultante foi secado ao ar durante a noite para obter 118 g do composto do título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

2,19 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,94 (s, 3 H), 4,49 (s, 2H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H).

Síntese de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoato de metila

Uma solução de 4-[formil-(2-oxopropil)amino]-3-metóxi-benzoato de metila (118 g) e acetato de amônio (172 g) em ácido acético (255 ml) foi aquecida e agitada a 140° C por uma hora. Depois a reação foi completada, a solução de reação foi neutralizada com amônia aquosa sob
5 esfriamento com gelo. Acetato de etila foi adicionado à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. a camada orgânica resultante foi secada em sulfato de magnésio anidro e depois filtradas em uma almofada de gel de sílica, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Éter terc-butil metílico e heptano foram adicionados ao resíduo, e o precipitado sólido foi
10 coletado pela filtração e lavado com uma solução de éter terc-butil metílico a 50 % em heptano. O sólido resultante foi secado ao ar durante a noite para obter 68,4 g do composto do título. Além disso, o líquido precursor da cristalização foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (solvente de eluição: sistema de
15 heptano-acetato de etila) para obter 22,3 g do composto do título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

2,30 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 6,98 (brs, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 - 7,73 (m, 2H), 7,79 (brs, 1H).

Síntese de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído

20 Uma solução de pirrolidina (18 ml) em THF (45 ml) foi adicionada às gotas a uma solução de bis(2-metoxietóxi)-alumino hidreto de sódio (solução a 65 % em tolueno, 56 ml) em THF (60 ml) a -5° C ou menos em 15 minutos. A solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por uma hora. Depois, um suspensão de terc-butóxido (2,10 g) em THF (15 ml)
25 foi adicionada às gotas à solução de reação na temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada por 15 minutos. a solução de reação acima foi adicionada às gotas a uma solução de 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoato de metila (20 g) em THF (50 ml) sob esfriamento com gelo em 30 minutos. A solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por duas

horas, e depois uma solução 5 N de hidróxido de sódio (150 ml) foi adicionada às gotas à solução de reação. Acetato de etila foi adicionado à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada de cloreto de amônio e salmoura nesta ordem. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro e filtrada em uma almofada de gel de sílica, e depois o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com acetato de etila, e o precipitado sólido foi coletado pela filtração. O sólido resultante foi secado ao ar durante a noite para obter 7,10 g do composto do título. Além disso, o líquido precursor da cristalização foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila-2-propanol) para obter 2,65 g do composto do título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

2,31 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 7,02 (brs, 1H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,84 (brs, 1H), 10,00 (s, 1H).

Síntese de 2-[(3,4,5-trifluorobenzil)amino]etanol

Triacetoxiboroidreto de sódio (14,1 g) foi adicionado a uma solução de 3,4,5-trifluorobenzaldeído (5,0 ml), etanolamina (3,52 g), e ácido acético (10,1 ml) em THF (100 ml) sob esfriamento com gelo, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por quatro horas e 30 minutos. Água gelada foi adicionada à solução de reação. A solução de reação foi ajustada ao pH 7 a 8 por uma solução 5 N de hidróxido de sódio e bicarbonato de sódio saturado, seguida pela extração com clorofórmio. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro e depois filtrada, e o líquido precursor foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna usando um gel de sílica (clorofórmio: metanol = 1:100 a 1:5) para obter 6,91 g do composto do título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

2,80 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,69 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 6,96 - 7,00 (m, 2H).

Síntese de 4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolina-2,3-diona

5 Uma mistura de 2-[(3,4,5-trifluorobenzil)amino]etanol (6,91 g) e oxalato de dietila (20 ml) foi agitada a 170°C por uma hora. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e depois um éter dietílico foi adicionado ao resíduo. Os cristais precipitados foram coletados pela filtração e depois secados ao ar para obter 7,38 g do composto do título.

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

3,61 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,49 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,95 - 6,99 (m, 2H).

Síntese de 2-hidróxi-4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolin-3-ona

15 Uma solução 1 M de tri-sec-butilboroidreto de lítio em THF (31,4 ml) foi adicionada às gotas a uma solução de 4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolina-2,3-diona (7,38 g) em THF a -15°C , e a solução de reação foi agitada por duas horas. Uma solução 5 N de hidróxido de sódio (2,85 ml) e peróxido de hidrogênio aquoso a 30 % (968 μl) foram adicionados às gotas à solução de reação a 20°C ou menos, que foi depois agitada a 10°C
20 por uma hora. Bissulfato de sódio (888 mg) foi adicionado à solução de reação, que foi depois agitada por 30 minutos. Salmoura e clorofórmio foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna
25 usando um gel de sílica (heptano: acetato de etila = 1:1 a 0:100) para obter 3,94 g do composto do título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

3,11 - 3,16 (m, 1H), 3,47 - 3,54 (m, 1H), 3,80 - 3,86 (m, 1H), 4,28 - 4,35 (m, 1H), 4,40 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 5,37

(s, 1H), 6,90 - 6,94 (m, 2H).

Síntese de (Z)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno]-4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolin-3-ona

Cloreto de tionila (16,1 ml) foi adicionado a uma solução de 2-hidróxi-4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolin-3-ona (3,94 g) em cloreto de metileno, e a solução de reação foi agitada a 50° C por uma hora. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi diluído com cloreto de metileno. Depois, trifenilfosfina (5,2 g) foi adicionada sob esfriamento com gelo, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por 4,5 horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Etanol (64,6 ml), TEA (4,2 ml), e 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (2,72 g) foram adicionados ao resíduo, e a solução de reação foi aquecida sob o refluxo por duas horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi diluído com ácido clorídrico 2 N aquoso e acetato de etila. Depois, a camada aquosa foi separada. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico 2 N aquoso. Depois, as camadas orgânicas totais foram combinadas e feitas alcalinas com uma solução concentrada de hidróxido de sódio. A camada orgânica foi separada pela extração a partir da solução alcalina com clorofórmio, e depois secada em sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna usando NH gel de sílica (heptano: acetato de etila = 1:1 a 0:100) para obter 1,92 g do composto do título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,34 (s, 3H), 3,56 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,28 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,95 - 6,99 (m, 3H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H).

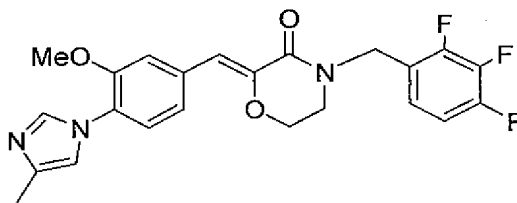
ESI - MS; m/z 444 [M⁺ + H].

Exemplo 2

Síntese de (Z)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno]-

4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolin-3-ona

[Fórmula 24]

Síntese de 2-[(2,3,4-trifluorobenzil)amino]etanol

891 mg do composto do título foram obtidos a partir de 2,3,4-trifluorobenzaldeído (1,0 g), etanolamina (573 mg), ácido acético (1,79 ml), e triacetoxiboroidreto de sódio (2,65 g) da mesma maneira como no Exemplo 1.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,80 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,69 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 6,94 - 6,96 (m, 1H), 7,07 - 7,09 (m, 1H).

Síntese de 4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolina-2,3-diona

903 mg do composto do título foram obtidos a partir de 2-[(2,3,4-trifluorobenzil)amino]etanol (891 mg) e oxalato de dietila (8,0 ml) da mesma maneira como no Exemplo 1.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3,70 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,50 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,97 - 7,04 (m, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 1H).

Síntese de 2-hidróxi-4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolin-3-ona

126 mg do composto do título foram obtidos a partir de 4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolina-2,3-diona (350 mg) e uma solução 1 M de tri-sec-butilboroidreto de lítio em THF (1,49 ml) da mesma maneira como no Exemplo 1.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3,20 - 3,25 (m, 1H), 3,53 - 3,59 (m, 1H), 3,81 - 3,86 (m, 1H), 4,26 - 4,33 (m, 1H), 4,60 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 6,96 - 7,01 (m, 1H), 7,13 - 7,15 (m, 1H).

Síntese de (Z)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno]-4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolin-3-ona

95,8 mg do composto do título foram obtidos a partir de 2-

hidróxi-4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolin-3-ona (126 mg), cloreto de tionila (516 μ l), trifenilfosfina (166 mg), e 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (93,9 mg) da mesma maneira como no Exemplo 1.

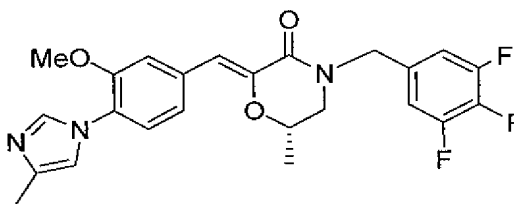
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 2,35 (s, 3H), 3,64 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,28 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,97 - 7,02 (m, 1H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 7,38 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H).

ESI - MS; m/z 444 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

Exemplo 3

10 Síntese de (Z)-(S)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno]-6-metil-4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolin-3-ona

[Fórmula 25]



Síntese de (S)-1-(3,4,5-trifluorobenzilamino)propan-2-ol

15 410 mg do composto do título foram obtidos a partir de 3,4,5-trifluorobenzaldeído (370 mg), (S)-1-amino-2-propanol (260 mg), ácido acético (0,662 ml), e triacetoxiboroidreto de sódio (981 mg) da mesma maneira como no Exemplo 1.

20 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1,17 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,45 (dd, $J = 12,0, 9,2$ Hz, 1H), 2,72 (dd, $J = 12,0, 2,8$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,82 - 3,85 (m, 1H), 6,96 - 7,00 (m, 2H).

Síntese de (S)-6-metil-4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolina-2,3-diona

439 mg do composto do título foram obtidos a partir de (S)-1-(3,4,5-trifluorobenzilamino)propan-2-ol (410 mg) e oxalato de dietila (2,0 ml) da mesma maneira como no Exemplo 1.

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1,44 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 3,35 (dd, $J = 13,6, 3,2$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 13,6, 9,6$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 15,2$ Hz,

1H), 4,67 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,73 - 4,78 (m, 1H), 6,94 - 6,98 (m, 2H).

Síntese de (S)-2-hidróxi-6-metil-4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolin-3-ona

308 mg do composto do título foram obtidos a partir de (S)-6-metil-4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolina-2,3-diona (400 mg) e uma solução 1 M de tri-sec-butilboroidreto de lítio em THF (1,70 ml) da mesma maneira como no Exemplo 1.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 3,06 (dd, J = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 12,0, 12,0 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,46 - 4,52 (m, 1H), 4,66 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 6,90 - 6,94 (m, 2H).

Síntese de (Z)-(S)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno]-6-metil-4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolin-3-ona

339 mg do composto do título foram obtidos a partir de (S)-2-hidróxi-6-metil-4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolin-3-ona (308 mg), cloreto de tionila (817 µl), trifenilfosfina (353 mg), e 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (218 mg) da mesma maneira como no Exemplo 1.

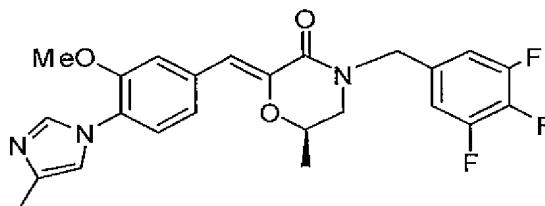
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,46 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,28 (dd, J = 12,8, 2,8 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 12,8, 9,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,36 - 4,40 (m, 1H), 4,58 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,94 - 6,98 (m, 3H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H).

ESI - MS; m/z 458 [M⁺ + H].

Exemplo 4

Síntese de (Z)-(R)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno]-6-metil-4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolin-3-ona

[Fórmula 26]



Síntese de (R)-1-(3,4,5-trifluorobenzilamino)propan-2-ol

1,1 g do composto do título foi obtido a partir de 3,4,5-trifluorobenzaldeído (1,0 g), (R)-1-amino-2-propanol (704 mg), ácido acético (1,79 ml), e triacetoxiboroidreto de sódio (2,65 g) da mesma maneira como no Exemplo 1. Os valores de RMN do composto correspondente àqueles do isômero S.

Síntese de (R)-6-metil-4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolina-2,3-diona

1,15 g do composto do título foi obtido a partir de (R)-1-(3,4,5-trifluorobenzilamino)propan-2-ol (1,1 g) e oxalato de dietila (4,0 ml) da mesma maneira como no Exemplo 1. Os valores de RMN do composto correspondente àqueles do isômero S.

Síntese de (R)-2-hidróxi-6-metil-4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolin-3-ona

323 mg do composto do título foram obtidos a partir de (R)-6-metil-4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolina-2,3-diona (400 mg) e uma solução 1 M de tri-sec-butilboroidreto de lítio em THF (1,70 ml) da mesma maneira como no Exemplo 1. Os valores de RMN do composto correspondente àqueles do isômero S.

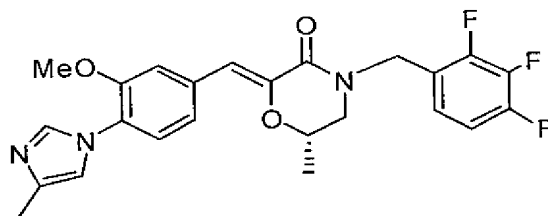
Síntese de (Z)-(R)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno]-6-metil-4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolin-3-ona

346 mg do composto do título foram obtidos a partir de (R)-2-hidróxi-6-metil-4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolin-3-ona (323 mg), cloreto de tionila (853 µl), trifenilfosfina (368 mg), e 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (228 mg) da mesma maneira como no Exemplo 1. Os valores de RMN do composto correspondente àqueles do isômero S.

Exemplo 5

Síntese de (Z)-(S)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno]-6-metil-4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolin-3-ona

[Fórmula 27]



Síntese de (S)-1-(2,3,4-trifluorobenzilamino)propan-2-ol

968 mg do composto do título foram obtidos a partir de 2,3,4-trifluorobenzaldeído (1,0 g), (S)-1-amino-2-propanol (704 mg), ácido acético (1,79 ml), e triacetoxiboroidreto de sódio (2,65 g) da mesma maneira como no Exemplo 1.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,16 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 2,47 (dd, $J = 11,6, 9,2$ Hz, 1H), 2,72 (dd, $J = 11,6, 2,8$ Hz, 1H), 3,83 - 3,88 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 6,92 - 6,99 (m, 1H), 7,06 - 7,10 (m, 1H).

10 Síntese de (S)-6-metil-4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolina-2,3-diona

917 mg do composto do título foram obtidos a partir de (S)-1-(2,3,4-trifluorobenzilamino)propan-2-ol (968 mg) e oxalato de dietila (8,0 ml) da mesma maneira como no Exemplo 1.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1,45 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 3,48 (dd,

15 $J = 13,6, 3,2$ Hz, 1H), 3,62 (dd, $J = 13,6, 10,0$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 4,74 - 4,80 (m, 1H), 4,75 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 7,00 - 7,03 (m, 1H), 7,21 - 7,27 (m, 1H).

Síntese de (S)-2-hidróxi-6-metil-4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolin-3-ona

196 mg do composto do título foram obtidos a partir de (S)-6-metil-4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolina-2,3-diona (350 mg) e uma solução 1 M de tri-sec-butilboroidreto de lítio em THF (1,49 ml) da mesma maneira como no Exemplo 1.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

25 1,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,13 (dd, $J = 12,0, 3,2$ Hz, 1H), 3,26 (dd, $J = 12,0, 12,0$ Hz, 1H), 4,47 - 4,51 (m, 1H), 4,58 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,64 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 6,95 - 7,00 (m, 1H), 7,12 - 7,15 (m,

1H).

Síntese de (Z)-(S)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno]-6-metil-4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolin-3-ona

197 mg do composto do título foram obtidos a partir de (S)-2-hidróxi-6-metil-4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolin-3-ona (196 mg), cloreto de tionila (500 µl), trifenilfosfina (243 mg), e 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (139 mg) da mesma maneira como no Exemplo 1.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

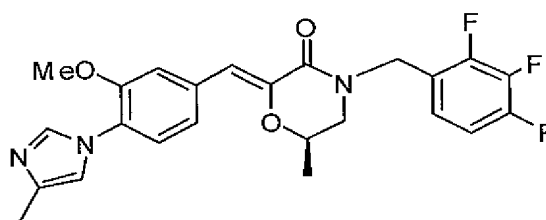
1,46 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,39 (dd, J = 12,8, 2,8 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 12,8, 9,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,37 - 4,40 (m, 1H), 4,68 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,94 - 7,03 (m, 1H), 7,16 - 7,24 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H).

ESI - MS; m/z 458 [M⁺ + H].

Exemplo 6

Síntese de (Z)-(R)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno]-6-metil-4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolin-3-ona

[Fórmula 28]



Síntese de (R)-1-(2,3,4-trifluorobenzilamino)propan-2-ol

1,09 g do composto do título foi obtido a partir de 2,3,4-trifluorobenzaldeído (1,0 g), (R)-1-amino-2-propanol (704 mg), ácido acético (1,79 ml), e triacetoxiboroidreto de sódio (2,65 g) da mesma maneira como no Exemplo 1. Os valores de RMN do composto correspondente àqueles do isômero S.

Síntese de (R)-6-metil-4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolina-2,3-diona

874 mg do composto do título foram obtidos a partir de (R)-1-(2,3,4-trifluorobenzilamino)propan-2-ol (1,09 g) e oxalato de dietila (8,0 ml) da mesma maneira como no Exemplo 1. Os valores de RMN do composto correspondente àqueles do isômero S.

5 Síntese de (R)-2-hidróxi-6-metil-4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolin-3-ona

213 mg do composto do título foram obtidos a partir de (R)-6-metil-4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolina-2,3-diona (350 mg) e uma solução 1 M de tri-sec-butilboroidreto de lítio em THF (1,49 ml) da mesma maneira como no Exemplo 1. Os valores de RMN do composto correspondente àqueles do isômero S.

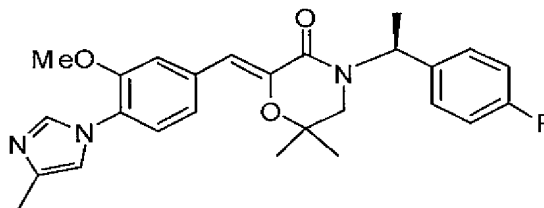
10 Síntese de (Z)-(R)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metil-4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolin-3-ona

187 mg do composto do título foram obtidos a partir de (R)-2-hidróxi-6-metil-4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolin-3-ona (213 mg), cloreto de tionila (500 µl), trifenilfosfina (264 mg), e 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (151 mg) da mesma maneira como no Exemplo 1. Os valores de RMN do composto correspondente àqueles do isômero S.

Exemplo 7

120 Síntese de (Z)-4-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

[Fórmula 29]



Síntese de 1-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-2-metilpropan-2-ol

Óxido de isobutileno (1,0 g) e (S)-1-(4-fluorofenil)etilamina (2,25 ml) foram adicionados a uma solução de perclorato de lítio (14,8 g) em um éter (27,8 ml) na temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada

na temperatura ambiente por 1,5 hora. Óxido de isobutileno (0,5 ml) foi adicionado à solução de reação, que foi depois agitada durante a noite. Água gelada e clorofórmio foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. Depois disso, a camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna usando um gel de sílica (clorofórmio:2-propanol = 100:1 a 1:1) para obter 2,13 g do composto do título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,13 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,32 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,44 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,75 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,99 - 7,10 (m, 2H), 7,23 - 7,30 (m, 2H).

Síntese de 4-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-6,6-dimetilmorfolina-2,3-diona

1,44 g do composto do título foi obtido a partir de 1-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-2-metilpropan-2-ol (2,13 g) e oxalato de dietila (7,0 ml) da mesma maneira como no Exemplo 1.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,19 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 3,00 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,31 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 6,02 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,06 - 7,10 (m, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H).

Síntese de 4-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-hidróxi-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

1,22 g do composto do título foi obtido a partir de 4-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-6,6-dimetilmorfolina-2,3-diona (1,20 g) e uma solução 1 M de tri-sec-butilboroidreto de lítio em THF (4,97 ml) da mesma maneira como no Exemplo 1.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

0,97 (s, 1,5H), 1,08 (s, 1,5H), 1,24 (s, 1,5H), 1,31 (s, 1,5H), 1,52 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H), 1,53 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H), 2,05 (s, 3H), 2,79 (d, $J = 12,8$ Hz, 0,5H), 2,87 (d, $J = 12,8$ Hz, 0,5H), 3,08 (d, $J = 12,8$ Hz, 0,5H), 3,13

(d, $J = 12,8$ Hz, 0,5H), 3,77 (brs, 1H), 5,26 (d, $J = 4,0$ Hz, 0,5H), 5,29 (d, $J = 4,0$ Hz, 0,5H), 5,93 (q, $J = 6,8$ Hz, 0,5H), 5,99 (q, $J = 6,8$ Hz, 0,5H), 7,03 - 7,07 (m, 2H), 7,26 - 7,35 (m, 2H).

5 Síntese de (Z)-4-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

500 mg do composto do título foram obtidos a partir de 4-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-hidróxi-6,6-dimetilmorfolin-3-ona (1,21 g), cloreto de tionila (3,3 ml), trifenilfosfina (1,42 g), e 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (880 mg) da mesma maneira como no Exemplo 1.

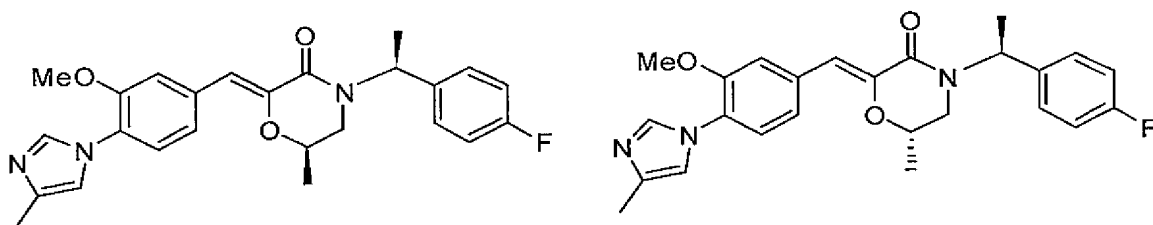
10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,89 (dd, $J = 12,8, 9,2$ Hz, 1H), 3,18 (dd, $J = 12,8, 2,8$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,31 - 4,36 (m, 1H), 6,11 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,03 - 7,08 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 3H), 7,52 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H).

15 ESI - MS; m/z 450 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

Exemplos 8 e 9

120 Síntese de (Z)-(R)-4-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona e (Z)-(S)-4-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

[Fórmula 30]



Síntese de 1-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]propan-2-ona

25 Uma mistura de (S)-1-(4-fluorofenil)etilamina (5,0 g), cloroacetona (4,78 ml), carbonato de cézio (13,9 g), e DMF (50 ml) foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A solução de reação foi

diluída com água e acetato de etila, e depois a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna usando um gel de sílica (hexano: acetato de etila = 5:1 a 0:100) para obter 5,1 g do composto do título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,07 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,74 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,97 - 7,03 (m, 2H), 7,24 - 7,29 (m, 2H).

ESI - MS; m/z 196 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

10 Síntese de 1-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]propan-2-ol

Boroidreto de sódio (2,39 g) foi adicionado a uma solução de 1-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]propan-2-ona (2,5 g) em etanol (25 ml) sob esfriamento com gelo, e depois a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por uma hora. A solução de reação foi diluída com água gelada e acetato de etila, e depois a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna usando um gel de sílica (clorofórmio:2-propanol = 100:1 a 0:100) para obter 1,18 g do composto do título como uma mistura diastereomérica.

120 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,09 (d, $J = 6,4$ Hz, 0,9H), 1,10 (d, $J = 6,0$ Hz, 2,1H), 1,35 (d, $J = 7,2$ Hz, 0,9H), 1,36 (d, $J = 6,4$ Hz, 2,1H), 2,22 (dd, $J = 12,0, 9,6$ Hz, 0,3H), 2,33 (dd, $J = 12,0, 9,2$ Hz, 0,7H), 2,52 (dd, $J = 12,4, 3,6$ Hz, 0,7H), 2,59 (dd, $J = 11,6, 2,8$ Hz, 0,3H), 3,61 - 3,66 (m, 0,3H), 3,74 - 3,80 (m, 0,7H), 6,99 - 7,03 (m, 2H), 7,24 - 7,29 (m, 2H).

25 Síntese de 4-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-6-metilmorfolina-2,3-diona

1,20 g do composto do título foi obtido como uma mistura diastereomérica a partir de 1-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]propan-2-ol (1,18 g) e oxalato de dietila (4,06 ml) da mesma maneira como no Exemplo 1.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,8H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,2H), 1,55 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,2H), 1,56 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,8H), 2,96 (dd, $J = 12,0, 9,6$ Hz, 0,6H), 3,04 (dd, $J = 12,0, 3,6$ Hz, 0,4H), 3,26 (dd, $J = 12,0, 3,6$ Hz, 0,6H), 3,38 (dd, $J = 12,0, 9,6$ Hz, 0,4H), 4,42 - 4,52 (m, 0,4H), 4,64 - 4,74 (m, 0,6H), 5,93 - 6,02 (m, 1H), 7,09 - 7,12 (m, 2H), 7,29 - 7,39 (m, 2H).

Síntese de 4-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-hidróxi-6-metilmorfolin-3-ona

382 mg do composto do título foram obtidos como uma mistura diastereomérica a partir de 4-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-6-metilmorfolina-2,3-diona (500 mg) e uma solução 1 M de tri-sec-butilboroidreto de lítio em THF (2,19 ml) da mesma maneira como no Exemplo 1.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,19 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H), 1,20 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H), 1,53 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,61 (dd, $J = 12,4, 10,8$ Hz, 0,5H), 2,74 (dd, $J = 12,0, 2,8$ Hz, 0,5H), 2,94 (dd, $J = 12,4, 2,8$ Hz, 0,5H), 3,12 (dd, $J = 12,0, 11,2$ Hz, 0,5H), 4,11 - 4,26 (m, 0,5H), 4,37 - 4,42 (m, 0,5H), 5,35 (s, 0,5H), 5,37 (s, 0,5H), 5,95 (q, $J = 6,8$ Hz, 0,5H), 5,99 (q, $J = 6,8$ Hz, 0,5H), 7,02 - 7,07 (m, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 2H).

Síntese de (Z)-(R)-4-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona e (Z)-(S)-4-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

628 mg do composto do título foram obtidos como uma mistura diastereomérica a partir de 4-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-hidróxi-6-metilmorfolin-3-ona (382 mg), cloreto de tionila (330 μl), trifenilfosfina (504 mg), e 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-benzaldeído (294 mg) da mesma maneira como no Exemplo 1. Uma parte da mistura diastereomérica foi separada por CHIRALCEL[®] OJ-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm $\times$ 25 cm; fase móvel: hexano: etanol = 80:20) para obter

o composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 25 minutos (> 95 % de) e o composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 29 minutos (> 95 % de).

Os valores patenteados do composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 25 minutos (Exemplo 8) são como segue.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,55 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,97 (dd, J = 12,8, 2,4 Hz, 1H), 3,33 (dd, J = 12,8, 9,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,09 - 4,12 (m, 1H), 6,13 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,03 - 7,09 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,36 (m, 3H), 7,53 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H).

ESI - MS; m/z 436 [M^+ + H].

Os valores patenteados do composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 29 minutos (Exemplo 9) são como segue.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

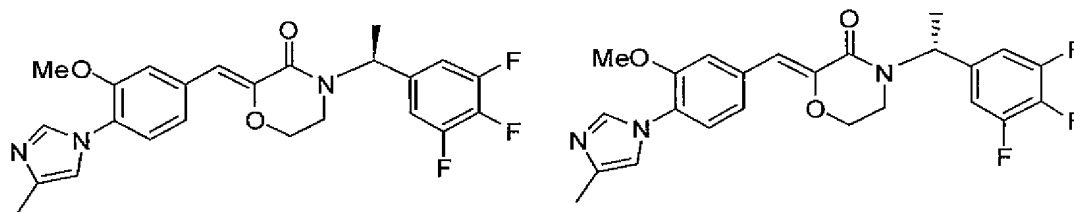
1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,57 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,89 (dd, J = 12,8, 9,2 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 12,8, 2,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,31 - 4,36 (m, 1H), 6,11 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,03 - 7,08 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 3H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H).

ESI - MS; m/z 436 [M^+ + H].

Exemplos 10 e 11

Síntese de (Z)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno]-4-[(S)-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]morfolin-3-ona e (Z)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-[(R)-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]morfolin-3-ona

[Fórmula 31]



Síntese de 2-[1-(3,4,5-trifluorofenil)etilamino]etanol

Uma mistura de 3,4,5-trifluoroacetofenona (2,0 g), etanolamina (2,0 g), e tolueno (20 ml) foi aquecida sob o refluxo em um aparelho de Dean-Stark por 2,5 horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e depois o resíduo foi diluído com etanol (30 ml) e boroidreto de sódio (1,0 g) foi adicionado sob esfriamento com gelo. A mistura foi agitada na temperatura ambiente por três horas e depois diluída com uma solução 2 N de hidróxido de sódio e clorofórmio. Depois disso, a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna usando um gel de sílica (clorofórmio:metanol = 50:1 a 5:1) para obter 860 mg do composto do título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm):

1,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,56 - 2,68 (m, 1H), 2,68 - 2,73 (m, 1H), 3,62 - 3,80 (m, 3H), 6,92 - 7,00 (m, 2H).

Síntese de 4-[1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]morfolina-2,3-diona

340 mg do composto do título foram obtidos a partir de 2-[1-(3,4,5-trifluorofenil)etilamino]etanol (860 mg) e oxalato de dietila (5,0 ml) da mesma maneira como no Exemplo 1.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm):

1,55 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 3,15 - 3,21 (m, 1H), 3,52 - 3,59 (m, 1H), 4,31 - 4,37 (m, 1H), 4,41 - 4,46 (m, 1H), 5,90 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,97 - 7,01 (m, 2H).

Síntese de 2-hidróxi-4-[1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]morfolin-3-ona

273 mg do composto do título foram obtidos como uma mistura diastereomérica a partir de 4-[1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]-morfolina-

2,3-diona (340 mg) e uma solução 1 M de tri-sec-butilboroidreto de lítio em THF (1,45 ml) da mesma maneira como no Exemplo 1.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,78 - 2,83 (m, 0,5H), 2,95 - 3,03 (m, 0,5H), 3,10 - 3,15 (m, 0,5H), 3,43 - 3,50 (m, 0,5H), 3,78 - 3,84 (m, 0,5H), 4,12 - 4,18 (m, 0,5H), 4,22 - 4,28 (m, 0,5H), 4,24 (brs, 1H), 5,34 (s, 0,5H), 5,36 (s, 0,5H), 5,88 - 5,98 (m, 1H), 6,92 - 6,99 (m, 1H).

Síntese de (Z)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno]-4-[(S)-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]morfolin-3-ona e (Z)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-[(R)-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]morfolin-3-ona

145 mg do composto do título foram obtidos como um racemato a partir de 2-hidróxi-4-[1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]morfolin-3-ona (273 mg), cloreto de tionila (1,12 ml), trifenilfosfina (360 mg), e 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (204 mg) da mesma maneira como no Exemplo 1.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,55 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,08 - 3,13 (m, 1H), 3,48 - 3,55 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,08 - 4,14 (m, 1H), 4,23 - 4,27 (m, 1H), 6,06 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,96 - 7,02 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H).

ESI - MS; m/z 458 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

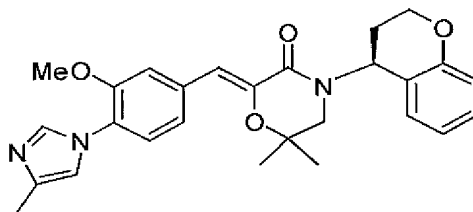
Uma parte do racemato foi separado por CHIRALPAK[®] IA fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm $\times$ 25 cm; fase móvel: hexano: etanol = 80:20) para obter o composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 21 minutos (> 99 % ee: Exemplo 11) e o composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 24 minutos (95 % ee: Exemplo 10). Os valores de RMN dos compostos

opticamente ativos correspondentes àqueles do racemato.

Exemplo 12

Síntese de (Z)-4-[(S)-croman-4-il]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

5 [Fórmula 32]



Síntese de 1-[(S)-croman-4-il]amino]-2-metilpropan-2-ol

5,62 g do composto do título foram obtidos a partir de percloreto de lítio (29,6 g), um éter (55,6 ml), (S)-4-aminocromano (4,13 g) obtidos por um método descrito em um documento (ver T. Mukaiyama *et al.*,
10 “A European Journal of Chemistry”, 2003, vol. 9, p. 4485-4509, por exemplo), e óxido de isobutileno (3,46 ml) da mesma maneira como no Exemplo 7.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,20 (s, 6H), 1,93 - 1,98 (m, 1H), 2,04 - 2,09 (m, 1H), 2,69 (s,
15 2H), 3,80 - 3,85 (m, 1H), 4,19 - 4,32 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Síntese de 4-[(S)-croman-4-il]-6,6-dimetilmorfolina-2,3-diona

1,53 g do composto do título foi obtido a partir de 1-[(S)-croman-4-il]amino]-2-metilpropan-2-ol (5,62 g) e oxalato de dietila (20 ml)
20 da mesma maneira como no Exemplo 7.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,45 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,10 - 2,17 (m, 1H), 2,23 - 2,27 (m,
1H), 3,23 (s, 2H), 4,18 - 4,30 (m, 2H), 5,96 (dd, J = 8,4, 7,2 Hz, 1H), 6,90 (d,
J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (t, J =
25 8,4 Hz, 1H).

Síntese de 4-[(S)-croman-4-il]-2-hidróxi-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

1,11 g do composto do título foi obtido a partir de 4-[(S)-croman-4-il]-6,6-dimetilmorfolina-2,3-diona (1,50 g) e uma solução 1 M de tri-sec-butilboroidreto de lítio em THF (6,0 ml) da mesma maneira como no Exemplo 7.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,26 (s, 3H), 1,31 (s, 1,5H), 1,32 (s, 1,5H), 2,10 - 2,25 (m, 2H), 2,99 (d, J = 13,2 Hz, 0,5H), 3,05 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,12 (d, J = 13,2 Hz, 0,5H), 4,17 - 4,25 (m, 1H), 4,26 - 4,35 (m, 1H), 5,36 (s, 0,5H), 5,37 (s, 0,5H), 5,89 - 5,99 (m, 1H), 6,84 - 6,87 (m, 1H), 6,90 - 6,94 (m, 1H), 7,01 - 7,04 (m, 0,5H), 7,08 - 7,11 (m, 0,5H), 7,16 - 7,21 (m, 1H).

Síntese de (Z)-4-[(S)-croman-4-il]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

Brometo de trifetilfosfônio (292 mg) foi adicionado a uma solução de 4-[(S)-croman-4-il]-2-hidróxi-6,6-dimetilmorfolin-3-ona (196 mg) em acetonitrila (10 ml), e a solução de reação foi aquecida sob o refluxo por duas horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Etanol (15 ml), TEA (221 µl), e 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (138 mg) foram adicionados ao resíduo, e a solução de reação foi aquecida sob o refluxo por 2,5 horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e acetato de etila, e depois a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna usando NH gel de sílica (heptano: acetato de etila = 1:1 a 0:100) e ainda purificado pela cromatografia de coluna usando um gel de sílica (heptano: acetato de etila = 1:1 a 0:100) para obter 167 mg do composto do título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,42 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,14 - 2,22 (m, 2H), 2,33 (s, 3H),

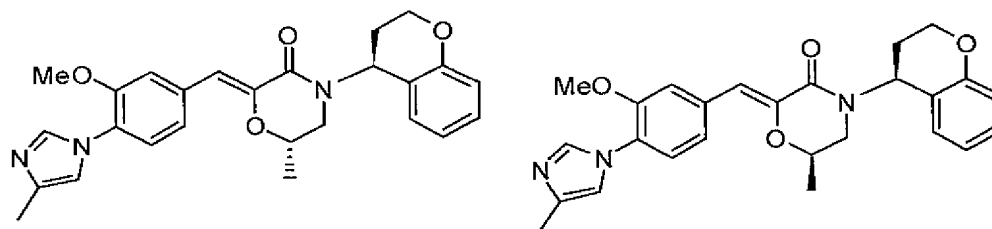
3,12 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,19 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,22 - 4,34 (m, 2H), 6,13 (dd, $J = 8,8, 6,8$ Hz, 1H), 6,86 - 6,95 (m, 4H), 7,10 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H).

5 ESI - MS; m/z 460 [$M^+ + H$].

Exemplos 13 e 14

Síntese de (Z)-(S)-4-[(S)-croman-4-il]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona e (Z)-(R)-4-[(S)-croman-4-il]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

[Fórmula 33]



70,3 mg do composto do título foram obtidos como uma mistura diastereomérica a partir de perclorato de lítio (3,56 g), um éter (6,7 ml), (S)-4-aminocromano (1,0 g), e óxido de propileno (609 μ l) como materiais de partida da mesma maneira como Exemplo 7. A mistura foi separada por CHIRALPAK[®] AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm $\times$ 25 cm; fase móvel: etanol 100 %) para obter o composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 18 minutos (> 99 % de) e o composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 20 minutos (95 % de).

Os valores patenteados do composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 18 minutos (Exemplo 13) são como segue.

¹H-RMN ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,41 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 2,28 - 2,10 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 3,09

(dd, $J = 13,2, 3,2$ Hz, 1H), 3,17 (dd, $J = 13,2, 8,8$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,20 - 4,40 (m, 3H), 6,07 (dd, $J = 9,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,86 - 6,95 (m, 4H), 7,06 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,81 (s, 1H).

5 ESI - MS; m/z 446 [$M^+ + H$].

Os valores patenteados do composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 20 minutos (Exemplo 14) são como segue.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

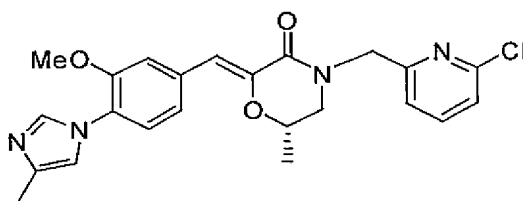
10 1,41 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,10 - 2,21 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 3,09 (dd, $J = 12,8, 2,8$ Hz, 1H), 3,33 (dd, $J = 12,8, 10,0$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,21 - 4,38 (m, 3H), 6,14 (dd, $J = 9,2, 7,2$ Hz, 1H), 6,86 - 6,96 (m, 4H), 7,06 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,18 - 7,26 (m, 2H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,89 (s, 1H).

15 ESI - MS; m/z 446 [$M^+ + H$].

Exemplo 15

Síntese de (Z)-(S)-4-(6-cloropiridin-2-ilmetil)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

[Fórmula 34]



20 Síntese de (S)-1-[(6-cloropiridin-2-ilmetil)amino]propan-2-ol

394 mg do composto do título foram obtidos a partir de 2-cloro-6-formilpiridina (500 mg), (S)-1-amino-2-propanol (318 mg), ácido acético (0,808 ml), e triacetoxiboroidreto de sódio (1,12 g) da mesma maneira como no Exemplo 1.

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,16 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,49 (dd, J = 12,0, 9,2 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 12,0, 2,8 Hz, 1H), 3,83 - 3,87 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

Síntese de (S)-4-(6-cloropiridin-2-ilmetil)-6-metilmorfolina-2,3-diona

5 411 mg do composto do título foram obtidos a partir de (S)-1-[(6-cloropiridin-2-ilmetil)amino]propan-2-ol (394 mg) e oxalato de dietila (3,0 ml) da mesma maneira como no Exemplo 1.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

10 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,71 (dd, J = 13,6, 3,2 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 13,6, 9,6 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,84 - 4,90 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

Síntese de (S)-4-(6-cloropiridin-2-ilmetil)-2-hidróxi-6-metilmorfolin-3-ona

15 273 mg do composto do título foram obtidos a partir de (S)-4-(6-cloropiridin-2-ilmetil)-6-metilmorfolina-2,3-diona (411 mg) e uma solução 1 M de tri-sec-butilboroidreto de lítio em THF (1,64 ml) da mesma maneira como no Exemplo 1.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

20 1,27 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 3,30 (dd, J = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 12,0, 10,8 Hz, 1H), 4,48 - 4,52 (m, 1H), 4,49 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,6 Hz, 1H).

Síntese de (Z)-(S)-4-(6-cloropiridin-2-ilmetil)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

25 27,9 mg do composto do título foram obtidos a partir de (S)-4-(6-cloropiridin-2-ilmetil)-2-hidróxi-6-metilmorfolin-3-ona (237 mg), cloreto de tionila (1,01 ml), trifenilfosfina (315 mg), e 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (21,6 mg) da mesma maneira como no Exemplo 1.

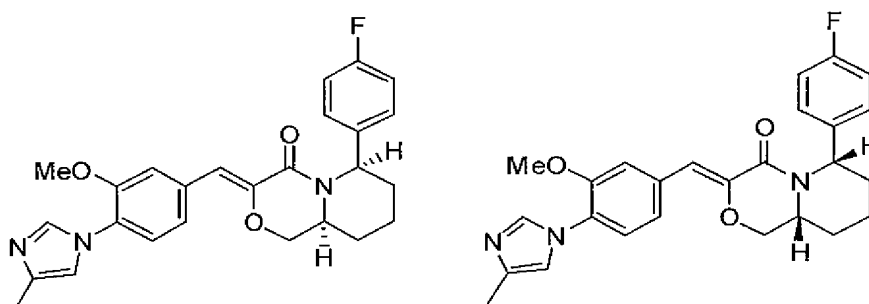
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,47 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,57 (dd, J = 12,8, 2,8 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 12,0, 10,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,43 - 4,46 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H).

Exemplos 16 e 17

Síntese de (Z)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona e (Z)-(6R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona

[Fórmula 35]



Síntese de 1-(4-fluorofenil)hepta-5,6-dienil-1-amina

2,65 g do composto do título foram obtidos a partir de (4-fluorobenzil)-(4-fluorobenzilideno)amina (3 g) e 6-iodohexa-1,2-dieno (2,97 g) de acordo com o método descrito no Journal of the American Chemical Society, 2003, vol. 125, p. 11956. Os valores patenteados do composto são como segue.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,25 - 1,37 (m, 1H), 1,39 - 1,50 (m, 1H), 1,63 - 1,75 (m, 2H), 1,95 - 2,04 (m, 2H), 3,88 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,63 (dt, J = 6,8, 2,8 Hz, 2H), 5,04 (quinteto, J = 6,8 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,26 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 2H).

Síntese de (2R*,6S*)-2-(4-fluorofenil)-6-vinilpiperidina

Ácido acético (0,74 ml) foi adicionado a uma solução de um

dímero de cloreto de alil paládio (472 mg) e 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (1,43 g) em THF (200 ml), e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por 10 minutos. Uma solução de 1-(4-fluorofenil)-hepta-5,6-dienil-1-amina (2,65 g) em THF (50 ml) foi adicionado à solução de reação, que foi
 5 depois agitada a 70° C por 1,5 horas. A solução de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente. Depois, éter dietílico e ácido clorídrico 1 N aquoso foram adicionados à solução de reação, e a camada aquosa foi separada. a camada aquosa resultante foi lavada com éter dietílico, e depois uma solução 5 N de hidróxido de sódio foi adicionada à camada aquosa até
 10 que o pH fosse ajustado a 11 ou menos. clorofórmio foi adicionado à camada aquosa, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada em sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida para obter 2,4 g do composto do título. Os valores patenteados do composto são como segue.

15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,24 - 1,60 (m, 3H), 1,67 - 1,77 (m, 2H), 1,88 - 1,95 (m, 1H),
 3,24 - 3,30 (m, 1H), 3,67 (dd, $J = 11,2, 2,8$ Hz, 1H), 5,01 (brd, $J = 10,4$ Hz, 1H), 5,17 (brd, $J = 16,8$ Hz, 1H), 5,88 (ddd, $J = 16,8, 10,4, 6,4$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,35 (dd, $J = 8,8, 5,6$ Hz, 2H).

20 ESI - MS; m/z 206 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

Síntese de [(2R*,6S*)-2-(4-fluorofenil)-6-vinilpiperidin-1-il]oxoacetato de etila

Oxalato cloreto de etila (0,5 ml) foi adicionado a uma solução de (2R*,6S*)-2-(4-fluorofenil)-6-vinilpiperidino (520 mg) e DIEA (0,66 ml)
 25 em cloreto de metileno (10 ml), e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por uma hora. Clorofórmio e ácido clorídrico 1 N aquoso foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, água, secada em sulfato de magnésio, e depois concentrada sob

pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (solvente de eluição: heptano -> heptano: acetato de etila = 1:1) para obter 426 mg do composto do título. o valor patenteado do composto é como segue.

5 ESI - MS; m/z 306 [$M^+ + H$].

Síntese de (6R*,9aS*)-6-(4-fluorofenil)-3-hidroxihexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona

Uma solução de [(2R*,6S*)-2-(4-fluorofenil)-6-vinilpiperidin-1-il]oxoacetato de etila (220 mg) em metanol (5 ml) foi esfriada a -78° C, e gás ozona foi borbulhado através da solução de reação por 20 minutos. Boroidreto de sódio (164 mg) foi adicionado à solução de reação durante a agitação a -78° C, e a solução de reação foi agitada nesta temperatura por 30 minutos. Acetato de etila e uma solução saturada de cloreto de amônio foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada em sulfato de magnésio e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (solvente de eluição: heptano: acetato de etila = 1:1 -> acetato de etila) para obter 26 mg do composto do título. Os valores patenteados do composto são como segue.

20 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,35 - 1,50 (m, 2H), 1,57 - 1,67 (m, 2H), 2,05 - 2,26 (m, 2H), 3,57 (brs, 1H), 3,80 (dd, J = 11,6, 3,6 Hz, 1H), 3,88 - 3,98 (m, 1H), 4,11 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 5,22 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 7,01 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 2H).

25 ESI - MS; m/z 220 [$M^+ + H$].

Síntese de [(6R*,9aS*)-6-(4-fluorofenil)-4-oxooctahidropirido[2,1-c]-[1,4]oxazin-3-il]brometo de trifenilfosfônio

Uma solução de (6R*,9aS*)-6-(4-fluorofenil)-3-hidróxi-hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona (26 mg) e brometo de trifenil-fosfônio

(40 mg) em acetonitrila (3 ml) foi aquecida sob o refluxo por uma hora e 30 minutos. A solução de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente, e depois o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter 57 mg do composto do título. O valor patenteado do composto é como segue.

5 ESI - MS; m/z 510 [M^+].

Síntese de (Z)-(6S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona

Trietilamina (0,03 ml) foi adicionada a uma solução de [(6R*,9aS*)-6-(4-fluorofenil)-4-oxooctahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-3-il]brometo de trifetilfosfônio (57 mg) e 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (21 mg) em etanol (5 ml), e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por duas horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Depois, o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (carreador: Chromatorex NH; solvente de eluição: heptano: acetato de etila = 1:1 -> acetato de etila) para obter 27 mg do composto do título. Os valores patenteados do composto são como segue.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm):

1,40 - 1,58 (m, 2H), 1,65 - 1,76 (m, 2H), 2,18 - 2,25 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,07(q, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,07 - 4,15 (m, 1H), 4,34 (dd, $J = 10,8, 2,4$ Hz, 1H), 5,38 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,92 (brs, 1H), 7,02 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,0, 3,6$ Hz, 2H), 7,37 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H).

ESI - MS; m/z 448 [M^{+H}].

25 Síntese de (Z)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona e (Z)-(6R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona

O racemato (Z)-(6S*,9aR*)-6-(4-fluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-

4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c]-[1,4]oxazin-4-
ona obtido acima (27 mg) foi separado por CHIRALCEL[®] OJ-H fabricado
pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: hexano:
etanol = 1:1) para obter o composto do título opticamente ativo com um
5 tempo de retenção de 24 minutos (6,7 mg; > 99 % ee) e o composto do título
opticamente ativo com um tempo de retenção de 31 minutos (4,9 mg; > 99 %
ee).

Os valores patenteados do composto do título opticamente
ativo com um tempo de retenção de 24 minutos (Exemplo 16) são como
10 segue.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,40 - 1,58 (m, 2H), 1,65 - 1,76 (m, 2H), 2,18 - 2,25 (m, 2H),
2,31 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,07(q, J = 10,8 Hz, 1H), 4,07 - 4,15 (m, 1H), 4,34
(dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 5,38 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,92 (brs,
15 1H), 7,02 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,0, 3,6
Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J =
1,2 Hz, 1H).

ESI - MS; m/z 448 [M⁺ + H].

Os valores patenteados do composto do título opticamente
ativo com um tempo de retenção de 31 minutos (Exemplo 17) são como
20 segue.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

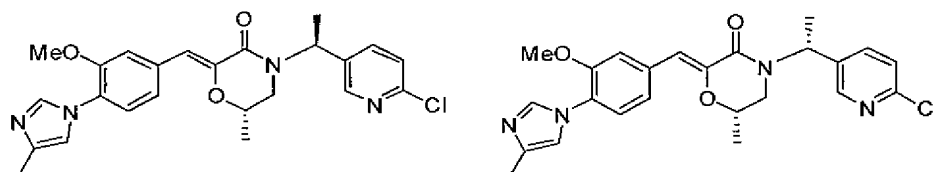
1,40 - 1,58 (m, 2H), 1,65 - 1,76 (m, 2H), 2,18 - 2,25 (m, 2H),
2,31 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,07 (q, J = 10,8 Hz, 1H), 4,07 - 4,15 (m, 1H), 4,34
25 (dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 5,38 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,92 (brs,
1H), 7,02 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,0, 3,6
Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J =
1,2 Hz, 1H).

ESI - MS; m/z 448 [M⁺ + H].

Exemplos 18 e 19

Síntese de (Z)-(S)-4-[(S)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona e (Z)-(S)-4-[(R)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

[Fórmula 36]



Síntese de (S)-1-[1-(6-cloropiridin-3-il)etilamino]propan-2-ol

44,9 mg do composto do título foram obtidos a partir de perclorato de lítio (340 mg), um éter (0,64 ml), 1-(6-cloropiridin-3-il)etilamina (100 mg: CAS #132219-51-3), e óxido de (S)-propileno (61 µl) da mesma maneira como no Exemplo 7.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,11 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), 2,21 (dd, J = 12,0, 9,2 Hz, 0,5H), 2,38 (dd, J = 12,0, 8,8 Hz, 0,5H), 2,49 (dd, J = 12,0, 2,4 Hz, 0,5H), 2,63 (dd, J = 12,0, 2,8 Hz, 0,5H), 3,68 - 3,87 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H), 7,67 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 0,5H), 7,68 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 0,5H), 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 0,5H), 8,31 (d, J = 2,0 Hz, 0,5H).

Síntese de (S)-4-[1-(6-cloropiridin-3-il)etil]-6-metilmorfolina-2,3-diona

37,4 mg do composto do título bruto foram obtidos a partir de (S)-1-[1-(6-cloropiridin-3-il)etilamino]propan-2-ol (44,8 mg) e oxalato de dietila (1,0 ml) da mesma maneira como no Exemplo 7.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,36 (d, J = 6,0 Hz, 1,5H), 1,41 (d, J = 6,0 Hz, 1,5H), 1,62 (d, J = 7,2 Hz, 1,5H), 1,65 (d, J = 7,2 Hz, 1,5H), 3,03 - 3,11 (m, 1H), 3,34 (dd, J = 14,0, 3,2 Hz, 0,5H), 3,47 (dd, J = 13,6, 10,4 Hz, 0,5H), 4,52 - 4,55 (m, 0,5H),

4,71 - 4,76 (m, 0,5H), 5,94 - 5,99 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 0,5H), 7,68 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 0,5H), 8,37 (d, J = 2,4 Hz, 0,5H), 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 0,5H).

Síntese de (S)-4-[1-(6-cloropiridin-3-il)etil]-2-hidróxi-6-metilmorfolin-3-ona

5 3,9 mg do composto do título foram obtidos a partir de (S)-4-[1-(6-cloropiridin-3-il)etil]-6-metilmorfolina-2,3-diona (37,4 mg) e uma solução 1 M de tri-sec-butilboroidreto de lítio em THF (153 µl) da mesma maneira como no Exemplo 7.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

10 1,22 (d, J = 7,2 Hz, 1,5H), 1,23 (d, J = 7,2 Hz, 1,5H), 1,57 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 2,68 (dd, J = 12,0, 10,8 Hz, 0,5H), 2,75 (dd, J = 12,0, 2,8 Hz, 0,5H), 3,02 (dd, J = 12,0, 2,8 Hz, 0,5H), 3,18 (dd, J = 12,0, 10,8 Hz, 0,5H), 4,26 - 4,30 (m, 0,5H), 4,43 - 4,47 (m, 0,5H), 5,34 (s, 0,5H), 5,36 (s, 0,5H), 5,96 (q, J = 7,2 Hz, 0,5H), 5,99 (q, J = 7,2 Hz, 0,5H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,59 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 0,5H), 7,63 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 0,5H), 8,34 (d, J = 2,4 Hz, 0,5H), 8,35 (d, J = 2,4 Hz, 0,5H).

Síntese de (Z)-(S)-4-[(S)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona e (Z)-(S)-4-[(R)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

20 O composto do título foi obtido como uma mistura diastereomérica a partir de (S)-4-[1-(6-cloropiridin-3-il)etil]-2-hidróxi-6-metilmorfolin-3-ona (3,9 mg), brometo de trifenilfosfônio (5,81 mg), e 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (3,43 mg) da mesma maneira como nos Exemplos 16 e 17. A mistura diastereomérica foi separada por CHIRALPAK[®] AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: etanol 100 %) para obter o composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 19 minutos (1,25 mg; > 80 % de) e o composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de

25 minutos (0,85 mg; > 84 % de).

Os valores patenteados do composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 19 minutos (Exemplo 19) são como segue.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,62 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,96 (dd, J = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,31 - 4,40 (m, 1H), 6,13 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,8 Hz, 1H).

ESI - MS; m/z 453 [M⁺ + H].

Os valores patenteados do composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 25 minutos (Exemplo 18) são como segue.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

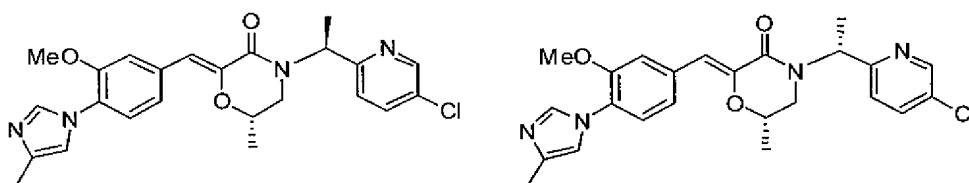
1,42 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,61 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,99 (dd, J = 12,8, 2,4 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 12,8, 10,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,10 - 4,20 (m, 1H), 6,15 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

ESI - MS; m/z 453 [M⁺ + H].

Exemplos 20 e 21

Síntese de (Z)-(S)-4-[(S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona e (Z)-(S)-4-[(R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

[Fórmula 37]



Síntese de 1-(5-cloropiridin-2-il)etanol

Iodeto de cobre (148 mg), 1-etoxiviniltri-n-butilestano (2,97 ml), e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) (183 mg) foram adicionados a uma solução de 2-bromo-5-cloropiridina (1 g) em acetonitrila (30 ml), e a
 5 solução de reação foi agitada em uma atmosfera de nitrogênio a 100° C por três horas. A solução de reação foi retornada até a temperatura ambiente. 10 ml de ácido clorídrico 5 N foram adicionados, e a solução de reação foi aquecida sob o refluxo por 30 minutos. A solução de reação foi retornada até a temperatura ambiente e neutralizada com uma solução 5 N de hidróxido de
 10 sódio. Éter dietílico foi adicionado à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro, e depois o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (30 ml) e metanol (10 ml). Boroidreto de sódio (492 mg) foi adicionado, e a solução de reação foi agitada na temperatura
 15 ambiente por uma hora. Água e éter dietílico foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (solvente de eluição: hexano-éter dietílico) para obter 503 mg
 20 do composto do título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,50 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 4,90 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 0,8, 0,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 2,8, 0,8 Hz, 1H).

Síntese de 2-(1-azidoetil)-5-cloropiridina

25 Azida de difenilfosforila (1,0 ml) foi adicionado a uma solução de 1-(5-cloropiridin-2-il)etanol (503 mg) em tolueno (8 ml) em uma

atmosfera de nitrogênio. A solução de reação foi esfriada em gelo, e 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,69 ml) foi adicionado às gotas à solução. A solução de reação foi agitada por três horas. Depois, a solução foi retornada até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. Água e éter dietílico foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio, e depois o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (solvente de eluição: hexano-éter dietílico) para obter 337 mg do composto do título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,60 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 4,66 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,8 Hz, 1H).

Síntese de 1-(5-cloropiridin-2-il)etilamina

Água (3 ml) e trifenilfosfina (702 mg) foram adicionados a uma solução de 2-(1-azidoetil)-5-cloropiridina (333 mg) em tetraidrofurano (10 ml), e a solução de reação foi agitada a 60° C por duas horas. A solução de reação foi retornada até a temperatura ambiente. Diclorometano e ácido clorídrico 5 N foram adicionados à solução de reação, e a camada aquosa foi separada. A camada aquosa foi feita básica (pH 14) com uma solução 5 N de hidróxido de sódio. Depois, diclorometano foi adicionado à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter 260 mg do composto do título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,42 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 4,18 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

Síntese de (Z)-(S)-4-[(S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona e (Z)-(S)-4-[(R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-

il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

115 mg do composto do título foram obtidos como uma mistura diastereomérica a partir de 1-(5-cloropiridin-2-il)etilamina (200 mg) como um material de partida da mesma maneira como nos Exemplos 18 e 19.

- 5 Uma parte da mistura diastereomérica foi separada por CHIRALPAK® IA fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: etanol 100 %) para obter o composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 17 minutos (12,3 mg; > 99 % de) e o composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 20 minutos (21,4 mg; 94 %
10 de).

Os valores patenteados do composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 17 minutos (Exemplo 20) são como segue.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

- 15 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,61 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H),
3,19 (dd, J = 13,2, 9,6 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H),
4,33 - 4,42 (m, 1H), 6,04 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,20
(d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H),
7,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,52 (d, J
20 = 2,4 Hz, 1H).

ESI - MS; m/z 453 [M⁺ + H].

Os valores patenteados do composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 20 minutos (Exemplo 21) são como segue.

- 25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,60 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,55 (s, 3H),
3,48 (dd, J = 12,8, 10,0 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 12,8, 2,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H),
4,20 - 4,27 (m, 1H), 5,97 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,22
(d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H),

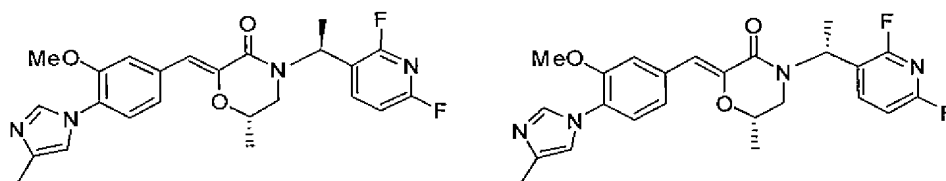
7,60 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

ESI - MS; m/z 453 [$M^+ + H$].

Exemplos 22 e 23

- 5 Síntese de (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona e (Z)-(S)-4-[(R)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

[Fórmula 38]



- 10 Uma solução de n-butil lítio em THF (2,62 M, 29,1 ml) foi adicionada às gotas a uma solução de diisopropilamina (11,7 ml) em tetraidrofurano (310 ml) sob esfriamento com gelo em uma atmosfera de nitrogênio. A solução de reação foi agitada sob esfriamento com gelo por uma hora e depois esfriada a -78°C . Uma solução de 2,6-difluoropiridina (8 g) em
- 15 tetraidrofurano (10 ml) foi adicionada às gotas à solução de reação. A solução de reação foi agitada a -78°C por três horas. Depois, uma quantidade em excesso de gelo seco moído foi adicionado em uma corrente de nitrogênio, e a solução de reação foi agitada a -78°C por 20 minutos e na temperatura ambiente por três horas. Água e éter dietílico foram adicionados à solução de
- 20 reação, e a camada aquosa foi separada. A camada aquosa foi ajustada ao pH 1 pelo ácido clorídrico concentrado. Acetato de etila foi adicionado à camada aquosa, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter 10,4 g do composto do título.

- 25 ^1H -RMN(CD_3OD) δ (ppm):

7,08 (dd, $J = 8,4, 2,8$ Hz, 1H), 8,58 (dd, $J = 17,2, 8,4$ Hz, 1H).

Síntese de 2,6-difluoro-N-metóxi-N-metilnicotinamida

Cloridreto de N,O-dimetilidroxilamina (14,7 g), WSC (28,9 g), e HOBt (20,4 g) foram adicionados a uma solução de ácido 2,6-difluoronicotínico (6 g) e diisopropiletilamina (10 ml) em DMF (100 ml), e a
5 solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por dois dias. Água e acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (carreador:
10 Chromatorex NH; solvente de eluição: acetato de etila) para obter 7,01 g do composto do título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

3,37 (s, 3H), 3,58 (brs, 3H), 6,90 (dd, $J = 8,0, 2,8$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 16,0, 8,0$ Hz, 1H).

15 1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etanona

Uma solução de brometo de metilmagnésio em THF (0,96 M, 88,1 ml) foi adicionada a uma solução de 2,6-difluoro-N-metóxi-N-metilnicotinamida (7,01 g) em tetraidrofurano (180 ml) sob esfriamento com gelo, e a solução de reação foi agitada sob esfriamento com gelo por duas
20 horas. Uma solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila foram adicionadas à solução de reação sob esfriamento com gelo, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de
25 sílica (solvente de eluição: hexano-acetato de etila) para obter 4,74 g do composto do título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

2,05 (s, 3H), 6,93 - 6,97 (m, 1H), 8,46 - 8,52 (m, 1H).

1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etanona oxima

Sulfato de hidroxilamina (13,1 g) e acetato de sódio (10,9 g) foram adicionados a uma solução de 1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etanona (4,18 g) em THF aquoso (50 %, 200 ml), e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. Água e acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (carreador: Chromatorex NH; solvente de eluição: acetato de etila) para obter 2,44 g do composto do título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

2,05 (s, 3H), 6,93 - 6,97 (m, 1H), 8,46 - 8,52 (m, 1H).

1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etilamina

Zinco (9,29 g) foi adicionado em três porções a uma solução de 1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etanona oxima (2,44 g) em ácido trifluoroacético (100 ml), e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por duas horas. A solução de reação foi feita básica (pH 14) com hidróxido de sódio 5 N e filtrada através de celite, e o celite foi lavado com clorofórmio. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter 1,61 g do composto do título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,42 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,39 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,0, 2,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 17,2, 8,0 Hz, 1H).

Síntese de (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona e (Z)-(S)-4-[(R)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

O composto do título (170 mg) foi obtido como uma mistura diastereomérica a partir de 1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etilamina (330 mg)

como um material de partida da mesma maneira como nos Exemplos 18 e 19. A mistura diastereomérica resultante (10 mg) foi separada por CHIRALPAK® IA fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: hexano: etanol = 7:3) para obter o composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 33 minutos (4,7 mg) e o composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 39 minutos (3,8 mg).

O valor patenteado do composto do título mistura diastereomérica é como segue.

ESI - MS; m/z 455 [$M^+ + H$].

Os valores patenteados do composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 33 minutos (Exemplo 22) são como segue.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,44 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,23 (dd, $J = 12,8, 10,0$ Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 12,8, 2,8$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,37 (m, 1H), 5,74 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,0, 2,8$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 1,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,00 (m, 1H).

Os valores patenteados do composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 39 minutos (Exemplo 23) são como segue.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

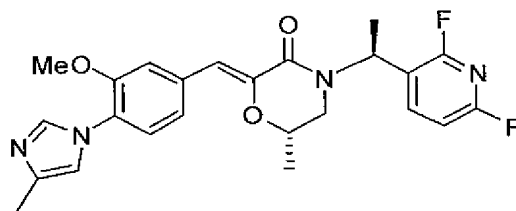
1,46 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,32 (dd, $J = 12,8, 2,8$ Hz, 1H), 3,50 (dd, $J = 12,8, 9,6$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,29 (m, 1H), 5,80 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,0, 2,8$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 1,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,99 (m, 1H).

Uma outra síntese no Exemplo 22

Síntese de (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-

metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

[Fórmula 39]



Síntese de 1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etanol

Diisopropilamina (134 ml) foi adicionada às gotas a uma
 5 solução mista composta de uma solução de n-butil lítio em hexano (2,62 M,
 368 ml) e tetraidrofurano (800 ml) em uma atmosfera de nitrogênio a -60° C
 ou menos. A solução de reação foi agitada por 30 minutos, e depois uma
 solução de 2,6-difluoropiridina (100 g) em tetraidrofurano (100 ml) foi
 adicionada às gotas à solução de reação a -60° C ou menos. A solução de
 10 reação foi agitada por uma hora, e depois acetaldeído (97,6 ml) foi adicionado
 às gotas à solução de reação. Depois, ácido clorídrico 2 N aquoso (1,000 ml)
 foi adicionado às gotas à solução de reação. Depois disso, acetato de etila
 (1,000 ml) e tolueno (1,000 ml) foram adicionados à solução de reação, e a
 camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi concentrada sob
 15 pressão reduzida para obter 129 g do composto do título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,51 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 2,00 (s, 1H), 5,13 - 5,16 (m, 1H), 6,84
 (dd, J = 8,0,2,1Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 16,0, 8,0 Hz, 1H).

Síntese de (S)-1-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etilamino]propan-2-ol (+)-di-
 20 p-toluoil-D-tartarato

Uma solução de 1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etanol (216 g) em
 tolueno (300 ml) foi adicionada a uma solução de brometo de tionila (337 g)
 em tolueno (1,500 ml) sob esfriamento com gelo, e a solução de reação foi
 agitada na temperatura ambiente por três horas. Água gelada e tolueno foram
 25 adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada

orgânica foi lavada com água (1,000 ml) três vezes. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro e depois filtrada através de uma almofada de gel de sílica. (S)-1-amino-2-propanol (157 g), carbonato de cézio (1,28 kg), e DMF (2,500 ml) foram adicionados ao filtrado, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A solução de reação foi filtrada, e depois o líquido precursor foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com etanol (1.000 ml). Depois, uma solução de ácido (+)-di-p-toluoil-D-tartárico (152 g) em etanol (500 ml) foi adicionada, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por uma hora. Os cristais precipitados foram coletados pela filtração e lavados com etanol. Os cristais foram secados a 80° C por duas horas e colocados em suspensão em um solvente misto de etanol (2.000 ml)-heptano (1.000 ml). Depois, a solução de reação foi aquecida e agitada a 80° C. Uma hora mais tarde, a solução de reação foi retornada até a temperatura ambiente, e os cristais foram coletados pela filtração. Os cristais foram lavados com etanol e secados a 80° C durante a noite para obter 155 g do composto do título.

¹H-RMN(DMSO-d₆) δ (ppm):

1,02 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,36 (s, 6H), 2,37 - 2,51 (m, 4H), 3,67 - 3,71 (m, 2H), 4,14 - 4,16 (m, 2H), 5,65 (s, 2H), 7,21 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,4, Hz, 4H), 7,82 (d, J = 8,4, Hz, 4H), 8,27 (dd, J = 17,6, 8,0 Hz, 2H).

Síntese de (S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-6-metilmorfolina-2,3-diona

(S)-1-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etilamino]propan-2-ol (+)-di-p-toluoil-D-tartarato (199 g) foi dissolvido hidróxido de sódio em 5 N aquoso (450 ml), água (1.000 ml), e 50 % de tolueno-THF (2.000 ml), e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi lavada com 50 % de tolueno-THF (800 ml) três vezes. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida. Depois, oxalato de dietila (200 ml) foi

adicionado ao resíduo, e a solução de reação foi aquecida e agitada a 140 a 150° C. Três horas mais tarde, a solução de reação foi diluída com tolueno (500 ml) e depois esfriada em gelo durante a agitação. Os cristais precipitados foram coletados pela filtração, lavados com tolueno e éter dietílico, e depois secados ao ar para obter 103 g do composto do título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,43 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,70 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,36 (dd, J = 13,2, 8,8 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 13,2, 2,1 Hz, 1H), 4,72 - 4,78 (m, 1H), 5,59 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,0, 2,8 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 16,8, 8,0 Hz, 1H).

Síntese de (S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-2-hidróxi-6-metilmorfolin-3-ona

Uma solução 1 M de tri-sec-butilboroidreto de lítio em THF (20 ml) foi adicionada às gotas a uma solução de (S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-6-metilmorfolina-2,3-diona (4,5 g) em THF a -50° C ou menos, e a solução de reação foi agitada por duas horas. Uma solução 5 N de hidróxido de sódio (1,66 ml) e peróxido de hidrogênio aquoso a 30 % (6,78 ml) foram adicionados às gotas à solução de reação a -10° C ou menos, e a solução de reação foi agitada por uma hora. Bissulfato de sódio (520 mg) foi adicionado à solução de reação, que foi depois agitada por 30 minutos. Salmoura e 50 % de tolueno-THF foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi lavada com 50 % de tolueno-THF. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna usando um gel de sílica (heptano: acetato de etila = 1:1 a 0:100) para obter 4,52 g do composto do título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,25 (d, J = 6,8 Hz, 2,58H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 0,42H), 1,60 (d, J = 6,8 Hz, 2,58H), 1,62 (d, J = 6,8 Hz, 0,42H), 2,90 (dd, J = 12,8, 8,8 Hz,

0,86H), 3,09 (dd, J = 12,8, 8,8 Hz, 0,14H), 3,11 (dd, J = 12,8, 2,1Hz, 0,86H), 3,31 (dd, J = 12,8, 2,1Hz, 0,14H), 4,39 - 4,49 (m, 1H), 5,14 (s, 0,14H), 5,30 (s, 0,86H), 5,50 (q, J = 6,8 Hz, 0,14H), 5,71 (q, J = 6,8 Hz, 0,86H), 6,87 (dd, J = 8,0, 2,8 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 16,8, 8,0 Hz, 1H).

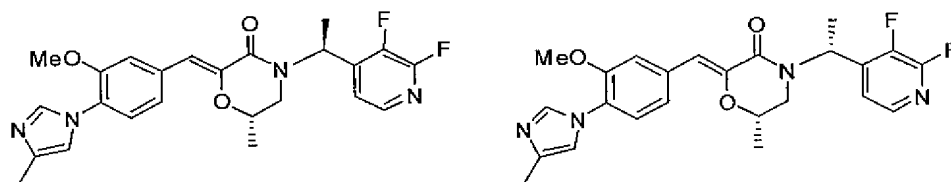
5 Síntese de (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

Brometo de trifenilfosfônio (6,52 g) foi adicionado a uma solução de (S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-2-hidróxi-6-metil-morfolin-3-ona (4,3 g) em acetonitrila, e a solução de reação foi aquecida sob o refluxo por uma hora. Trietilamina (5,28 ml) e 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (3,42 g) foram adicionados à solução de reação, que foi depois aquecida sob o refluxo por 1,5 horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi diluído com ácido clorídrico 2 N aquoso e acetato de etila. Depois, a camada aquosa foi separada. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico 2 N aquoso. Depois, as camadas orgânicas totais foram combinadas e feitas alcalinas com uma solução concentrada de hidróxido de sódio. A camada orgânica foi separada pela extração a partir da solução alcalina com acetato de etila, e depois lavada com bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna usando NH gel de sílica (heptano: acetato de etila = 1:1 a 0:100) para obter 4,06 g do composto do título. Os valores patenteados corresponderam àqueles no Exemplo 22.

Exemplos 24 e 25

25 Síntese de (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2,3-difluoropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona e (Z)-(S)-4-[(R)-1-(2,3-difluoropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

[Fórmula 40]



1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etilamina

1,13 g do composto do título foi obtido a partir de ácido 2,3-difluoroisonicotínico (2,49 g) que é um composto conhecido (ver Journal of Organic Chemistry, 2005, vol. 70, p. 3039-3045) da mesma maneira como nos Exemplos 22 e 23.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 4,50 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 4,8, 4,8$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H).

Síntese de (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2,3-difluoropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona e (Z)-(S)-4-[(R)-1-(2,3-difluoropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

O composto do título (500 mg) foi obtido como uma mistura diastereomérica a partir de 1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etilamina (500 mg) como um material de partida da mesma maneira como nos Exemplos 18 e 19. A mistura diastereomérica resultante (10 mg) foi separada por CHIRALPAK[®] IA fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm $\times$ 25 cm; fase móvel: hexano: etanol = 7:3) para obter o composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 39 minutos (2,6 mg) e o composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 43 minutos (3,0 mg).

O valor patentado da mistura diastereomérica do composto do título é como segue.

ESI - MS; m/z 455 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

Os valores patentados do composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 39 minutos (Exemplo 24) são como segue.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,46 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,31 (s, 3H),
3,24 (dd, $J = 13,2, 9,6$ Hz, 1H), 3,43 (dd, $J = 13,2, 2,8$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H),
4,39 (m, 1H), 5,93 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,94 (dd, $J = 0,8, 0,8$ Hz,
5 1H), 7,19 - 7,27 (m, 2H), 7,32 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 1,6$ Hz,
1H), 7,79 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 5,2, 0,8$ Hz, 1H).

Os valores patenteados do composto do título opticamente
ativo com um tempo de retenção de 43 minutos (Exemplo 25) são como
segue.

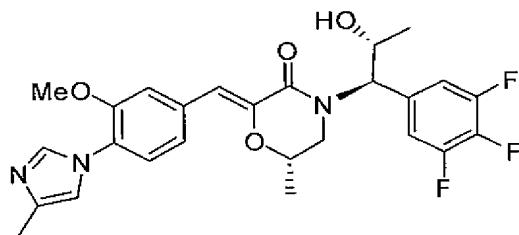
10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,49 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,32 (s, 3H),
3,29 (dd, $J = 12,8, 2,8$ Hz, 1H), 3,54 (dd, $J = 12,8, 9,6$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H),
4,34 (m, 1H), 5,97 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,18 - 7,23
15 (m, 2H), 7,33 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J =$
1,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 5,2, 0,8$ Hz, 1H).

Exemplo 26

Síntese de (Z)-(S)-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-2-[1-
[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metil-morfolin-3-
ona

20 [Fórmula 41]



Síntese de 1,2,3-trifluoro-5-[(E)-propenil]benzeno

Tetracistrifenilfosfina paládio (0) (4,66 g) e fluoreto de cério
(21,4 g) foram adicionados a uma solução de 1-bromo-3,4,5-trifluorobenzeno
(8,5 g) e ácido trans-1-propen-1-ilborônico (4,1 g) em dioxano (95 ml) e água

(5 ml) em uma atmosfera de nitrogênio, e a solução de reação foi agitada a 80° C por cinco horas. A solução de reação foi retornada até a temperatura ambiente. Depois, hexano e água foram adicionados à solução de reação, e a matéria insolúvel foi removida pela filtração. A camada orgânica foi separada e depois lavada com água, e a matéria insolúvel foi novamente removida pela filtração. A camada orgânica foi separada e depois sequencialmente lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro, e depois o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto resultante foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (hexano) para obter 5,83 g do composto do título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,88 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 6,18 (qd, J = 6,0, 16,0 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,85 - 6,96 (m, 2H).

Síntese de (1S,2S)-1-(3,4,5-trifluorofenil)propano-1,2-diol

1,2,3-Trifluoro-5-[(E)-propenil]-benzeno (5,83 g) foi adicionado a uma solução mista esfriada em gelo de AD-Mix-α (47,5 g) e metanossulfonamida (3,22 g) em terc-butanol (170 ml) e água (170 ml), e a solução de reação foi agitada a 5° C durante a noite. Depois, sulfato de sódio (51 g) foi adicionado à solução de reação, que foi depois agitada por uma hora. A solução de reação foi submetida a extração com cloreto de metileno três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução 2 N de hidróxido de sódio, e depois a camada de hidróxido de sódio foi submetida a extração com cloreto de metileno novamente. As camadas orgânicas foram combinadas e secadas em sulfato de magnésio anidro, e depois o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto resultante foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (hexano:acetato de etila = 9:1 a 1:1) para obter 5,54 g do composto do título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,20 (brs, 1H), 2,79 (brs, 1H), 3,78

(qd, $J = 6,4$, $6,4$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,96 - 7,05 (m, 2H).

Síntese de (1R,2S)-1-azido-1-(3,4,5-trifluorofenil)propan-2-ol

Uma pelota de hidróxido de sódio (110 mg) foi adicionada a uma solução de (1S,2S)-1-(3,4,5-trifluorofenil)propano-1,2-diol (5,54 g) em 5 carbonato de dimetila (15 ml) em uma atmosfera de nitrogênio, e a solução de reação foi agitada a 70° C por 45 minutos. Depois, a temperatura externa foi elevada a 10° C, e carbamato de dimetila foi removido pela pulverização de nitrogênio. Além disso, carbamato de dimetila (5 ml) foi adicionado ao 10 resíduo, e carbamato de dimetila foi removido pela pulverização de nitrogênio. THF foi adicionado ao resíduo, e a matéria insolúvel foi removida pela filtração através de celite. Depois, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter 6,13 g de um composto de carbonato.

Água (0,5 ml) e azida de sódio (1,92 g) foram adicionados a uma solução de composto de carbonato em DMF (20 ml) em uma atmosfera 15 de nitrogênio, e a solução de reação foi agitada a 110° C durante a noite. Éter dietílico foi adicionado à solução de reação retornado até a temperatura ambiente, e a solução de reação foi sequencialmente lavada com água (três vezes) e salmoura. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro, e depois o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo 20 resultante foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (hexano:acetato de etila = 19:1 a 9:1) para obter 5,16 g do composto do título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,14 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,79 (brs, 1H), 3,97 (qd, $J = 6,4$, 4,8 Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,96 - 7,05 (m, 2H).

25 Síntese de [(1R,2S)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]carbamato de terc-butila

Trifenilfosfina (5,85 g) foi adicionada a uma solução de (1R,2S)-1-azido-1-(3,4,5-trifluorofenil)propan-2-ol (5,16 g) em THF (75 ml) em uma atmosfera de nitrogênio, e a solução de reação foi agitada na

temperatura ambiente por 10 minutos. Depois disso, água (5 ml) foi adicionada à solução de reação, que foi depois agitada a 60° C por 3,5 horas. A solução de reação foi retornada até a temperatura ambiente, e dicarbonato de di-terc-butila (5,35 g) foi adicionado à solução de reação, que foi depois agitada na temperatura ambiente por 45 minutos. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e depois o resíduo resultante foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (tolueno:acetato de etila = 9:1) para obter 5,88 g do composto do título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,07 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 4,10 (brs, 1H), 4,47 (brs, 1H), 5,44 (brs, 1H), 6,92 - 7,01 (m, 2H).

Síntese de 4-nitrobenzoato de (1R,2R)-2-terc-butoxicarbonilamino-1-metil-2-(3,4,5-trifluorofenil)etila

Azodicarboxilato de diisopropila (6 ml) foi adicionado às gotas a uma solução de [(1R,2S)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)-propil]carbamato de terc-butila (5,88 g), ácido 4-nitrobenzóico (4,84 g), e trifenilfosfina (7,59 g) em THF (100 ml) sob esfriamento com gelo em uma atmosfera de nitrogênio, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por duas horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (tolueno:acetato de etila = 97:3). Depois, o pó resultante foi triturado com tolueno-hexano para obter 6,69 g do composto do título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,37 (s, 9H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 4,85 (brs, 1H), 5,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,41 (qd, J = 6,4, 6,0 Hz, 1H), 6,92 - 7,01 (m, 2H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

Síntese de [(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]carbamato de terc-butila

Pó de carbonato de potássio (6,43 g) foi adicionado a uma

solução mista de 4-nitrobenzoato de (1R,2R)-2-terc-butoxicarbonil-amino-1-metil-2-(3,4,5-trifluorofenil)etila (7,03 g) em metanol (90 ml)-THF (10 ml), e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por uma hora. Acetato de etila foi adicionado à solução de reação, que foi depois sequencialmente lavada com água e salmoura (duas vezes). A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Éter dietílico foi adicionado ao resíduo resultante, e a matéria insolúvel foi removida pela filtração. O filtrado foi concentrado, e o resíduo resultante foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (tolueno:acetato de etila = 6:1) para obter 4,49 g do composto do título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,28 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 4,01 (brs, 1H), 4,48 (brs, 1H), 5,35 (brs, 1H), 6,90 - 7,00 (m, 2H).

Síntese de [(1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]carbamato de terc-butila

Terc-Butilclorodifenilsilano (2,0 ml) foi adicionado em quatro porções a uma solução de [(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]carbamato de terc-butila (610 mg) e imidazol (817 mg) em DMF (3 ml) em uma atmosfera de nitrogênio, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por três horas. Acetato de etila foi adicionado à solução de reação, que foi depois sequencialmente lavada com água, ácido clorídrico 1 N, água, uma solução saturada de bicarbonato de sódio, e salmoura. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro, e depois o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (hexano:éter dietílico = 49:1 a 19:1) para obter 684 mg do composto do título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

0,95 (s, 9H) 1,13 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 4,02 (brs, 1H), 4,46 (brs, 1H), 5,34 (brs, 1H), 6,69 - 6,80 (m, 2H), 7,28 - 7,46 (m, 8H),

7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Síntese de (1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)-propilamina

5 de [(1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)-propil] carbamato de terc-butila (370 mg) em cloreto de metileno (2 ml), e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por 11 horas. Uma solução saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada à solução de reação, seguida pela extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma
10 solução saturada de bicarbonato de sódio e salmoura, e depois o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter 275 mg do composto do título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H), 3,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H),
3,91 (dq, J = 4,8, 6,0 Hz, 1H), 6,88 - 6,97 (m, 2H), 7,32 - 7,46 (m, 6H), 7,57
15 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

Síntese de (S)-1-[(1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propilamino]propan-2-ol

Uma solução de (S)-(-)-óxido de propileno (0,1 ml) e (1R,2R)-
2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propilamina (212 mg) em
20 éter dietílico (1 ml) foi adicionado a uma suspensão de percloroeto de lítio (750 mg) em éter dietílico (1 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de nitrogênio na temperatura ambiente durante a noite. Cloreto de metileno e água gelada foram adicionados à solução de reação. Depois de agitar a solução de reação, a camada orgânica foi separada. A camada aquosa
25 foi submetida a extração com cloreto de metileno novamente. As camadas orgânicas foram combinadas e secadas em sulfato de magnésio anidro, e depois o solvente foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (acetato de etila:heptano = 9:1 a 4:1) para obter 172 mg do composto do título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

0,83 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,06 (s, 9H), 1,08 (m, 3H), 2,20 - 2,50 (m, 3H), 3,47 (brs, 1H), 3,59 (brs, 1H), 3,86 (brs, 1H), 6,78 - 6,95 (m, 2H), 7,36 - 7,48 (m, 6H), 7,67 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H).

5 Síntese de (S)-4-[(1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-6-metilmorfolina-2,3-diona

Cloreto de oxalila (45 μl) foi adicionado às gotas a uma solução de (S)-1-[(1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propilamino]propan-2-ol (171 mg), TEA (0,17 ml), e 4-(N,N-dimetilamino)piridina (8 mg) em cloreto de metileno (2 ml) sob esfriamento com gelo em uma atmosfera de nitrogênio, e a solução de reação foi agitada na mesma temperatura por duas horas. Água gelada foi adicionada à solução de reação, seguida pela extração com acetato de etila. Depois, a camada orgânica foi seqüencialmente lavada com água, ácido clorídrico 1 N, água, 15 uma solução saturada de bicarbonato de sódio, e salmoura. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (heptano: acetato de etila = 9:1 a 3:1) para obter 96 mg do composto do título.

20 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,02 (s, 9H), 1,19 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,28 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 3,20 (dd, $J = 5,6, 13,2$ Hz, 1H), 3,68 (dd, $J = 2,4, 13,2$ Hz, 1H), 4,42 (dq, $J = 5,6, 6,0$ Hz, 1H), 4,62 (ddq, $J = 2,4, 5,6, 6,4$ Hz, 1H), 5,51 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,82 - 6,94 (m, 2H), 7,40 - 7,54 (m, 6H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).

25 Síntese de (S)-4-[(1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-2-hidróxi-6-metilmorfolin-3-ona

Uma solução de tri-sec-butilboroidreto de lítio (1,06 mol) em THF (0,25 ml) foi adicionado às gotas a uma solução de (S)-4-[(1R,2R)-2-

terc-butildifenilsilanilóxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-6-metilmorfolina-2,3-diona (95 mg) em THF (3 ml) em uma atmosfera de nitrogênio a -20° C, e a solução de reação foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. Uma
 5 solução 5 N de hidróxido de sódio (0,03 ml) e peróxido de hidrogênio aquoso a 30 % (0,07 ml) foram adicionados à solução de reação, que foi depois agitada sob esfriamento com gelo por uma hora. Depois disso, pó de bissulfato de sódio (20 mg) foi adicionado, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. Salmoura foi adicionada à solução de reação, seguida pela extração com acetato de etila. A camada orgânica foi
 10 lavada com salmoura e secada em sulfato de magnésio anidro, e depois o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (heptano: acetato de etila = 1:1) para obter 93 mg do composto do título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

15 1,01 (s, 9H), 1,11 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,88 e 2,99 (dd, J = 12,0, 12,0 Hz, 1H), 3,12 e 3,48 (dd, J = 2,4, 12,0 Hz, 1H), 3,16 e 3,91 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,35 - 4,55 (m, 2H), 5,11 e 5,30 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,40 e 5,49 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,79 - 6,94 (m, 2H), 7,38 - 7,54 (m, 6H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

20 Síntese de (Z)-(S)-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metil-morfolin-3-ona

Uma solução de (S)-4-[(1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-2-hidróxi-6-metilmorfolin-3-ona (92 mg) e
 25 bromidreto de trifenilfosfina (68 mg) em acetonitrila (4 ml) foi aquecida sob o refluxo em uma atmosfera de nitrogênio por uma hora. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi dissolvido em etanol (4 ml). A esta solução de reação, 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído obtido no Exemplo 1 (40 mg) e TEA (0,12 ml) foram

adicionados, e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de nitrogênio na temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em ácido trifluoroacético (1 ml), e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por duas horas. A solução de reação é vertida em uma solução saturada de bicarbonato de sódio, seguida pela extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e salmoura, e depois o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela cromatografia de coluna usando NH gel de sílica (heptano: acetato de etila = 1:1 a 0:1) para obter 61,9 mg do composto do título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

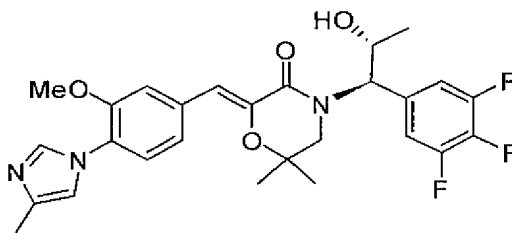
1,33 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,42 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,20 (dd, $J = 9,6, 12,8$ Hz, 1H), 3,61 (dd, $J = 2,4, 12,8$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,42 - 4,52 (m, 2H), 5,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,06 - 7,15 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H).

ESI - MS; m/z 502 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

Exemplo 27

Síntese de (Z)-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetil-morfolin-3-ona

[Fórmula 42]



3,15 mg do composto do título foram obtidos a partir de

(1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propilamina obtido no Exemplo 26 (280 mg) e óxido de isobutileno (63 µl) como materiais de partida da mesma maneira como no Exemplo 26.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

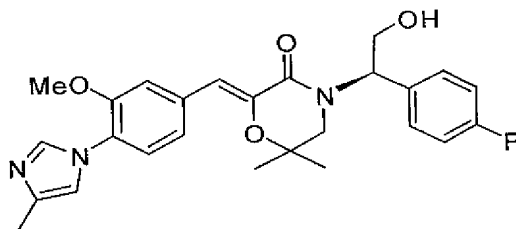
1,28 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,31 (s, 3H) 3,19 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,61 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,46 (dq, $J = 6,8, 6,0$ Hz, 1H), 5,40 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,09 - 7,17 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H).

ESI - MS; m/z 516 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

Exemplo 28

Síntese de (Z)-4-[(R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

[Fórmula 43]



3,48 mg do composto do título foram obtidos a partir de (R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(4-fluorofenil)etilamina (300 mg) e óxido de isobutileno (101 µL) como materiais de partida da mesma maneira como no Exemplo 26.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

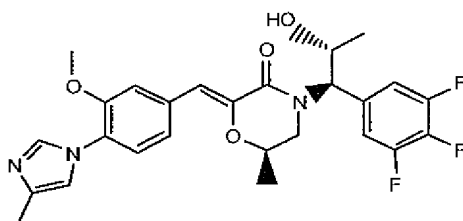
1,25 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,06 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,39 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,12 - 4,23 (m, 2H), 5,87 (dd, $J = 6,0, 2,4$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,04 - 7,09 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 8,4, 4,8$ Hz, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 3H), 7,52 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H).

ESI - MS; m/z 466 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

Exemplo 29

Síntese de (Z)-(6R)-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metil-morfolin-3-ona

[Fórmula 44]



144 mg do composto do título foram obtidos a partir de (1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propilamina obtido no Exemplo 26 (500 mg) e (R)-(+)-óxido de propileno (0,12 ml) como materiais de partida da mesma maneira como no Exemplo 26.

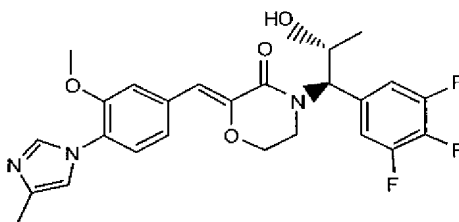
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,33 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,25 (dd, J = 12,8, 2,4 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 12,8, 10,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,19 (ddd, J = 10,0, 6,4, 2,4 Hz, 1H), 4,50 (td, J = 6,4, 6,0 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,05 - 7,16 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H).

Exemplo 30

Síntese de (Z)-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]morfolin-3-ona

[Fórmula 45]



Síntese de [(1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)-propilamino]acetato de etila

Carbonato de cézio (242 mg) e bromoacetato de etila (103 µl) são adicionados a uma solução de (1R,2R)-2-terc-butildifenil-silanilóxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propilamina obtido no Exemplo 26 (274 mg) em DMF (5 ml), e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por 11 horas.

5 Água gelada e acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi seqüencialmente lavada com salmoura semi-saturada e salmoura e secada em sulfato de magnésio anidro, e depois o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica

10 (hexano:éter dietílico = 19:1) para obter 190 mg do composto do título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

0,75 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,03 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,80 - 3,92 (m, 1H), 4,19 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,88 - 6,98 (m, 2H), 7,36 - 7,48

15 (m, 6H), 7,67 - 7,77 (m, 4H).

Síntese de 2-[(1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propilamino]etanol

Boroidreto de lítio (20 mg) foi adicionado a uma solução de [(1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propilamino] -

20 acetato de etila (158 mg) em THF (3 ml) em uma atmosfera de nitrogênio, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por um dia. Uma solução de sulfato de sódio saturado foi adicionada à solução de reação, e depois a matéria insolúvel precipitada foi removida pela filtração através de celite. Metanol foi adicionado ao filtrado, e depois o solvente foi evaporado

25 sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (heptano: acetato de etila = 4:1) para obter 103 mg do composto do título.

ESI - MS; M/Z 488 [MH⁺]

Síntese de 4-[(1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)-

propil]morfolina-2,3-diona

Uma solução de 2-[(1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propilamino]etanol (102 mg) em oxalato de dietila (2 ml) foi agitada a 170° C por uma hora e 30 minutos. Oxalato de dietila foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (heptano: acetato de etila = 9:1 a 6:1) para obter 48 mg do composto do título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

0,99 (s, 9H), 1,18 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 3,47 (ddd, J = 14,0, 5,6, 3,2 Hz, 1H), 3,83 (ddd, J = 14,0, 8,0, 3,6 Hz, 1H), 4,27 - 4,43 (m, 3H), 5,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,80 - 6,90 (m, 2H), 7,36 - 7,54 (m, 6H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

Síntese de (Z)-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]morfolin-3-ona

18 mg do composto do título foram obtidos a partir de 4-[(1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-morfolina-2,3-diona (47 mg) da mesma maneira como no Exemplo 26.

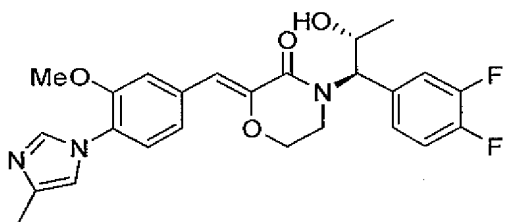
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,33 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,41 (ddd, J = 13,2, 6,4, 3,2 Hz, 1H), 3,81 (ddd, J = 13,2, 7,2, 3,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,17 (ddd, J = 11,2, 7,2, 3,2 Hz, 1H), 4,30 (ddd, J = 11,2, 6,4, 3,2 Hz, 1H), 4,51 (dt, J = 6,4, 6,0 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,08 - 7,17 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H).

Exemplo 31

Síntese de (Z)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxipropil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]morfolin-3-ona

[Fórmula 46]



Síntese de (1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(3,4-difluorofenil)-propilamina

5,37 g do composto do título foram obtidos a partir de 1-bromo-3,4-difluorobenzeno (19 g) da mesma maneira como no Exemplo 26.

Os valores patenteados do composto são como segue.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm):

0,86 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,03 (s, 9H), 3,82 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,89 (dq, $J = 6,4, 6,0$ Hz, 1H), 6,95 - 7,13 (m, 3H), 7,32 - 7,44 (m, 6H), 7,59 (dd, $J = 7,2, 2,8$ Hz, 2H), 7,65 (dd, $J = 7,2, 2,8$ Hz, 2H).

Síntese de (Z)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxipropil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]morfolin-3-ona

7,3 mg do composto do título foram obtidos a partir de (1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(3,4-difluorofenil)propilamina (825 mg) da mesma maneira como no Exemplo 26. Os valores patenteados do composto são como segue.

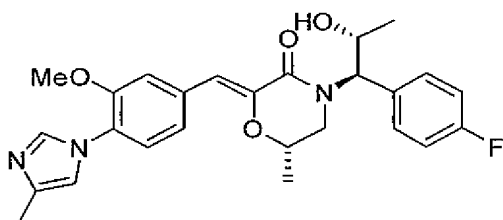
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm):

1,33 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,13 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,51 (dq, $J = 7,6, 6,4$ Hz, 1H), 5,44 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,14 - 7,20 (m, 3H), 7,27 - 7,39 (m, 3H), 7,70 (s, 1H).

Exemplo 32

Síntese de (Z)-(S)-4-[(1R,2R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

[Fórmula 47]



Síntese de (1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(4-fluorofenil)propil-amina

113 mg do composto do título foram obtidos a partir de 1-bromo-4-fluorobenzeno da mesma maneira como no Exemplo 26. Os valores patenteados do composto são como segue.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

0,83 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,03 (s, 9H), 3,85 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,92 (dq, J = 6,4, 6,0 Hz, 1H), 6,92 - 6,97 (m, 2H), 7,21 - 7,25 (m, 2H), 7,31 - 7,43 (m, 6H), 7,59 (dd, J = 7,2, 2,8 Hz, 2H), 7,66 (dd, J = 7,2, 2,8 Hz, 2H).

Síntese de (Z)-(S)-4-[(1R,2R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

O composto do título foi obtido a partir de (1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(4-fluorofenil)propilamina da mesma maneira como no Exemplo 26. Os valores patenteados do composto são como segue.

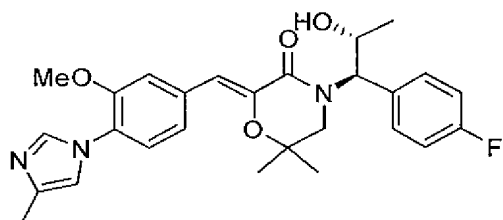
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,30 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,12 (dd, J = 12,8, 10,0 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 12,8, 2,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,39 - 4,50 (m, 2H), 5,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,04 - 7,08 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,70 (s, 1H).

Exemplo 33

Síntese de (Z)-4-[(1R,2R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetil-morfolin-3-ona

[Fórmula 48]



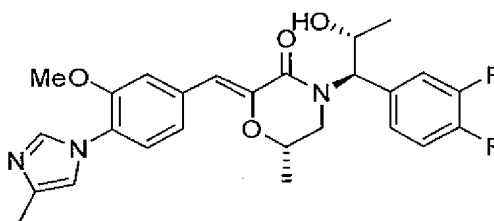
259 mg do composto do título foram obtidos a partir de (1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(4-fluorofenil)propilamina da mesma maneira como no Exemplo 27. Os valores patenteados do composto são como segue.

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1,20 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,43 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,15 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,52 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,45 (dq, $J = 8,8, 6,0$ Hz, 1H), 5,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,03 - 7,08 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,36 - 7,40 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H).

10 Exemplo 34

Síntese de (Z)-(S)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxipropil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metil-morfolin-3-ona

[Fórmula 49]



15 198 mg do composto do título foram obtidos a partir de (1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(3,4-difluorofenil)propilamina da mesma maneira como no Exemplo 26. Os valores patenteados do composto são como segue.

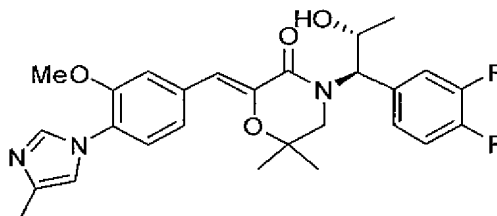
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

20 1,32 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,40 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,16 (dd, $J = 12,8, 10,0$ Hz, 1H), 3,56 (dd, $J = 12,8, 2,8$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,41 - 4,48 (m, 2H), 5,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,11 - 7,20 (m, 3H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,70 (s, 1H).

Exemplo 35

25 Síntese de (Z)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxipropil]-2-[1-[3-metóxi-4-(metilimidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

[Fórmula 50]



172 mg do composto do título foram obtidos a partir de (1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(3,4-difluorofenil)propilamina da mesma maneira como no Exemplo 27. Os valores patenteados do composto são como segue.

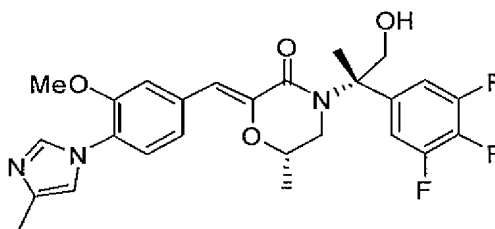
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,24 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,17 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,56 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,45 (dq, $J = 7,6, 6,4$ Hz, 1H), 5,42 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,14 - 7,20 (m, 3H), 7,27 - 7,32 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,70 (s, 1H).

Exemplo 36

Síntese de (Z)-(S)-4-[(S)-2-hidróxi-1-metil-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metil-morfolin-3-ona

[Fórmula 51]



2,2 mg do composto do título foram obtidos a partir de (S)-4-[(S)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-metil-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]-morfolina-2,3-diona da mesma maneira como no Exemplo 26, usando (R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-metil-1-(3,4,5-trifluorofenil)etilamina preparado de acordo com um documento (J. Org. Chem. 2001, 66, p. 8778, por exemplo) como um material de partida. Os valores patenteados do composto são como

segue.

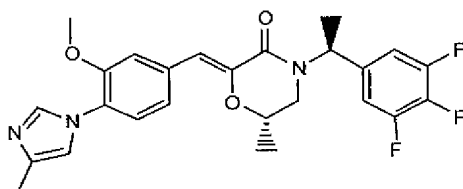
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,43 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,72 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,14 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,95 - 7,01 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).

Exemplo 37

Síntese de (Z)-(6S)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno]-6-metil-4-[(S)-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]morfolin-3-ona

10 [Fórmula 52]



Síntese de (R)-1-(3,4,5-trifluorofenil)etanol

A uma solução de (+)-DIP-cloreto (11,8 g) em THF (200 ml) esfriada a -30°C , 3,4,5-trifluoroacetofenona (5,0 g) [CAS 220141-73-1] foi adicionada às gotas em uma atmosfera de nitrogênio. A solução de reação foi agitada na mesma temperatura por cinco horas e na temperatura ambiente em uma hora, e depois THF foi evaporado sob pressão reduzida. 6,5 ml de dietanolamina foram adicionados às gotas a uma solução do resíduo resultante em éter dietílico (150 ml), e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A matéria insolúvel foi removida pela filtração, e depois o solvente foi evaporado. Hexano foi adicionado ao resíduo resultante, e a matéria insolúvel foi novamente removida pela filtração. O filtrado foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (heptano: acetato de etila = 19:1 a 4:1) para obter 3,69 g do composto do título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,46 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 4,85 (q, $J = 6,8$, 1H), 6,98 - 7,05 (m, 2H).

Síntese de 5-((S)-1-azidoetil)-1,2,3-trifluorobenzeno

A uma solução de (R)-1-(3,4,5-trifluorofenil)etanol (3,6 g) e azida difenilfosfórica (6,0 ml) em tolueno (70 ml), 1,8-diaza-biciclo[5,4,0]undec-7-eno (4,1 ml) foi adicionada às gotas sob esfriamento com gelo. A solução de reação foi agitada na mesma temperatura por uma hora e na temperatura ambiente durante a noite. Água foi adicionada à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. Depois, a camada aquosa foi submetida a extração com tolueno novamente. As camadas orgânicas foram combinadas e seqüencialmente lavadas com ácido clorídrico 1 N, água, uma solução saturada de bicarbonato de sódio, e salmoura. As camadas orgânicas foram secadas em sulfato de magnésio anidro, e depois o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (heptano: acetato de etila = 49:1) para obter 858 mg do composto do título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,50 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 4,56 (q, J = 6,8, 1H), 6,92 - 7,01 (m, 2H).

Síntese de (S)-1-(3,4,5-trifluorofenil)etilamina

Trifenilfosfina (1,23 g) foi adicionada a uma solução de 5-((S)-1-azidoetil)-1,2,3-trifluorobenzeno (858 mg) em THF (20 ml) em uma atmosfera de nitrogênio, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por cinco minutos. Depois disso, água (2,5 ml) foi adicionado à solução de reação, que foi depois agitada a 60° C por 2,5 horas. A solução de reação foi retornada até a temperatura ambiente, seguida pela extração com ácido clorídrico 2 N (duas vezes). A camada de extração do ácido clorídrico foi lavada com acetato de etila e depois feita básica com uma solução 5 N de hidróxido de sódio, seguida pela extração com cloreto de metileno (duas vezes). A camada de cloreto de metileno foi secada em sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter 348 mg do

composto do título. Além disso, a operação seguinte foi realizada de modo a coletar o composto do título remanescente na diluição com acetato de etila da solução de reação. Éter dietílico foi adicionado à diluição, seguido pela extração com água. A camada de extração aquosa foi lavada com éter dietílico e depois feita básica com uma solução 5 N de hidróxido de sódio, seguida pela extração com cloreto de metileno (duas vezes). A camada de cloreto de metileno foi secada em sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter 413 mg do composto do título.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

10 1,33 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 4,08 (q, $J = 6,4, 1\text{H}$), 6,95 - 7,04 (m, 2H).

Síntese de (Z)-(6S)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno]-6-metil-4-[(S)-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]morfolin-3-ona

15 882 mg do composto do título foram obtidos a partir de (S)-1-(3,4,5-trifluorofenil)etilamina (1,15 g) e (S)-(-)-óxido de propileno (0,46 ml) como materiais de partida da mesma maneira como no Exemplos 18 e 19.

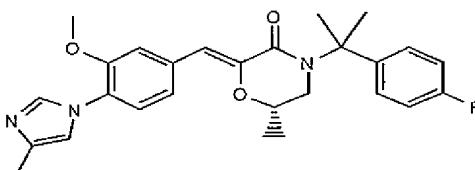
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,40 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,54 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,96 (dd, $J = 12,8, 5,6$ Hz, 1H), 3,20 (dd, $J = 12,8, 3,2$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 20 4,30 - 4,40 (m, 1H), 6,04 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,92 - 7,00 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H).

Exemplo 38

25 Síntese de (Z)-(6S)-4-[1-(4-fluorofenil)-1-metiletil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

[Fórmula 53]



97,8 mg do composto do título foram obtidos a partir de 1-(4-fluorofenil)-1-metiletilamina (500 mg) [CAS #17797-10-3] e (S)-(-)-óxido de propileno (0,23 ml) como materiais de partida da mesma maneira como no Exemplo 26.

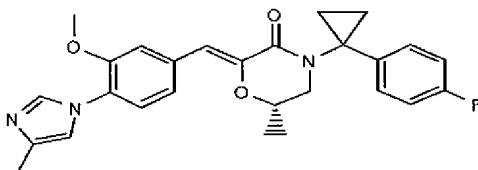
5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,50 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,49 (dd, $J = 13,2, 9,6$ Hz, 1H), 3,56 (dd, $J = 13,2, 2,8$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,38 (dtd, $J = 9,6, 6,0, 2,8$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,8, 8,8$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,24 - 7,33 (m, 3H), 7,45 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H).

Exemplo 39

Síntese de (Z)-(6S)-4-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

[Fórmula 54]



15 213 mg do composto do título foram obtidos a partir de 1-(4-fluorofenil)ciclopropilamina (726 mg) [CAS #474709-83-6] e (S)-(-)-óxido de propileno (0,4 ml) como materiais de partida da mesma maneira como no Exemplo 26.

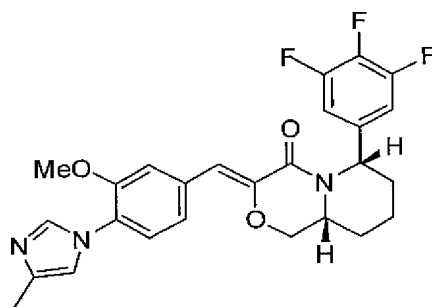
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

20 1,30 - 1,42 (m, 4H), 1,44 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,47 (dd, $J = 12,8, 3,2$ Hz, 1H), 3,53 (dd, $J = 12,8, 9,6$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,33 (dtd, $J = 9,6, 6,0, 3,2$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,8, 8,8$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,8, 5,2$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H).

Exemplo 40

Síntese de (Z)-(6S,9aR)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona

[Fórmula 55]



Síntese de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-6-oxo-6-(3,4,5-trifluorofenil)-hexanoato de metila

A uma solução de éster 2-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (R)-6-oxopiperidino-1,2-dicarboxílico (CAS No. 183890-36-0, 7,5 g) em THF (200 ml), brometo de 3,4,5-trifluorofenilmagnésio (solução 0,35 M em éter dietílico, 100 ml) foi adicionado às gotas a -40° C, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por seis horas. Uma solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila foi adicionada à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada em sulfato de magnésio e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (solvente de eluição: heptano -> heptano: acetato de etila = 1:1) para obter 4,0 g do composto do título. O valor patenteado do composto é como segue.

ESI - MS; m/z 412 [$M^+ + Na$].

Síntese de (2R,6S)-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperidina-2-carboxilato de metila

Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (20 ml) foi adicionada a uma solução de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-6-oxo-6-(3,4,5-trifluorofenil)hexanoato de metila (4,0 g) em acetato de etila (20 ml), e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por 14 horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Depois, acetato de etila e água saturada com bicarbonato de sódio foram adicionados ao resíduo,

e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada em sulfato de magnésio e depois concentrada sob pressão reduzida. Paládio a 10 % em carbono (100 mg) foi adicionado a uma solução do resíduo resultante em acetato de etila (50 ml), e a solução de reação foi agitada em uma corrente de hidrogênio na temperatura ambiente por seis horas. A solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 2,7 g do composto do título. O valor patenteado do composto é como segue.

ESI - MS; m/z 274 [$M^+ + H$].

10 Síntese de [(2R,6S)-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-2-il]metanol

LAH (75 mg) foi adicionado em três porções a uma solução de (2R,6S)-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperidina-2-carboxilato de metila (270 mg) em THF (5 ml) a -20°C em 15 minutos. A solução de reação foi agitada a -20°C por uma hora, e água (0,1 ml), uma solução 5 N de hidróxido de sódio (0,1 ml), e água (0,3 ml) foram seqüencialmente adicionadas à solução de reação. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 242 mg do composto do título. O valor patenteado do composto é como segue.

ESI - MS; m/z 246 [$M^+ + H$].

20 Síntese de (4R,6S)-6-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]-oxazino-3,4-diona

Uma mistura de [(2R,6S)-6-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-2-il]metanol (242 mg) com oxalato de dietila (1,3 ml) foi aquecida e agitada a 120°C por uma hora. A solução de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente, e o precipitado sólido foi coletado pela filtração. O sólido resultante foi lavado com um éter e secado ao ar para obter 228 mg do composto do título. Os valores patenteados do composto são como segue.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,36 - 1,48 (m, 1H), 1,58 - 1,67 (m, 1H), 1,70 - 1,87 (m, 2H),

2,10 - 2,24 (m, 2H), 4,09 - 4,18 (m, 1H), 4,37 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 11,6,3,6 Hz, 1H), 5,19 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 6,82 - 6,90 (m, 2H).

Síntese de (4R,6S)-3-hidróxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)hidroxiexaidro-pirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona

5 Uma solução 1 M de tri-sec-butilboroidreto de lítio em THF (0,79 ml) foi adicionada às gotas a uma solução de (4R,6S)-6-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazina-3,4-diona (228 mg) em THF (10 ml) a -15° C, e a solução de reação foi agitada a -15° C por três horas. Uma solução 5 N de hidróxido de sódio (0,25 ml) e peróxido de hidrogênio a 20 % aquoso (0,05 ml) foram seqüencialmente adicionados à solução de reação a -15° C. A solução de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente e agitada por uma hora. Acetato de etila e uma solução de sulfato de sódio foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada em 10 sulfato de magnésio, e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (solvente de eluição: heptano: acetato de etila = 1:1 -> acetato de etila) para obter 240 mg do composto do título. O valor patenteado do composto é como segue.

ESI - MS; m/z 302 [M⁺ + H].

120 Síntese de (Z)-(6S,9aR)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona

Uma solução de (4R,6S)-3-hidróxi-6-(3,4,5-trifluorofenil)-hidroxiexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona (240 mg) e brometo de 25 trifenilfosfônio (328 mg) em acetonitrila (10 ml) foi aquecida sob o refluxo por uma hora e depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. À solução de reação, 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-benzaldeído (172 mg) e trietilamina (0,33 ml) foram adicionados, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por 13 horas. Acetato de etila e água saturada com bicarbonato de sódio foram adicionados à solução de reação, e a camada

orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada em sulfato de magnésio, e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (carreador: Chromatorex NH; solvente de eluição: heptano: acetato de etila = 1:1 -> acetato de etila -> acetato de etila:metanol = 9:1) para obter 1.300 mg do composto do título. Os valores patenteados do composto são como segue.

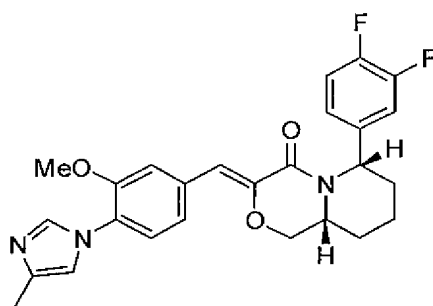
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,38 - 1,58 (m, 2H), 1,66 - 1,84 (m, 2H), 2,06 - 2,14 (m, 1H), 2,17 - 2,28 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,04 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,06 - 4,14 (m, 1H), 4,36 (brd, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,26 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,86 - 6,93 (m, 2H), 6,94 (brs, 1H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,73 (brs, 1H).

Exemplo 41

Síntese de (Z)-(6S,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona

[Fórmula 56]



Síntese de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-6-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-exanoato de metila

A uma solução de éster 2 metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (R)-6-oxopiperidina-1,2-dicarboxílico (CAS N° 183890-36-0, 5,8 g) em THF (200 ml), brometo de 3,4-difluorofenilmagnésio (solução 0,5 M em THF, 50 ml) foi adicionada às gotas a -40°C , e a solução de reação foi agitada a -40°C por 7 horas. Uma solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e a mistura foi

aquecida até a temperatura ambiente. Depois disso, a camada orgânica foi separada, e camada orgânica resultante foi secada em sulfato de magnésio e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (solvente de eluição: heptano -> 5 heptano: acetato de etila = 1:1) para obter 3,8 g do composto do título. O valor patenteado do composto é como segue.

ESI - MS; m/z 394 $[M^+ + Na]$.

Síntese de (2R,6S)-6-(3,4-difluorofenil)piperidina-2-carboxilato de metila

Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (20 10 ml) foi adicionada a uma solução de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-6-(3,4-difluorofenil)-6-oxoexanoato de metila (3,8 g) em acetato de etila (20 ml), e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por 5,5 horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Depois, acetato de etila e água saturada com bicarbonato de sódio foram adicionados ao resíduo, 15 e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada em sulfato de magnésio e depois concentrada sob pressão reduzida. Paládio a 10 % em carbono (50 mg) foi adicionado a uma solução do resíduo resultante em metanol (20 ml), e a solução de reação foi agitada em uma corrente de hidrogênio na temperatura ambiente por duas horas. A solução de reação foi 20 filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 2,1 g do composto do título. O valor patenteado do composto é como segue.

ESI - MS; m/z 256 $[M^+ + H]$.

Síntese de [(2R,6S)-6-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-il]metanol

25 LAH (90 mg) foi adicionado em três porções a uma solução de (2R,6S)-6-(3,4-difluorofenil)piperidina-2-carboxilato de metila (300 mg) em THF (5 ml) a -15° C em 15 minutos. A solução de reação foi agitada a -15° C por uma hora, e água (0,1 ml), uma solução 5 N de hidróxido de sódio (0,1 ml), e água (0,3 ml) foram seqüencialmente adicionadas à solução de reação.

A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 267 mg do composto do título. O valor patenteado do composto é como segue.

ESI - MS; m/z 228 [$M^+ + H$].

5 Síntese de (4R,6S)-6-(3,4-difluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]-oxazino-3,4-diona

Uma mistura de [(2R,6S)-6-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-il]metanol (267 mg) com oxalato de dietila (1,6 ml) foi aquecida e agitada a 120° C por uma hora. A solução de reação foi deixada esfriar até a
10 temperatura ambiente, e o precipitado sólido foi coletado pela filtração. O sólido resultante foi lavado com um éter e secado ao ar para obter 192 mg do composto do título. Os valores patenteados do composto são como segue.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,38 - 1,48 (m, 1H), 1,55 - 1,66 (m, 1H), 1,68 - 1,83 (m, 2H),
15 2,12 - 2,25 (m, 2H), 3,99 - 4,18 (m, 1H), 4,35 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,42 (dd, $J = 11,6, 3,2$ Hz, 1H), 5,27 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,94 - 6,99 (m, 1H), 7,01 - 7,07 (m, 1H), 7,10 - 7,17 (m, 1H).

Síntese de (4R,6S)-6-(3,4-difluorofenil)-3-hidroxiexaidropirido[2,1-c]-[1,4]oxazin-4-ona

20 Uma solução 1 M de tri-sec-butilboroidreto de lítio em THF (0,71 ml) foi adicionada às gotas a uma solução de (4R,6S)-6-(3,4-difluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazino-3,4-diona (192 mg) em THF (10 ml) a -15° C, e a solução de reação foi agitada a -15° C por três horas. Uma solução 5 N de hidróxido de sódio (0,25 ml) e peróxido de hidrogênio a
25 20 % aquoso (0,05 ml) foram sequencialmente adicionadas à solução de reação a -15° C. A solução de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente e agitada por uma hora. Acetato de etila e uma solução de sulfato de sódio foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada em

sulfato de magnésio, e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (solvente de eluição: heptano: acetato de etila = 1:1 -> acetato de etila) para obter 151 mg do composto do título. O valor patenteado do composto é como segue.

5 ESI - MS; m/z 284 [$M^+ + H$].

Síntese de (Z)-(6S,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona

Uma solução de (4R,6S)-6-(3,4-difluorofenil)-3-hidróxi-exaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona (151 mg) e brometo de trifetil-fosfônio
 10 (220 mg) em acetonitrila (7 ml) foi aquecida sob o refluxo por uma hora e depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. À solução de reação, 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (115 mg) e trietilamina (0,22 ml) foram adicionados, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por 12 horas. Acetato de etila e água saturada com bicarbonato de
 15 sódio foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada em sulfato de magnésio, e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (carreador: Chromatorex NH; solvente de eluição: heptano: acetato de etila = 1:1 ->
 20 acetato de etila) para obter 150 mg do composto do título. Os valores patenteados do composto são como segue.

ESI - MS; m/z 466 [$M^+ + H$].

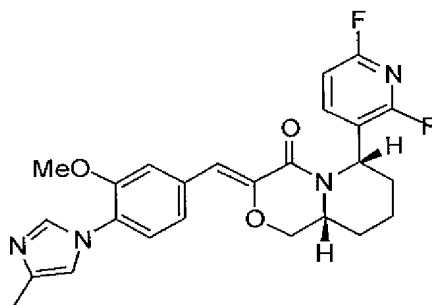
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,38 - 1,58 (m, 2H), 1,66 - 1,80 (m, 2H), 2,10 - 2,28 (m, 2H),
 25 2,30 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,03 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,05 - 4,16 (m, 1H), 4,35 (dd, $J = 10,4, 2,0$ Hz, 1H), 5,33 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,92 (brs, 1H), 6,98 - 7,02 (m, 1H), 7,04 - 7,16 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H).

Exemplo 42

Síntese de (Z)-(6S,9aR)-6-(2,6-difluoropiridin-3-il)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona

[Fórmula 57]



Síntese de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-6-(2,6-difluoropiridin-3-il)-6-oxoexanoato de metila

LDA (solução 1,5 M em THF, 3,2 ml) foi adicionado a uma solução de 2,6-difluoropiridina (492 mg) em THF (25 ml) a -78°C , e a solução de reação foi agitada a -78°C por 2,5 horas. Uma solução de éster 2 metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (R)-6-oxopiperidino-1,2-dicarboxílico (CAS N^o 183890-36-0, 1,0 g) em THF (5 ml) foi adicionada à solução de reação a -78°C . A solução de reação foi agitada a -78°C por uma hora e a 0°C por 2,5 horas. Uma solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila foram adicionadas à solução de reação, e a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente. Depois disso, a camada orgânica foi separada, e camada orgânica resultante foi secada em sulfato de magnésio e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (solvente de eluição: heptano: acetato de etila = 1:1 $\rightarrow$ acetato de etila) para obter 148 mg do composto do título. O valor patenteado do composto é como segue.

ESI - MS; m/z 395 [$\text{M}^+ + \text{Na}$].

Síntese de (Z)-(6S,9aR)-6-(2,6-difluoropiridin-3-il)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona

18 mg do composto do título foram obtidos a partir de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-6-(2,6-difluoropiridin-3-il)-6-oxoexanoato de

metila (148 mg) da mesma maneira como no Exemplo 41. Os valores patenteados do composto são como segue.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

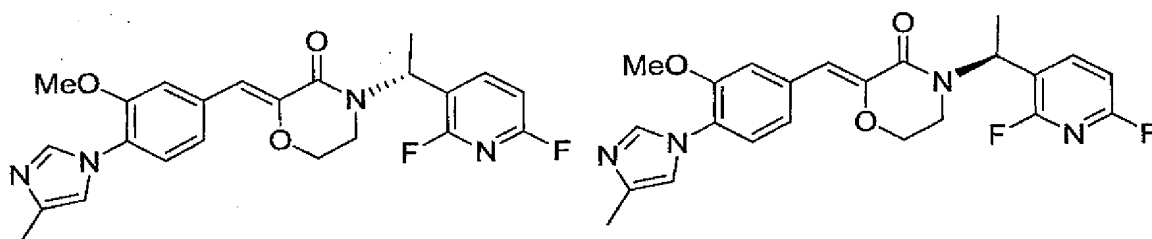
1,44 - 1,63 (m, 2H), 1,68 - 1,81 (m, 1H), 1,85 - 1,94 (m, 1H),
 5 2,09 - 2,27 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,05 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,07
 - 4,15 (m, 1H), 4,39 (brd, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,25 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,76 (s,
 1H), 6,79 (dd, $J = 8,0, 3,2$ Hz, 1H), 6,92 (brs, 1H), 7,19 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H),
 7,35 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,70 (brs, 1H), 7,73
 (dd, $J = 17,2, 8,0$ Hz, 1H).

10 Exemplos 43 e 44

Síntese de (Z)-4-[(R)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-morfolin-3-ona e (Z)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-morfolin-3-on

15

[Fórmula 58]



O composto do título racemato foi obtido a partir de 2,6-difluoropiridina, aminoetanol, e 3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído como materiais de partida da mesma maneira como na outra síntese no Exemplo 22. O racemato resultante foi separado por
 20 CHIRALPAK[®] IA fabricado pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm $\times$ 25 cm; fase móvel: hexano: etanol = 6:4) para obter o composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 18 minutos (38,7 mg) e o composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 22 minutos (37,9 mg).

25

Os valores patenteados do composto do título opticamente

ativo com um tempo de retenção de 18 minutos (Exemplo 43) são como segue.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,68 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,41 - 3,47 (m, 1H), 3,63 - 3,68 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,22 - 4,28 (m, 2H), 5,77 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,4, 2,8$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,00 (dd, $J = 16,8, 8,4$ Hz, 1H).

Os valores patenteados do composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 22 minutos (Exemplo 44) são como segue.

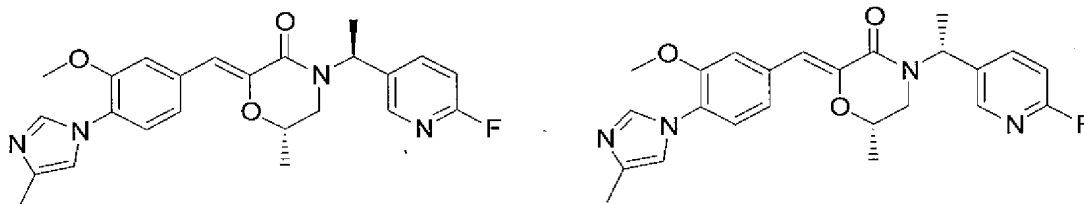
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,68 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,41 - 3,47 (m, 1H), 3,63 - 3,68 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,22 - 4,28 (m, 2H), 5,77 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,4, 2,8$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,00 (dd, $J = 16,8, 8,4$ Hz, 1H).

Exemplos 45 e 46

Síntese de (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2-fluoropiridin-5-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona e (Z)-(S)-4-[(R)-1-(2-fluoropiridin-5-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

[Fórmula 59]



Síntese de 1-(6-fluoropiridin-3-il)etilamina

1-(6-Fluoropiridin-3-il)etanona (7,8 g) foi sintetizada a partir do ácido 6-fluoronicotínico (10 g) da mesma maneira como no Exemplo 22.

O composto do título (457 mg) foi obtido a partir de 1-(6-fluoropiridin-3-il)etanona (1,09 g). Os valores patenteados do composto são como segue.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,40 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 4,21 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 3,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,17 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H).

Síntese de (Z)-(S)-4-[(S)-1-(6-fluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona e (Z)-(S)-4-[(R)-1-(6-fluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

A mistura diastereomérica do composto do título (48 mg) foi obtida como um produto bruto a partir de 1-(6-fluoropiridin-3-il)-etilamina (457 mg) da mesma maneira como no Exemplo 22. A mistura diastereomérica resultante (45 mg) foi separada por CHIRALPAK[®] IA fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm $\times$ 25 cm; fase móvel: hexano: etanol = 8:2) para obter o composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 57 minutos (20 mg) e o composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 63 minutos (6,8 mg).

O valor patenteadado da mistura diastereomérica do composto do título é como segue.

ESI - MS; m/z 437 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

Os valores patenteados do composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 57 minutos são como segue.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,39 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,62 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,30 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 2,95 (dd, $J = 9,6, 12,8$ Hz, 1H), 3,26 (dd, $J = 2,8, 13,2$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,37 (m, 1H), 6,15 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,96 (dd, $J = 2,8, 8,4$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,21 (dd, $J = 1,2, 1,2$ Hz, 1H).

Os valores patenteados do composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 63 minutos são como segue.

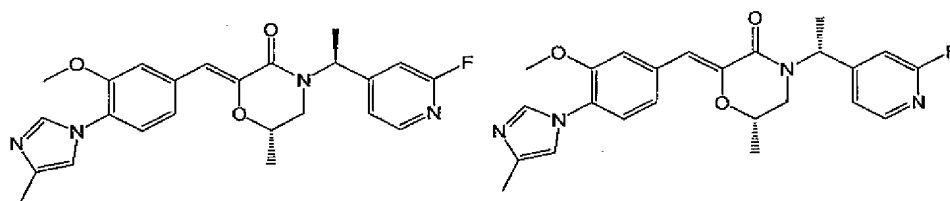
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,61 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,30 (s, 3H),
 2,99 (dd, $J = 2,8, 12,4$ Hz, 1H), 3,40 (dd, $J = 10,0, 12,4$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H),
 4,13 (m, 1H), 6,17 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,96 (dd, $J =$
 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,53
 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,22 (d, $J = 1,6$ Hz,
 1H).

Exemplos 47 e 48

Síntese de (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2-fluoropiridin-4-il)etil]-2-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-6-metilmorfolin-3-ona e (Z)-(S)-4-[(R)-1-(2-fluoropiridin-4-il)etil]-2-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-6-metilmorfolin-3-ona

[Fórmula 60]



O composto do título foi obtido como uma mistura diastereomérica da mesma maneira como no Exemplo 22 de 1-(2-fluoropiridin-4-il)-etilamina preparado da mesma maneira como no Exemplo 22. O composto foi separado por CHIRALCEL OD-H fabricado pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm $\times$ 25 cm; fase móvel: sistema de etanol-hexano) para obter o composto do título com um tempo de retenção de 23 minutos (Exemplo 47) e o composto do título com um tempo de retenção de 26 minutos (Exemplo 48). Os valores patenteados do composto do título do Exemplo 47 são como segue.

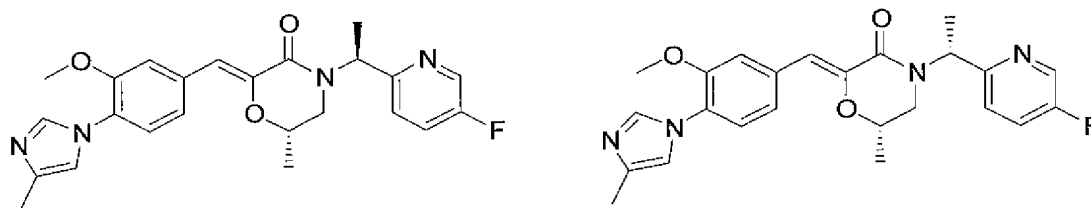
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,42 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,60 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,03 (dd, $J = 12,4, 9,2$ Hz, 1H), 3,24 (dd, $J = 13,2, 2,8$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,34 - 4,42 (m, 1H), 6,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,89 (brs, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,94 (brs, 1H), 7,14 (brd, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H).

Exemplos 49 e 50

Síntese de (Z)-(S)-4-[(S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona e (Z)-(S)-4-[(R)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

[Fórmula 61]



Síntese de 1-(5-fluoropiridin-2-il)etanona

Iodeto de cobre (811 mg), 1-etoxiviniltri-n-butilestanho (19,2 ml), e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) (1 g) foram adicionados a uma solução de 2-bromo-5-fluoropiridina (5 g) em acetonitrila (250 ml), e a solução de reação foi aquecida e agitada em uma atmosfera de nitrogênio a 100° C por duas horas. A solução de reação foi retornada até a temperatura ambiente, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com acetato de etila e lavado com salmoura. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com acetona (120 ml), e (1S)-(+)-10-ácido canforsulfônico (9,9 g) foi adicionado à solução de reação. Depois de confirmar a produção do produto alvo pela cromatografia de camada fina, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com um éter e neutralizado com carbonato de potássio. Água foi adicionado à solução

de reação, e a solução orgânica foi separada. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio, e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (carreador: Chromatorex; solvente de eluição: hexano-acetato de etila) para obter 3,55 g do composto do título. Os valores
5 patenteados do composto são como segue.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm):

2,71 (s, 3H), 7,51 (m, 1H), 8,11 (ddd, $J = 0,4, 4,8, 8,8$ Hz, 1H),
8,51 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H).

Síntese de 1-(5-fluoropiridin-2-il)etilamina

10 O composto do título (483 mg) foi obtido a partir de 1-(5-fluoropiridin-2-il)etanona (525 mg) da mesma maneira como no Exemplo 22. Os valores patenteados do composto são como segue.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm):

1,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 4,18 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,30 - 7,37
15 (m, 2H), 8,41 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

Síntese de (Z)-(S)-4-[(S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona e (Z)-(S)-4-[(R)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

20 A mistura diastereomérica do composto do título (248 mg) foi obtida como um produto bruto a partir de 1-(5-fluoropiridin-2-il)-etilamina (483 mg) da mesma maneira como no Exemplo 22. A mistura diastereomérica resultante (30 mg) foi separado por CHIRALPAK[®] OD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm $\times$ 25 cm; fase móvel: hexano: etanol =
25 8:2) e CHIRALPAK[®] AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm $\times$ 25 cm; fase móvel: etanol) para obter o composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 23 minutos (1,7 mg) e o composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 27 minutos (3,9 mg).

O valor patenteado da mistura diastereomérica do composto do título é como segue.

ESI - MS; m/z 437 $[M^+ + H]$.

Os valores patenteados do composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 23 minutos são como segue.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,37 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,61 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,17 (dd, $J = 1,2, 13,2$ Hz, 1H), 3,52 (dd, $J = 2,8, 13,2$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,37 (m, 1H), 6,06 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,37 - 7,40 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,42 (dd, $J = 1,2, 1,2$ Hz, 1H).

Os valores patenteados do composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 27 minutos são como segue.

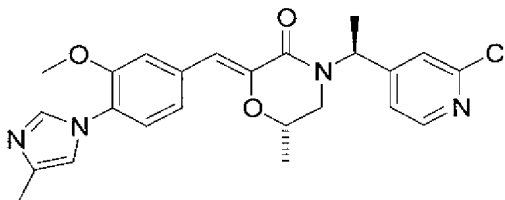
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,60 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,43 - 3,56 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,17 (m, 1H), 6,02 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 - 7,43 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H).

Exemplo 51

Síntese de (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2-cloropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

[Fórmula 62]



Síntese de 1-(2-cloropiridin-4-il)etanona

O composto do título (7,18 g) foi obtido a partir do ácido 2-cloroisonicotínico (8,5 g) da mesma maneira como no Exemplo 22. Os

valores patenteados do composto são como segue.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm):

2,63 (s, 3H), 7,66 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,59 (m, 1H).

Síntese de (R)-1-(2-cloropiridin-4-il)etanol

5 Uma solução de 1-(2-cloropiridin-4-il)etanona (7,18 g) em tetraidrofurano (10 ml) foi adicionada às gotas a uma solução de (+)-DIP-cloreto (19,2 g) em tetraidrofurano (340 ml) a -20°C , e a solução de reação foi agitada na mesma temperatura durante a noite. A solução de reação foi retornada até a temperatura ambiente, e o solvente foi evaporado sob pressão
10 reduzida. O resíduo foi diluído com um éter, dietanolamina (12,1 g) foi adicionada ao diluente, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por quatro horas. A matéria insolúvel foi separada pela filtração através de celite, e o líquido precursor foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica
15 (carreador: Chromatorex, solvente de eluição: heptano-acetato de etila) para obter o composto do título (3,84 g). Os valores patenteados do composto são como segue.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm):

1,50 (d, $J = 6,8\text{ Hz}$, 3H), 4,90 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,36 (m,
20 1H), 8,34 (dd, $J = 0,4,5,2\text{ Hz}$, 1H).

Síntese de 4-((S)-1-azidoetil)-2-cloropiridina

Azido de difenilfosforila (6,57 ml) foi adicionado a uma solução de (R)-1-(2-cloropiridin-4-il)etanol em tolueno (50 ml) em uma atmosfera de nitrogênio, e a solução de reação foi coletada a 0°C . DBU (4,52
25 ml) foi adicionado à solução de reação, que foi depois aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. Água e um éter foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio, e o resíduo foi purificado pela cromatografia em gel de sílica (carreador: Chromatorex; solvente de eluição:

hexano-acetato de etila) para obter o composto do título (4,44 g). Os valores patenteados do composto são como segue.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,55 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 4,62 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 8,39 (dd, $J = 0,4,5,2$ Hz, 1H).

Síntese de (S)-1-(2-cloropiridin-4-il)etilamina

Trifenilfosfina (9,56 g) foi adicionada a uma solução de 4-((S)-1-azidoetil)-2-cloropiridina (4,44 g) em tetraidrofurano-água (4:1, 50 ml), e a solução de reação foi aquecida e agitada a 60°C por duas horas. A solução de reação foi retornada até a temperatura ambiente, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Clorofórmio e ácido clorídrico 5 N foram adicionados ao resíduo, e a camada aquosa foi separada. A camada aquosa foi feita básica com hidróxido de sódio 5 N. Clorofórmio foi adicionado à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter o composto do título (2,24 g). Os valores patenteados do composto são como segue.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 4,12 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 8,31 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H).

Síntese de (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2-cloropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

O composto do título contendo um isômero geométrico (518 mg) foi obtido a partir de (S)-1-(2-cloropiridin-4-il)etilamina (1,25 g) da mesma maneira como no Exemplos 18 e 19. A mistura resultante (54 mg) foi separado por CHIRALPAK[®] IA fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm $\times$ 25 cm; fase móvel: hexano: etanol = 7:3) para obter o composto do título com um tempo de retenção de 38 minutos (6,5 mg). Os valores patenteados do composto são como segue.

Os valores patenteados do composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 38 minutos são como segue.

ESI - MS; m/z 453 [$M^+ + H$].

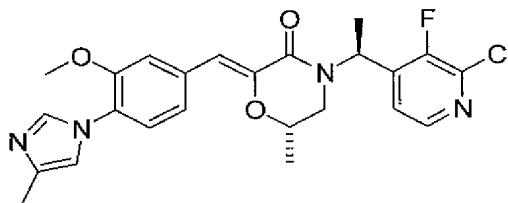
1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm):

5 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,59 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,30 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 3,02 (dd, $J = 9,6, 12,8$ Hz, 1H), 3,23 (dd, $J = 2,4, 13,2$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,36 (m, 1H), 6,07 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,94 (dd, $J = 1,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,52 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,39 (dd, $J = 0,8,$
10 5,2 Hz, 1H).

Exemplo 52

Síntese de (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

[Fórmula 63]



15 Síntese de ácido 2-cloro-3-fluoroisonicotínico

O composto do título (6,34 g) foi obtido a partir de 2-cloro-3-fluoropiridina (5 g) da mesma maneira como no Exemplo 22. Os valores patenteados do composto são como segue.

1H -RMN($DMSO-d_6$) δ (ppm):

20 7,78 (dd, $J = 4,8, 4,8$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H).

Síntese de (S)-1-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)etilamina

O composto do título (3,13 g) foi obtido a partir do ácido 2-cloro-3-fluoroisonicotínico (6,34 g) da mesma maneira como no Exemplo 51. Os valores patenteados do composto são como segue.

25 1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 4,45 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,40 (ddd, J

= 0,4, 4,8, 4,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 4,8 Hz, 1H).

Síntese de (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

O composto do título contendo um isômero geométrico (623 mg) foi obtido a partir de (S)-1-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)etilamina (1,2 g) da mesma maneira como no Exemplos 18 e 19. A mistura resultante (14 mg) foi separada por CHIRALPAK® IA fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: hexano: etanol = 1:1) para obter o composto do título com um tempo de retenção de 24 minutos (9,5 mg). Os valores patenteados do composto são como segue.

ESI - MS; m/z 471 [M⁺ + H].

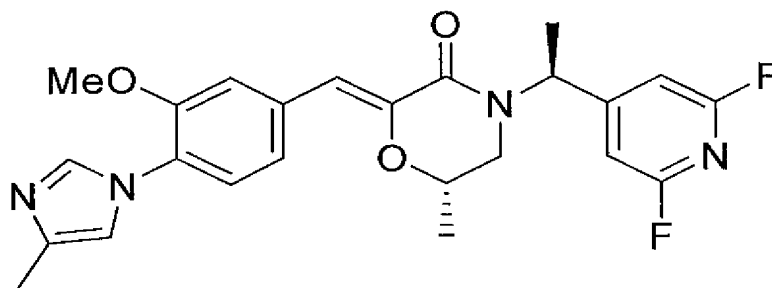
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,46 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,67 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,23 (dd, J = 9,6, 12,4 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 2,4, 12,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,38 (m, 1H), 5,87 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 - 7,33 (m, 2H), 7,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,23 (d, J = 5,2 Hz, 1H).

Exemplo 53

Síntese de (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

[Fórmula 64]



O composto do título foi obtido da mesma maneira como nos Exemplos 18 e 19 a partir de (S)-1-(2,6-difluoropiridin-4-il)etilamina obtido da mesma maneira como no Exemplo 51.

ESI - MS; m/z 455 [$M^+ + H$].

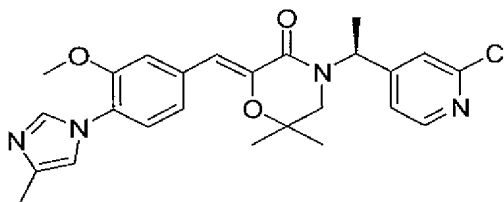
1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,44 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,61 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,30 (s, 3H),
3,09 (dd, $J = 9,2, 12,8$ Hz, 1H), 3,27 (dd, $J = 2,4, 12,8$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H),
5 4,34 - 4,44 (m, 1H), 6,09 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,94
(s, 1H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,72
(s, 1H).

Exemplo 54

Síntese de (Z)-4-[(S)-1-(2-cloropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-
10 1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

[Fórmula 65]



Síntese de 4-[(S)-1-(2-cloropiridin-4-il)etil]-6,6-dimetilmorfolina-2,3-diona

Percloroato de lítio (10,2 g) foi adicionado a uma solução de
(S)-1-(2-cloropiridin-4-il)etilamina obtido no Exemplo 51 (1 g) em um éter
15 (18,5 ml), e a solução de reação foi agitada por cinco minutos. Óxido de
isobutileno (1,7 ml) foi adicionado à solução de reação, que foi depois agitada
durante a noite. Uma solução 5 N de hidróxido de sódio foi adicionada à
solução de reação a 0° C, seguida pela extração com clorofórmio. A camada
orgânica foi secada em sulfato de magnésio, e o solvente foi evaporado sob
20 pressão reduzida. Diclorometano (20 ml) e piridina (20 ml) foram adicionados
ao resíduo, e a solução de reação foi coletada a 0° C. Cloreto de oxalila (669
 μ l) foi adicionado à solução de reação, que foi depois agitada a 0° C por uma
hora e na temperatura ambiente por uma hora. Cloreto de oxalila (0,4 ml) foi
adicionado à solução de reação, que foi ainda agitada por uma hora. O
25 solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Água e acetato de etila foram
adicionados ao resíduo, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica

foi secada em sulfato de magnésio, e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (Chromatorex; solvente de eluição: heptano-acetato de etila) para obter o composto do título (1,07 g). Os valores patenteados do composto são como segue.

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,31 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,59 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,05 (d, $J = 13,6$, 1H), 3,35 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 5,97 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,21 (ddd, $J = 0,8, 1,2, 5,2$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 0,8, 0,8$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H).

10 Síntese de (Z)-4-[(S)-1-(2-cloropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

O composto do título contendo um isômero geométrico (1,33 g) foi obtido a partir de 4-[(S)-1-(2-cloropiridin-4-il)etil]-6,6-dimetilmorfolina-2,3-diona (1,07 g) da mesma maneira como nos Exemplos 18 e 19. A mistura resultante (56 mg) foi separado por CHIRALPAK[®] IA
15 fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm $\times$ 25 cm; fase móvel: hexano: etanol = 7:3) para obter o composto do título com um tempo de retenção de 36 minutos (13 mg). Os valores patenteados do composto são como segue.

ESI - MS; m/z 467 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

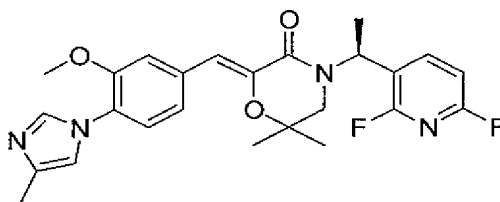
20 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,31 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,95 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,29 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 6,13 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 1,2, 1,2$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,20 - 7,23 (m, 2H), 7,31 (dd, $J = 0,8, 0,8$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H).

Exemplo 55

Síntese de (Z)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

[Fórmula 66]



Síntese de (S)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etilamina

O composto do título (9,36 g) foi obtido a partir de 2,6-difluoropiridina (15 g) da mesma maneira como no Exemplo 52. Os valores patenteados do composto são como segue.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm):

1,40 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 4,37 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 2,8, 8,0$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H).

Síntese de (Z)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

10 O composto do título contendo um isômero geométrico (422 mg) foi obtido a partir de (S)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etilamina (500 mg) da mesma maneira como nos Exemplos 18 e 19. A mistura resultante (10 mg) foi separado por CHIRALPAK[®] IA fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm $\times$ 25 cm; fase móvel: hexano: etanol = 7:3) para obter o
15 composto do título com um tempo de retenção de 28 minutos (6,8 mg). Os valores patenteados do composto são como segue.

ESI - MS; m/z 469 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

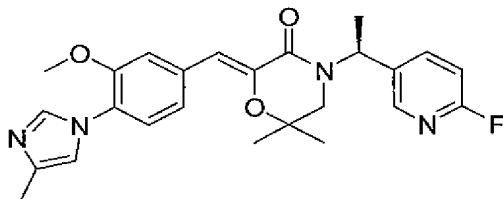
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm):

1,35 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,30 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 3,20 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,43 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H),
20 5,86 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,88 (dd, $J = 2,8, 8,4$ Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,0, 9,2$ Hz, 1H).

Exemplo 56

25 Síntese de (Z)-4-[(S)-1-(6-fluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

[Fórmula 67]

Síntese de (S)-1-(6-fluoropiridin-3-il)etilamina

O composto do título (3,95 g) foi obtido a partir de ácido 6-fluoronicotínico (10 g) da mesma maneira como no Exemplo 52. Os valores
5 patenteados do composto são como segue.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 4,21 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, J =
3,2, 8,4 Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,17 (d, J = 0,8 Hz, 1H).

Síntese de (Z)-4-[(S)-1-(6-fluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-
10 1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

O composto do título contendo um isômero geométrico (1,02 g) foi obtido a partir de (S)-1-(6-fluoropiridin-3-il)etilamina (500 mg) da
mesma maneira como nos Exemplos 18 e 19. A mistura resultante (1,01 g) foi
recristalizada a partir de acetato de etila/éter para obter o composto do título
15 opticamente ativo (120 mg). Os valores patenteados do composto são como
segue.

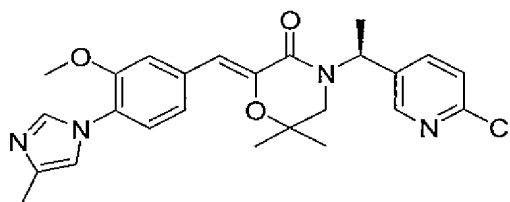
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,23 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,30 (s,
3H), 2,92 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,32 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,21
20 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 6,92 - 6,97 (m, 3H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, J =
0,8, 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,81 (m,
1H), 8,22 (s, 1H).

Exemplo 57

Síntese de (Z)-4-[(S)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-
25 1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

[Fórmula 68]



Síntese de (S)-1-(6-cloropiridin-3-il)etilamina

O composto do título (7,04 g) foi obtido a partir de ácido 6-cloronicotínico (13 g) da mesma maneira como no Exemplo 52. Os valores patenteados do composto são como segue.

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,39 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 4,19 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 2,4, 8,0$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

Síntese de (Z)-4-[(S)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

10 O composto do título contendo um isômero geométrico foi obtido a partir de (S)-1-(6-cloropiridin-3-il)etilamina (600 mg) da mesma maneira como nos Exemplos 18 e 19, e agitado em uma solução de ácido trifluoroacético/clorofórmio/ácido clorídrico 4 N (5/5/2) em acetato de etila por quatro horas para isomerizar o isômero E para o isômero Z. A solução de

15 reação foi neutralizada com uma solução 5 N NaOH, seguida pela extração com acetato de etila. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (Chromatorex NH; heptano/acetato de etila $\rightarrow$ acetato de etila/metanol) para obter o composto do título (251 mg).

20 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

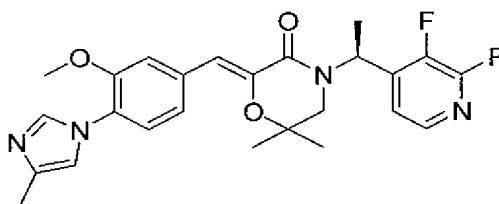
1,24 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,60 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,92 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,30 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,19 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,32 - 7,36 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,68 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

25

Exemplo 58

Síntese de (Z)-4-[(S)-1-(2,3-difluoropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

[Fórmula 69]



Síntese de (S)-1-(2,3-difluoropiridin-4-il)etilamina

5 O composto do título (7,09 g) foi obtido a partir de ácido 2,3-difluoroisonicotínico (16,6 g) que é um composto conhecido (ver The Journal of Organic Chemistry, 2005, vol. 70, p. 3039-3045) da mesma maneira como no Exemplo 52. Os valores patenteados do composto são como segue.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm):

10 1,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 4,49 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 4,8, 4,8$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H).

Síntese de (Z)-4-[(S)-1-(2,3-difluoropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

15 O composto do título contendo um isômero geométrico foi obtido a partir de (S)-1-(2,3-difluoropiridin-4-il)etilamina (1 g) da mesma maneira como nos Exemplos 18 e 19, e isomerizado da mesma maneira como no Exemplo 57 para obter o composto do título (830 mg). Os valores patenteados do composto são como segue.

ESI - MS; m/z 469 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm):

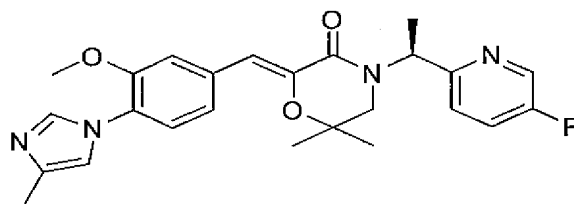
1,37 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 3,18 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,42 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,04 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,23 - 7,33 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H).

25 Exemplo 59

Síntese de (Z)-4-[(S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-

1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

[Fórmula 70]



Síntese de (S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etilamina

O composto do título (1,23 g) foi obtido a partir de 1-(5-fluoropiridin-2-il)etanona descrito no Exemplo 49 (3,05 g) da mesma maneira como no Exemplo 52. Os valores patenteados do composto são como segue.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm):

1,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 4,17 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 1H), 8,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

10 Síntese de (Z)-4-[(S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

O composto do título contendo um isômero geométrico foi obtido a partir de (S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etilamina (700 mg) da mesma maneira como nos Exemplos 18 e 19, e isomerizado da mesma maneira como no Exemplo 57 para obter o composto do título (640 mg). Os valores

ESI - MS; m/z 451 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

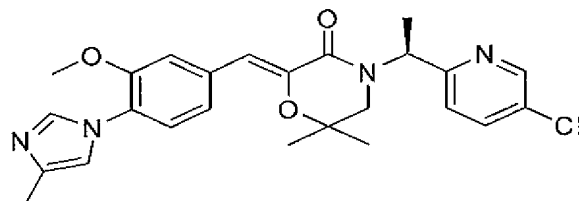
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm):

1,16 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,59 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 3,34 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,47 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 6,10 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,92 (dd, $J = 1,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 7,36 - 7,46 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,41 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H).

Exemplo 60

25 Síntese de (Z)-4-[(S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

[Fórmula 71]



Síntese de (S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etilamina

O composto do título (2,72 g) foi obtido a partir de 1-(5-cloropiridin-2-il)etanona descrito no Exemplo 20 (4,29 g) da mesma maneira como no Exemplo 52. Os valores patenteados do composto são como segue.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm):

1,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 4,17 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 1H), 8,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

Síntese de (Z)-4-[(S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

O composto do título contendo um isômero geométrico foi obtido a partir de (S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etilamina (1 g) da mesma maneira como nos Exemplos 18 e 19, e isomerizado da mesma maneira como no Exemplo 57 para obter o composto do título (310 mg). Os valores patenteados do composto são como segue.

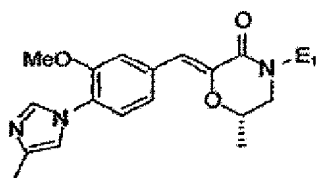
ESI - MS; m/z 467 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm):

1,19 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,59 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 3,35 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,48 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 6,08 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,66 (dd, $J = 1,6, 8,4, 1\text{H}$), 7,70 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

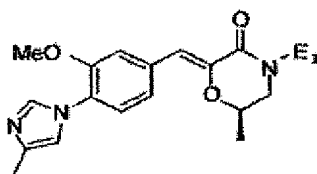
Os compostos nas Tabelas 1-1 e 1-2 foram obtidos da mesma maneira.

[Tabela 1-1]



Exemplo	E ₁	DATA: MS m/z	Nota
6 1		M ⁺ +H : 4 3 7 (E S I)	Composto opticamente ativo
6 2		M ⁺ +H : 4 1 9 (E S I)	Composto opticamente ativo

[Tabela 1 -2]



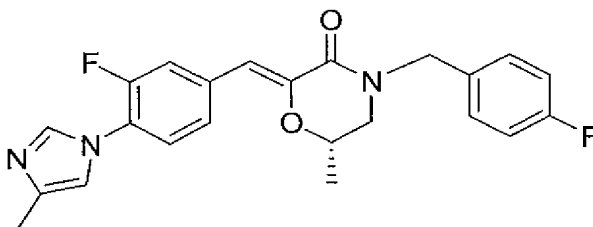
Exemplo	E ₁	DATA: MS m/z	Nota
6 3		M ⁺ +H : 4 5 5 (E S I)	Composto opticamente ativo
6 4		M ⁺ +H : 4 5 5 (E S I)	Composto opticamente ativo

Exemplo 65

Síntese de (Z)-(S)-4-(4-fluorobenzil)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

5

[Fórmula 72]



9,06 mg do composto do título foram obtidos a partir de (S)-4-

(4-fluorobenzil)-2-hidróxi-6-metilmorfolin-3-ona, cloreto de tionila, trifenilfosfina, e 3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído da mesma maneira como no Exemplo 5.

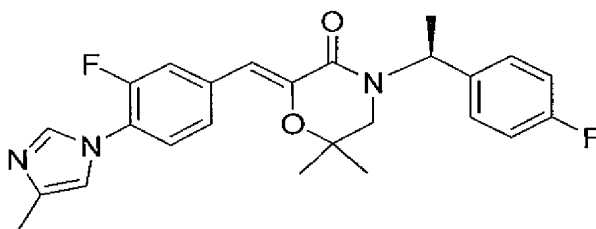
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

5 1,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,26 (dd, $J = 12,8, 3,2$ Hz, 1H), 3,43 (dd, $J = 12,8, 9,6$ Hz, 1H), 4,32 - 4,40 (m, 1H), 4,62 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,01 - 7,09 (m, 3H), 7,27 - 7,35 (m, 3H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H).

Exemplo 66

10 Síntese de (Z)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno]-4-[(S)-1-(4-trifluorofenil)etil]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

[Fórmula 73]



15 31,55 mg do composto do título foram obtidos a partir de 4-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-hidróxi-6,6-dimetilmorfolin-3-ona, cloreto de tionila, trifenilfosfina, e 3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-benzaldeído da mesma maneira como no Exemplo 7.

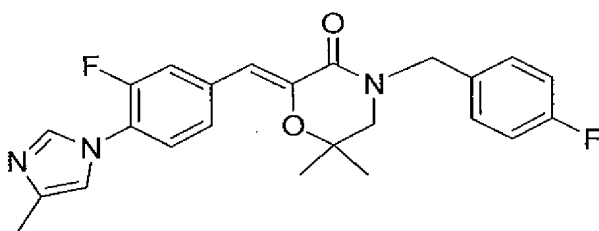
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

20 1,20 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,55 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,90 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,24 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 6,16 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,04 - 7,08 (m, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 3H), 7,47 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 12,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H).

Exemplo 67

Síntese de (Z)-4-(4-fluorobenzil)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetila morfolin-3-ona

25 [Fórmula 74]



44,7 mg do composto do título foram obtidos a partir de 4-(4-fluorobenzil)-2-hidróxi-6,6-dimetilmorfolin-3-ona, cloreto de tionila, trifenilfosfina, e 3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído da mesma maneira como no Exemplo 7.

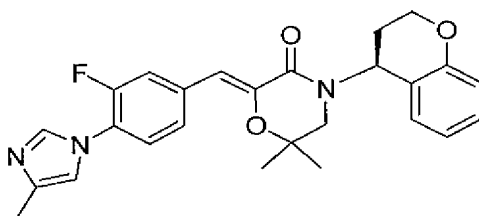
5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,39 (s, 6H), 2,57 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,03 - 7,08 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,29 - 7,33 (m, 2H), 7,41 (dd, $J = 8,0$, 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 8,70 (s, 1H).

Exemplo 68

10 Síntese de (Z)-4-[(S)-croman-4-il]-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

[Fórmula 75]



25,4 mg do composto do título foram obtidos a partir de 4-[(S)-croman-4-il]-2-hidróxi-6,6-dimetilmorfolin-3-ona, brometo de trifenilfosfônio, e 3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído da mesma maneira como no Exemplo 12.

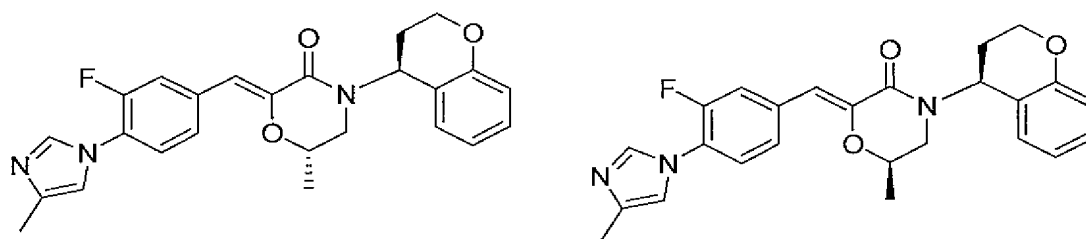
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,43 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,14 - 2,21 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 3,12 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,19 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,23 - 4,33 (m, 2H), 6,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,86 - 6,95 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 12,8$, 1,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H).

Exemplos 69 e 70

Síntese de (Z)-(S)-4-[(S)-croman-4-il]-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona e (Z)-(R)-4-[(S)-croman-4-il]-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

[Fórmula 76]



66,4 mg do composto do título foram obtidos como uma mistura diastereomérica a partir de 4-[(S)-croman-4-il]-2-hidróxi-6-metilmorfolin-3-ona, brometo de trifenilfosfônio, e 3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído como materiais de partida da mesma maneira como nos Exemplos 12, 13, e 14. A mistura foi separado por CHIRALPAK[®] AD-H fabricada pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: etanol 100 %) para obter o composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 20 minutos (> 99 % de) e o composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 24 minutos (> 99 % de).

Os valores patenteados do composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 20 minutos (Exemplo 69) são como segue.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,43 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,14 - 2,24 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,12 - 3,15 (m, 2H), 4,24 - 4,38 (m, 3H), 6,05 (dd, J = 8,8, 6,4 Hz, 1H), 6,86 - 6,89 (m, 2H), 6,93 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,01 - 7,07 (m, 2H), 7,20 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H).

Os valores patenteados do composto do título opticamente

ativo com um tempo de retenção de 24 minutos (Exemplo 70) são como segue.

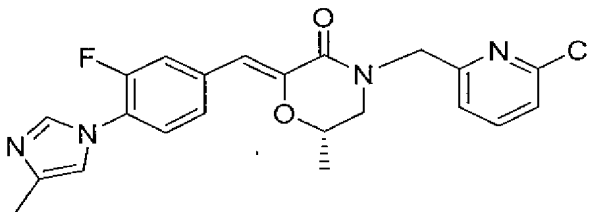
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,42 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 2,14 - 2,20 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 3,10 (dd, $J = 12,8, 2,4$ Hz, 1H), 3,32 (dd, $J = 12,8, 10,0$ Hz, 1H), 4,24 - 4,37 (m, 3H), 6,13 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,86 - 6,94 (m, 3H), 7,02 - 7,07 (m, 2H), 7,20 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 12,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H).

Exemplo 71

10 Síntese de (Z)-(S)-4-(6-cloropiridin-2-ilmetil)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

[Fórmula 77]



24,3 mg do composto do título foram obtidos a partir de (S)-4-(6-cloropiridin-2-ilmetil)-2-hidróxi-6-metilmorfolin-3-ona, cloreto de tionila, trifenilfosfina, e 3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-benzaldeído da mesma maneira como no Exemplo 15.

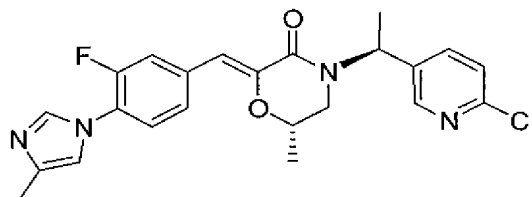
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,48 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,59 (dd, $J = 12,8, 2,8$ Hz, 1H), 3,68 (dd, $J = 12,8, 9,6$ Hz, 1H), 4,43 - 4,47 (m, 1H), 4,73 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,26 - 7,33 (m, 3H), 7,47 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 12,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H).

Exemplo 72

25 Síntese de (Z)-(S)-4-[(S)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

[Fórmula 78]



O composto do título (11,6 mg) foi obtido a partir de 3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído como um material de partida da mesma maneira como nos Exemplos 18 e 19.

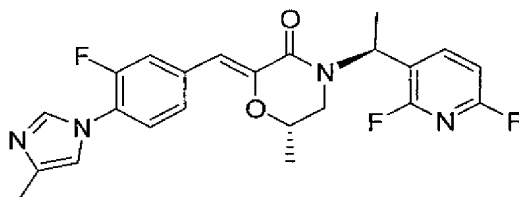
5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,40 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,62 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,95 (dd, $J = 12,8, 9,2$ Hz, 1H), 3,28 (dd, $J = 12,8, 2,8$ Hz, 1H), 4,35 - 4,41 (m, 1H), 6,12 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,31 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 13,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

Exemplo 73

Síntese de (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona

15 [Fórmula 79]



O composto do título (11,2 mg) foi obtido a partir de 3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído como um material de partida da mesma maneira como na outra síntese no Exemplo 22.

20 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

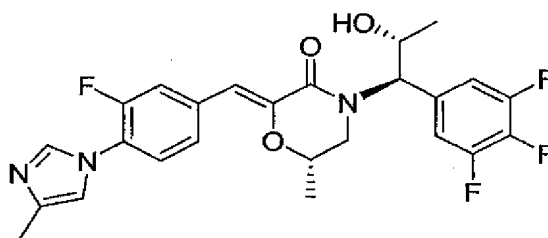
1,45 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,67 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,22 (dd, $J = 12,8, 5,2$ Hz, 1H), 3,44 (dd, $J = 12,8, 3,2$ Hz, 1H), 4,34 - 4,42 (m, 1H), 5,73 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,0, 3,2$ Hz, 1H),

6,97 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 16,0, 8,0 Hz, 1H).

Exemplo 74

Síntese de (Z)-(S)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno]-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-6-metil-morfolin-3-ona

[Fórmula 80]



Síntese de 3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído

A uma solução de 3,4-difluorobenzaldeído (40,0 g) em DMF (533 ml), 4-metilimidazol (46,4 g) e carbonato de potássio (78,0 g) foram adicionados na temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada a 90° C por seis horas. A solução de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente. Acetato de etila foi adicionado à solução de reação, que foi depois sequencialmente lavada com água e salmoura. A camada orgânica resultante foi secada em sulfato de magnésio e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) e solidificado com éter terc-butilico de metila para obter 10,1 g do composto do título. Os valores

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

2,33 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 7,07 (brs, 1H), 7,57 (dd, J = 7,2,7,2 Hz, 1H), 7,76 - 7,82 (m, 2H), 7,87 (brs, 1H), 10,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

Síntese de (Z)-(S)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno]-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-6-metil-morfolin-3-ona

Uma solução de (S)-4-[(1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-2-hidróxi-6-metilmorfolin-3-ona (2,16 g) e bromidreto de trifenilfosfina (1,61 g) em acetonitrila (70 ml) foi aquecida sob o refluxo em uma atmosfera de nitrogênio por uma hora. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi dissolvido em etanol (80 ml). A esta solução de reação, 3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (869 mg) e TEA (2,68 ml) foram adicionados, e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de nitrogênio na temperatura ambiente por 10 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em um solvente misto de ácido trifluoroacético (30 ml) e cloreto de metileno (30 ml), e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por 13 horas. A solução de reação é vertida em uma solução saturada de bicarbonato de sódio, seguida pela extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e salmoura, e depois o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado pela cromatografia de coluna usando NH gel de sílica (heptano: acetato de etila = 1:1 a 0:1) e solidificado com heptano-acetato de etila para obter 1,32 g do composto do título.

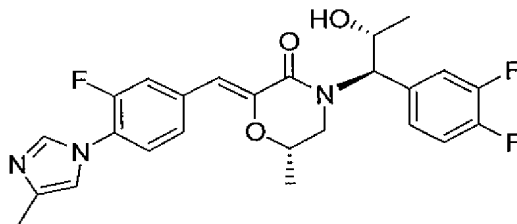
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,33 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,19 (dd, J = 12,4, 9,2 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 12,4, 2,0 Hz, 1H), 4,44 - 4,49 (m, 2H), 5,36 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 8,4, 6,4 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 12,8, 1,2 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H).

Exemplo 75

Síntese de (Z)-(S)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxipropil]-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metil-morfolin-3-ona

[Fórmula 81]



1,15 g do composto do título foi obtido da mesma maneira como no Exemplo 26 a partir de (S)-4-[(1R,2R)-2-terc-butildifenil-silanilóxi-1-(3,4-difluorofenil)propil]-2-hidróxi-6-metilmorfolin-3-ona preparado a partir de 1-bromo-4,5-difluorobenzeno como um material de partida e 3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído.

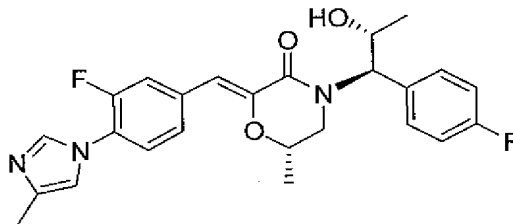
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,31 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,41 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,20 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 3,15 (dd, $J = 12,8, 9,6$ Hz, 1H), 3,57 (dd, $J = 12,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,42 - 4,48 (m, 2H), 5,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,12 - 7,18 (m, 2H), 7,26 - 7,31 (m, 2H), 7,44 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 12,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H).

Exemplo 76

Síntese de (Z)-(S)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno]-4-[(1R,2R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropil]-6-metil-morfolin-3-ona

[Fórmula 82]



11,0 mg do composto do título foram obtidos da mesma maneira como no Exemplo 26 a partir de (S)-4-[(1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(4-fluorofenil)propil]-2-hidróxi-6-metilmorfolin-3-ona preparado a partir de 1-bromo-4-fluorobenzeno como um material de partida e 3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

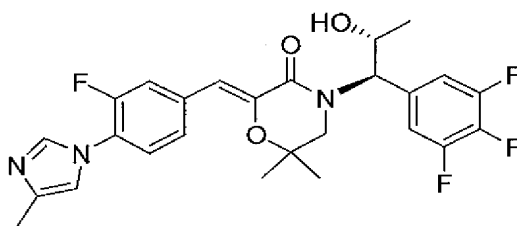
1,31 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H),
 3,12 (dd, J = 12,8, 9,6 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 12,8, 2,4 Hz, 1H), 4,46 - 4,50
 (m, 2H), 5,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,05 - 7,09 (m,
 2H), 7,27 - 7,31 (m, 1H), 7,36 - 7,39 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H),
 5 7,70 (dd, J = 13,2, 1,6 Hz, 1H),
 7,76 (s, 1H).

Exemplo 77

Síntese de (Z)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno]-
4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

10

[Fórmula 83]



11,6 mg do composto do título foram obtidos da mesma
 maneira como no Exemplo 27 a partir de 4-[(1R,2R)-2-terc-butildifenil-
 silanilóxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-2-hidróxi-6,6-dimetilmorfolin-3-ona
 preparado e 3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído.

15

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

)

20

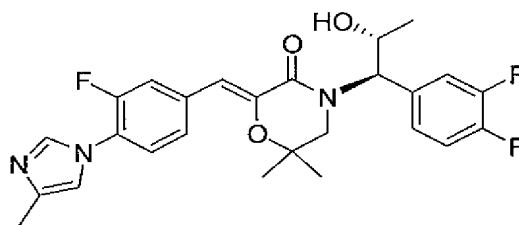
1,28 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,30 (s,
 3H), 2,35 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 12,8 Hz,
 1H), 4,41 - 4,50 (m, 1H), 5,40 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,97 (s, 1H),
 7,12 (dd, J = 8,4, 6,4 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4, 2,0
 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 12,8, 1,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H).

Exemplo 78

Síntese de (Z)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxipropil]-2-[1-[3-
fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetil-morfolin-3-
ona

25

[Fórmula 84]



13,9 mg do composto do título foram obtidos da mesma maneira como no Exemplo 27 a partir de 4-[(1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(3,4-difluorofenil)propil]-2-hidróxi-6,6-dimetil-morfolin-3-ona preparada e 3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-benzaldeído.

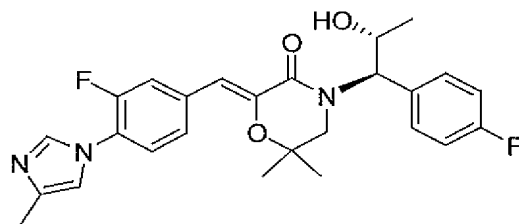
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm):

1,25 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,15 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 3,17 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,55 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,43 - 4,48 (m, 1H), 5,42 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,14 - 7,18 (m, 2H), 7,27 - 7,30 (m, 2H), 7,43 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 13,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H).

Exemplo 79

Síntese de (Z)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno]-4-[(1R,2R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropil]-6,6-dimetil-morfolin-3-ona

[Fórmula 85]



35,1 mg do composto do título foram obtidos da mesma maneira como no Exemplo 27 a partir de 4-[(1R,2R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(4-fluorofenil)propil]-2-hidróxi-6,6-dimetil-morfolin-3-ona preparada e 3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-benzaldeído.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm):

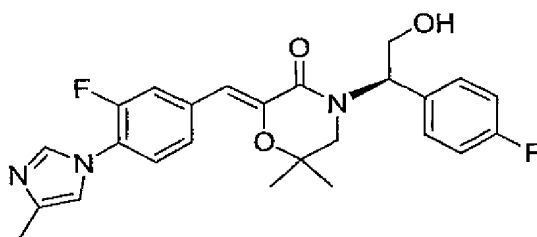
1,18 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,16 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,56 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,45 - 4,49 (m, 1H),

5,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,03 - 7,09 (m, 2H), 7,25 - 7,30 (m, 1H), 7,35 - 7,44 (m, 3H), 7,70 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H).

Exemplo 80

Síntese de (Z)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno]-
4-[(R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6,6-dimetilmorfolin-3-ona

[Fórmula 86]



18,6 mg do composto do título foram obtidos da mesma maneira como no Exemplo 28 a partir de 4-[(R)-2-terc-butildifenilsilanilóxi-1-(4-fluorofenil)etil]-2-hidróxi-6,6-dimetilmorfolin-3-ona preparada e 3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,26 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,06 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,09 - 4,26 (m, 2H), 5,87 (dd, J = 8,0, 5,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,04 - 7,10 (m, 2H), 7,22 - 7,26 (m, 1H), 7,33 - 7,39 (m, 3H), 7,69 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H).

Os compostos na Tabela 2 foram obtidos da mesma maneira.

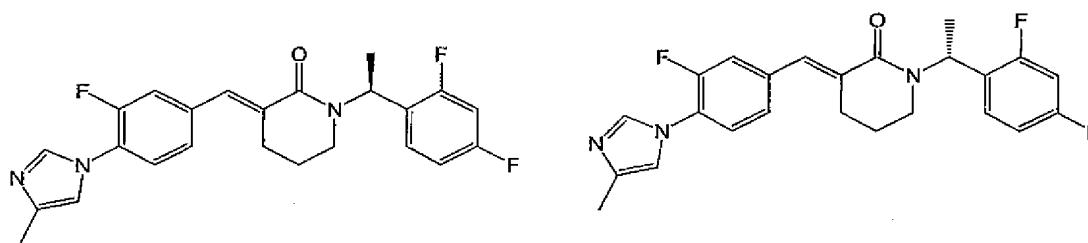
[Tabela 2]

Exemplo	E ₁	Dados: MS m/z	Nota
81		M ⁺ + H: 490 (E S I)	Composto opticamente ativo

Exemplos 82 e 83

Síntese de 1-[1-(2,4-difluorofenil)etil]-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}piperidin-2-ona

[Fórmula 87]



Síntese de 3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído

3,4-Difluorobenzaldeído (30,0 g) foi dissolvido em DMF (400 ml), e 4-metil-1H-imidazol (34,8 g) e carbonato de potássio (58,5 g) foram adicionados à solução na temperatura ambiente. A solução de reação foi agitada a 90° C por seis horas. A solução de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente. Depois, acetato de etila e água foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada em sulfato de magnésio, e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila), solidificado com éter terc-butilico de metila, e separado pela filtração para obter 6,28 g do composto do título. Os valores patenteados do composto são como segue.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

2,32 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 7,07 (brs, 1H), 7,57 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,76 - 7,82 (m, 2H), 7,87 (brs, 1H), 10,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

Síntese de (E)-5-cloro-2-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno}valerato de terc-butila

3-Fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (2,29 g) e 5-cloro-2-(dietoxifosforil)valerato de terc-butila (3,68 g) foram dissolvidos em um solvente misto of THF (30 ml) e etanol (10 ml). Hidróxido de monoidrato de lítio (1,41 g) foi adicionado à solução de reação na temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por 18 horas. Bicarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à solução de reação, seguido pela extração com acetato de etila. O extrato resultante foi

secado em sulfato de magnésio e depois concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila), solidificado com éter terc-butílico de metila e heptano, e separado pela filtração para obter 1,96 g do composto do título. Os valores patenteados do composto são como segue.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,56 (s, 9H), 1,98 - 2,07 (m, 2H), 2,31 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 2,64 - 2,70 (m, 2H), 3,59 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 7,01 (brd, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 2H), 7,39 (dd, $J = 8,0$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,77 - 7,80 (m, 1H).

10 Síntese de trifluoroacetato do ácido (E)-5-cloro-2-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}valérico

Clorofórmio (5 ml) e TFA (10 ml) foram adicionados ao (E)-5-cloro-2-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno} - valerato de terc-butila (1,96 g), e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por uma hora. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi solidificado com cloreto de metileno, acetato de etila, e heptano e separado pela filtração para obter 2,19 g do composto do título. O valor patenteadado do composto é como segue.

ESI - MS; m/z 323 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

120 Síntese de (E)-1-[1-(2,4-difluorofenil)etil]-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}piperidin-2-ona

DIEA (0,12 ml), WSC (88 mg), e HOBt (62 mg) foram adicionados a uma solução de trifluoroacetato do ácido (E)-5-cloro-2-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}valérico (100 mg) e 1-(2,4-difluorofenil)etilamina (54 mg) em DMF (5 ml) na temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por uma hora. Acetato de etila foi adicionado à solução de reação, que foi depois sequencialmente lavado com água saturada com bicarbonato de sódio, água, uma solução saturada de cloreto de amônio, e salmoura. A camada orgânica

resultante foi secada em sulfato de magnésio e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (carreador: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) para obter 98 mg de [1-(2,4-difluorofenil)etil]amida do ácido (E)-5-cloro-2-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-valérico. [1-(2,4-difluorofenil)etil]amida do ácido (E)-5-cloro-2-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}valérico (98 mg) foi dissolvido em DMF (3 ml). Hidreto de sódio a 60 % (10 mg) foi adicionado à solução de reação na temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. Bicarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado à solução de reação, seguido pela extração com acetato de etila. A camada de extração resultante foi secada em sulfato de magnésio e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (carreador: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) para obter 69 mg do composto do título como um racemato. O composto (20 mg) foi separado por CHIRALCEL OJ-H fabricado pela Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm; fase móvel: sistema de etanol-hexano) para obter o composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 18 minutos (Exemplo 82) (7 mg) e o composto do título opticamente ativo com um tempo de retenção de 24 minutos (Exemplo 83) (4 mg). Os valores patenteados do composto do título são como segue.

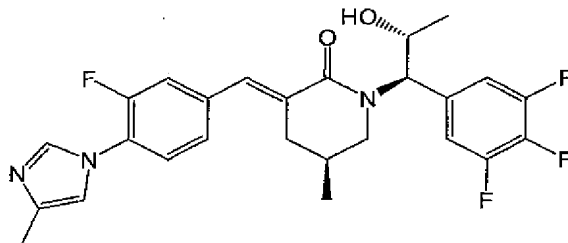
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,59 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,77 - 1,87 (m, 2H), 2,31 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,69 - 2,82 (m, 1H), 2,98 - 3,06 (m, 1H), 3,26 - 3,33 (m, 1H), 3,69 - 3,76 (m, 1H), 6,13 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 6,81 (ddd, J = 10,4, 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,85 - 6,91 (m, 1H), 6,98 (brs, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,74 (brs, 1H), 7,80 (brs, 1H).

Exemplo 84

Síntese de (E)-(S)-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno}-1-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-5-metilpiperidin-2-ona

[Fórmula 88]



5

Síntese de ((R)-3-bromo-2-metilpropóxi)-terc-butildifenilsilano

terc-Butildifenilclorossilano (83 ml) e imidazol (30 g) foram adicionados a uma solução de (R)-3-bromo-2-metil-1-propanol (45 g) em THF (150 ml) sob esfriamento com gelo, e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. Água foi adicionada à mistura de reação, seguida pela extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em sulfato de magnésio anidro, e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (carreador: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) para obter 117 g do composto do título. Os valores patenteados do composto são como segue.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm):

1,00 (dd, $J = 0,8 \text{ Hz}$, $6,8 \text{ Hz}$, 3H), 1,06 (s, 9H), 2,00 - 2,09 (m, 2H), 3,50 - 3,65 (m, 4H), 7,36 - 7,46 (m, 6H), 7,65 - 7,68 (m, 4H).

20 Síntese de (S)-5-(terc-butildifenilsilanilóxi)-2-(dietoxifosforil)-4-metil-valerato de terc-butila

Um solução de dietilfosfonoacetato de terc-butila (64 g) em THF (100 ml) foi adicionada às gotas a uma suspensão de hidreto de sódio (contendo 40 de óleo mineral, 13,2 g) em THF (400 ml) sob esfriamento com gelo, e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 75 minutos. Uma solução de ((R)-3-bromo-2-metil-propóxi)-terc-

25

butildifenilsilano (99,4 g) em THF (100 ml) foi adicionado às gotas à mistura de reação, que foi depois aquecida sob o refluxo por 23 horas. Água gelada foi adicionada à mistura de reação, seguida pela extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em sulfato de magnésio anidro, e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) para obter 74,6 g do composto do título. Os valores patenteados do composto são como segue.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

0,91-0,95 (m, 3H), 1,05 (s, 9H), 1,29 - 1,35 (m, 6H), 1,45 (s, 9H),

1,68 - 1,79 (m, 1H), 1,83 - 2,04 (m, 1H), 2,16 - 2,26 (m, 1H), 2,95 - 3,14 (m, 1H), 3,46 - 3,51 (m, 2H), 4,09 - 4,17 (m, 4H), 7,35 - 7,42 (m, 6H), 7,63 - 7,67 (m, 4H).

(E)-(S)-5-(terc-butildifenilsilanilóxi)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-metilvalerato de terc-butila

Uma solução de (4S)-5-(terc-butildifenilsilanilóxi)-2-(dietoxifosforil)-4-metilvalerato de terc-butila em THF (50 ml) foi adicionada a uma solução de terc-butoxi potássio (3,3 g) em THF (50 ml) em uma atmosfera de nitrogênio a -70°C , e a mistura de reação foi agitada por 40 minutos. Uma solução de 3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldeído (6 g) em THF (50 ml) foi adicionada à mistura de reação a -70°C , e a mistura de reação foi agitada por 100 minutos e na temperatura ambiente durante a noite. Água foi adicionada à mistura de reação, seguida pela extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em sulfato de magnésio anidro, e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) para obter 9,34 g do composto do título. Os valores patenteados do composto são como segue.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,55 (s, 9H), 1,99 - 2,08 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,63 - 2,71 (m, 2H), 3,59 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,93 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,72 (m, 1H).

Síntese de (E)-(S)-5-cloro-2-[3-fluoro-4-(4-metilimidazol-1-il)fenil]-metilideno]-4-metilvalerato de terc-butila

TBAF (solução 1 M em THF, 22,8 ml) foi adicionado a uma solução de (E)-(S)-5-(terc-butildifenilsilanilóxi)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-metilvalerato de terc-butila (9,34 g) em THF (100 ml) sob esfriamento com gelo, e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por quatro horas. Água gelada foi adicionada à mistura de reação, seguida pela extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em sulfato de magnésio anidro, e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila), e as frações alvo foram coletadas e concentradas para obter um óleo incolor (4,2 g). Trifenilfosfina (3,15 g) foi dissolvida em uma solução de óleo incolor em cloreto de metileno (50 ml). N-clorossuccinimida (1,47 g) foi adicionada à solução de reação sob esfriamento com gelo, e a mistura de reação foi agitada a 0°C por uma hora. Água gelada foi adicionada à mistura de reação, seguida pela extração com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em sulfato de magnésio anidro, e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (carreador: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) para obter 2,84 g do composto do título. Os valores patenteados do composto são como segue.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

0,96 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,55 (s, 9H), 2,12 - 2,22 (m, 1H), 2,49

(dd, J = 14 Hz, 8 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 14 Hz, 6,4 Hz, 1H), 3,37 - 3,46 (m, 2H), 7,00 - 7,02 (m, 1H), 7,22 - 7,29 (m, 1H), 7,38 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,77 (t, J = 1,6 Hz, 1H).

5 Síntese de cloridreto do ácido (E)-(S)-5-cloro-2-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-fenil]metilideno}-4-metilvalérico

Uma solução de (E)-(S)-5-cloro-2-[3-fluoro-4-(4-metil-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-metilvalerato de terc-butila (2,84 g) em ácido trifluoroacético (20 ml) foi agitada na temperatura ambiente por uma hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, acetato de etila (10 ml) e uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (10 ml) foram adicionados ao resíduo, e a solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Esta operação foi repetida duas vezes. Éter dietílico foi adicionado ao resíduo, e a mistura de reação foi esfregada com um espátula. A matéria insolúvel solidificada e precipitada foi coletada pela filtração para obter 2,05 g do composto do título. O valor patenteado do composto é como segue.

ESI - MS; m/z 337 [M⁺ + H].

20 Síntese de (E)-(S)-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-1-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-5-metilpiperidin-2-ona

DIEA (0,47 ml), WSC (257 mg), e HOBT (181 mg) foram adicionados a uma suspensão de cloridreto do ácido (E)-(S)-5-cloro-2-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-4-metil-valérico (250 mg) e cloridreto (1R,2R)-1-amino-1-(3,4,5-trifluorofenil)-propan-2-ol (243 mg) em DMF (5 ml) na temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por uma hora. Acetato de etila foi adicionado à solução de reação, que foi depois seqüencialmente lavada com água saturada com bicarbonato de sódio, água, uma solução saturada de cloreto de amônio, e salmoura. A camada orgânica resultante foi secada em sulfato de

magnésio e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMF (8 ml). Hidreto de sódio a 60 % (32 mg) foi adicionado a 0° C, e a solução de reação foi agitada a 0° C por uma hora. Acetato de etila foi adicionado à solução de reação, que foi depois sequencialmente lavada com água saturada com bicarbonato de sódio, água, uma solução saturada de cloreto de amônio, e salmoura. A camada orgânica resultante foi secada em sulfato de magnésio e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (carreador: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila → sistema acetato de etila-metanol) para obter 176 mg do composto do título. Os valores patenteados do composto são como segue.

ESI - MS; m/z 488 [$M^+ + H$].

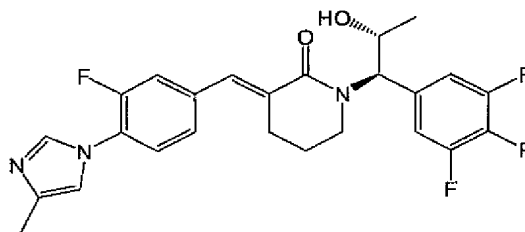
1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,32 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,86 - 2,00 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,39 (ddd, $J = 15,6, 11,6, 2,8$ Hz, 1H), 2,65 (brs, 1H), 2,93 (brd, $J = 15,6, 3,6$ Hz, 1H), 3,20 - 3,29 (m, 2H), 4,44 - 4,53 (m, 1H), 5,32 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,99 - 7,02 (m, 1H), 7,05 - 7,11 (m, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,39 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,75 - 7,78 (m, 1H), 7,81 (brs, 1H).

Exemplo 85

Síntese de (E)-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno}-1-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-piperidin-2-ona

[Fórmula 89]



Uma solução de cloreto de hidrogênio 4 N em dioxano (10 ml) foi adicionada a uma solução de [(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]carbamato de terc-butila (2,85 g) em dioxano (10 ml) na

temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por cinco horas. Hexano (80 ml) foi adicionado à solução de reação na temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por 20 minutos. O sólido resultante foi separado pela filtração para obter cloridreto de (1R,2R)-1-amino-1-(3,4,5-trifluorofenil)propano-2-ol (2,16 g). DIEA (1,59 ml), WSC (880 mg), e HOBT (620 mg) foram adicionados a uma solução de trifluoroacetato do ácido (E)-5-cloro-2-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno}valérico (1,00 g) e cloridreto de (1R,2R)-1-amino-1-(3,4,5-trifluorofenil)propan-2-ol (664 mg) em DMF (25 ml) na temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por uma hora. Acetato de etila foi adicionada à solução de reação, que foi depois sequencialmente lavada com água saturada com bicarbonato de sódio, água, uma solução saturada de cloreto de amônio, e salmoura. A camada orgânica resultante foi secada em sulfato de magnésio e depois concentrada sob pressão reduzida. O sólido resultante foi lavado com heptano para obter [(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]amida do ácido (E)-5-cloro-2-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}valérico (1,10 g). [(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]amida do ácido (E)-5-cloro-2-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}valérico (1,10 g) foi dissolvido em DMF (25 ml). Hidreto de sódio a 60 % (104 mg) foi adicionado à solução de reação na temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por uma hora. Acetato de etila foi adicionado à solução de reação, que foi depois sequencialmente lavado com água saturada com bicarbonato de sódio, água, uma solução saturada de cloreto de amônio, e salmoura. A camada orgânica resultante foi secada em sulfato de magnésio e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (carreador: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila → sistema de acetato de etila-metanol),

solidificado com acetato de etila e heptano, e separado pela filtração para obter 780 mg do composto do título. Os valores patenteados do composto são como segue.

ESI - MS; m/z 474 [$M^+ + H$].

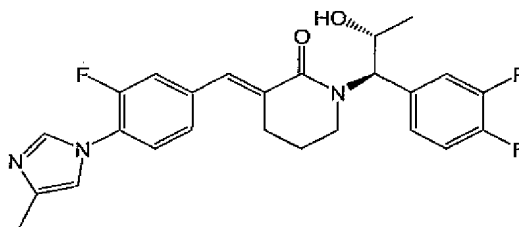
5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,77 - 1,98 (m, 2H), 2,31 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 2,73 (brd, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,77 - 2,85 (m, 2H), 3,27 (ddd, $J = 12,4$, 7,2, 4,0 Hz, 1H), 3,54 (ddd, $J = 12,4$, 8,0, 4,0 Hz, 1H), 4,43 - 4,53 (m, 1H), 5,28 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,99 - 7,02 (m, 1H), 7,04 - 7,12 (m, 2H), 7,23 - 7,31 (m, 2H), 7,38 (dd, $J = 8,0$, 8,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,77 (m, 1H), 7,80 - 7,83 (m, 1H).

Exemplo 86

Síntese de (E)-1-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxipropil]-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}piperidin-2-ona

15 [Fórmula 90]



Uma solução de cloreto de hidrogênio 4 N em acetato de etila (10 ml) foi adicionada a uma solução de [(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxipropil]carbamato de terc-butila (960 mg) em metanol (10 ml) na temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida para obter cloridreto de (1R,2R)-1-amino-1-(3,4-difluorofenil)propan-2-ol (747 mg). DIEA (1,59 ml), WSC (880 mg), e HOBT (620 mg) foram adicionados a uma solução de trifluoroacetato do ácido

(E)-5-cloro-2-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}valérico (1,00 g) e cloridreto (1R,2R)-1-amino-1-(3,4-

difluorofenil)propan-2-ol (612 mg) em DMF (20 ml) na temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por uma hora. Acetato de etila foi adicionado à solução de reação, que foi depois sequencialmente lavada com água saturada com bicarbonato de sódio, água, uma solução saturada de cloreto de amônio, e salmoura. A camada orgânica resultante foi secada em sulfato de magnésio e depois concentrada sob pressão reduzida. O sólido resultante foi lavado com heptano para obter [(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxipropil]amida do ácido (E)-5-cloro-2-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}valérico (977 mg).

10 [(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxipropil]amida do ácido (E)-5-cloro-2-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}valérico (977 mg) foi dissolvido em DMF (25 ml). Hidreto de sódio a 60 % (95 mg) foi adicionado à solução de reação na temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. Água foi

15 adicionada à solução de reação, seguida pela extração com acetato de etila. O extrato resultante foi secada em sulfato de magnésio e depois concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (carreador: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de acetato de etila-metanol), solidificado com acetato de etila e heptano, e

20 separado pela filtração para obter 740 mg do composto do título. Os valores patenteados do composto são como segue.

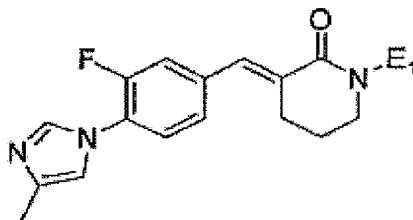
ESI - MS; m/z 456 [$M^+ + H$].

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

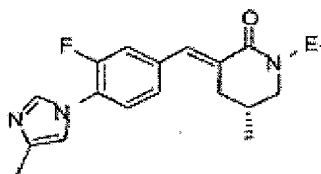
1,30 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,74 - 1,96 (m, 2H), 2,31 (d, $J = 0,4$ Hz, 3H), 2,68 - 2,85 (m, 3H), 3,19 - 3,28 (m, 1H), 3,47 - 3,56 (m, 1H), 4,43 - 4,52 (m, 1H), 5,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,10 - 7,18 (m, 2H), 7,21 - 7,29 (m, 3H), 7,36 (dd, $J = 8,4, 7,6$ Hz, 1H), 7,75 (brs, 1H), 7,80 (brs, 1H).

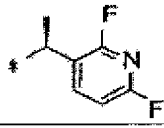
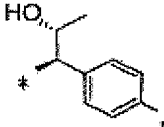
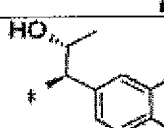
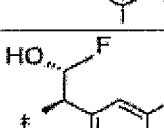
Os compostos nas Tabelas 3-1, 3-2, e 3-3 foram obtidos da mesma maneira.

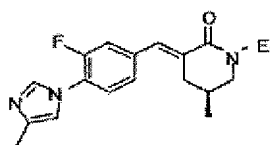
[Tabela 3-1]

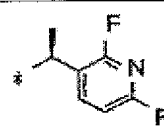
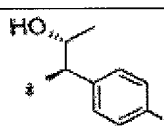
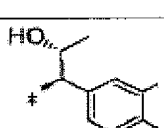


Exemplo	E ₁	DATA: MS m/z	Notas
87		M ⁺ +H : 408 (ESI)	Composto opticamente ativo
88		M ⁺ +H : 408 (ESI)	Composto opticamente ativo
89		M ⁺ +H : 408 (ESI)	Composto opticamente ativo
90		M ⁺ +H : 436 (ESI)	Composto opticamente ativo
91		M ⁺ +H : 456 (ESI)	Composto opticamente ativo (coluna de separação AD-H: tempo de retenção 24 minutos)
92		M ⁺ +H : 456 (ESI)	Composto opticamente ativo (coluna de separação AD-H: tempo de retenção 29 minutos)
93		M ⁺ +H : 446 (ESI)	Composto opticamente ativo (coluna de separação AD-H: tempo de retenção 8,0 minutos)
94		M ⁺ +H : 446 (ESI)	Composto opticamente ativo (coluna de separação AD-H: tempo de retenção 34 minutos)
95		M ⁺ +H : 474 (ESI)	Composto opticamente ativo (coluna de separação AD-H: tempo de retenção 53 minutos)
96		M ⁺ +H : 474 (ESI)	Composto opticamente ativo (coluna de separação AD-H: tempo de retenção 61 minutos)
97		M ⁺ +H : 455 (ESI)	Composto opticamente ativo
98		M ⁺ +H : 422 (ESI)	



Exemplo	E ₁	Dados: MS m/z	Notas
99		M ⁺ + H: 441 (ESI)	Composto opticamente ativo
100		M ⁺ + H: 452 (ESI)	Composto opticamente ativo
101		M ⁺ + H: 488 (ESI)	Composto opticamente ativo
102		M ⁺ + H: 470 (ESI)	Composto opticamente ativo

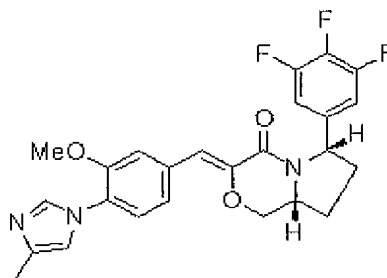


Exemplo	E ₁	Dados: MS m/z	Notas
103		M ⁺ + H: 441 (ESI)	Composto opticamente ativo
104		M ⁺ + H: 452 (ESI)	Composto opticamente ativo
105		M ⁺ + H: 470 (ESI)	Composto opticamente ativo

Exemplo 106

Síntese de (Z)-(6S,8aR)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)tetraidropirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona

[Fórmula 91]



Síntese de (2R,5S)-5-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidina-2-carboxilato de etila

A uma solução de éster 2 etílico do éster 1-terc-butílico do ácido (R)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxílico (CAS N^o 128811-48-3; 4,1 g) em tetraidrofurano (100 ml), brometo de 3,4,5-trifluorofenilmagnésio (solução 0,35 M em éter dietílico; 55 ml) foi adicionada às gotas a -40° C em 20 minutos, e a solução de reação foi agitada a -40° C por cinco horas. Cloreto de amônio aquoso saturado e acetato de etila foram adicionados à solução. A solução de reação foi aquecida até a temperatura ambiente, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, secada em sulfato de magnésio anidro, e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (heptano → heptano: acetato de etila = 1:1) para obter 4,8 g de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-oxo-5-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoato de etila. Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (30 ml) foi adicionada a uma solução de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-5-oxo-5-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoato de etila resultante em acetato de etila (30 ml), e a solução foi agitada por 15 horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Acetato de etila e água saturada com bicarbonato de sódio foram adicionados ao resíduo, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada em sulfato de magnésio anidro e depois concentrada sob pressão reduzida. Paládio a 10 % em carbono (100 mg) foi adicionado a uma solução do resíduo em acetato de etila (50 ml), e a solução de reação foi agitada em uma corrente de hidrogênio a 1 atm por seis horas. A solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 2,91 g do composto do título. O valor patenteado do composto é como segue.

ESI - MS; m/z 274 [M⁺ + H].

Síntese de [(2R,5S)-5-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidina-2-il]metanol

LAH (483 mg) foi adicionado a uma solução de (2R,5S)-5-

(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidina-2-carboxilato de etila (2,91 g) em THF (50 ml) a -15° C em uma hora. A solução de reação foi agitada a -15° C por 19 horas. Água (0,5 ml), uma solução 5 N de hidróxido de sódio (0,5 ml), e água (1,5 ml) foram sequencialmente adicionados à solução de reação, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. A solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 2,4 g do composto do título. Os valores patenteados do composto são como segue.

ESI - MS; m/z 232 [$M^+ + H$].

1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,51 - 1,63 (m, 1H), 1,66 - 1,77 (m, 1H), 1,89 - 2,00 (m, 1H), 2,10 - 2,20 (m, 1H), 3,43 (dd, J = 10,0, 5,6 Hz, 1H), 3,47 - 3,55 (m, 1H), 3,64 (dd, J = 10,0, 3,6 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 8,0 Hz, 2H).

Síntese de (Z)-(6S,8aR)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)tetraidropirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona

521 mg do composto do título foram obtidos a partir de [(2R,5S)-5-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidina-2-il]metanol como um material de partida da mesma maneira como no Exemplo 41. Os valores patenteados do composto são como segue.

ESI - MS; m/z 470 [$M^+ + H$].

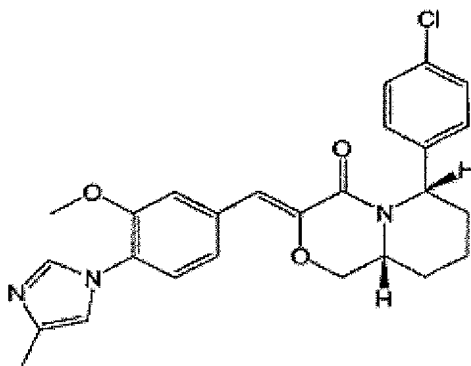
1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,71 - 1,82 (m, 1H), 1,92-1,98 (m, 1H), 2,10 - 2,20 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,37 - 2,48 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,09 - 4,13 (m, 1H), 4,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,84 (dd, J = 8,4 Hz, 6,4 Hz, 2H), 6,93 - 6,94 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,37 - 7,41 (m, 2H), 7,72 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Exemplo 107

Síntese de (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(Z)-metilideno}hexaidropirrido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona

[Fórmula 92]

Síntese de (2R,6S)-6-(4-clorofenil)piperidino-2-carboxilato de metila

A uma solução de (R)-6-oxopiperidino-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butila (CAS No,183890-36-0, 9,00 g) em THF (120 ml), brometo de 4-clorofenilmagnésio (solução 1,0 M em éter dietílico, 42 ml) foi adicionada em uma atmosfera de nitrogênio a -78°C em 20 minutos. A solução de reação foi agitada a -78°C a -40°C por 1,5 hora, e depois extinta com uma solução saturada de cloreto de amônio a -40°C . Água foi adicionada à solução de reação, seguida pela extração com acetato de etila. O extrato resultante foi secado em sulfato de magnésio e depois concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) para obter (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-6-(4-clorofenil)-6-oxoexanoato de metila (9,53 g). Uma solução de cloreto de hidrogênio 4 N em acetato de etila (90 ml) foi adicionado a uma solução de (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-6-(4-clorofenil)-6-oxoexanoato de metila (9,53 g) em acetato de etila (90 ml) na temperatura ambiente, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por 12 horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi feito básico com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. Depois, clorofórmio foi adicionado ao resíduo, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por duas horas. A camada orgânica foi separada, secada em sulfato de magnésio, e depois concentrada sob pressão reduzida. Cianoboroidreto de

sódio (3,29 g) e depois ácido acético (4,27 ml) foram adicionados a uma solução do resíduo em metanol (150 ml) a 0° C, e a solução de reação foi agitada a 0° C por uma hora e na temperatura ambiente por uma hora. Uma solução saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada à solução de reação, seguida pela extração com clorofórmio. O extrato resultante foi secada em sulfato de magnésio e depois concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) e solidificado com um sistema heptano-éter diisopropílico para obter 2,47 g do composto do título. Os valores patenteados do composto são como segue.

ESI - MS; m/z 254 [$M^+ + H$].

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,38 - 1,60 (m, 3H), 1,72-1,78 (m, 1H), 1,96 - 2,03 (m, 1H), 2,05 - 2,12 (m, 1H), 2,17 (brs, 1H), 3,49 (dd, $J = 10,8,2,8$ Hz, 1H), 3,63 (dd, $J = 11,2, 2,8$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 7,25 - 7,34 (m, 4H).

Síntese de [(2R,6S)-6-(4-clorofenil)piperidin-2-il]metanol

Alumino hidreto de lítio (508 mg) foi colocado em suspensão em THF (50 ml) em uma atmosfera de nitrogênio. (2R,6S)-6-(4-clorofenil)piperidino-2-carboxilato de metila (2,47 g) foi adicionado à suspensão a -20° C, e a solução de reação foi agitada a -20° C por uma hora. Água (0,51 ml), uma solução 5 N de hidróxido de sódio (0,51 ml), e água (1,53 ml) foram seqüencialmente adicionadas à solução de reação a -20° C, e a solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por 15 minutos. Acetato de etila foi adicionado à solução de reação. Depois, a solução de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (carreador: Chromatorex NH; solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) para obter 1,90 g do composto do título. O valor patenteadado do composto é como segue.

ESI - MS; m/z 226 [$M^+ + H$].

Síntese de (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(Z)-metilideno}hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona

199 mg do composto do título foram obtidos a partir de [(2R,6S)-6-(4-clorofenil)piperidin-2-il]metanol (270 mg) da mesma maneira como no Exemplo 40. Os valores patenteados do composto são como segue.

ESI - MS; m/z 464 [$M^+ + H$].

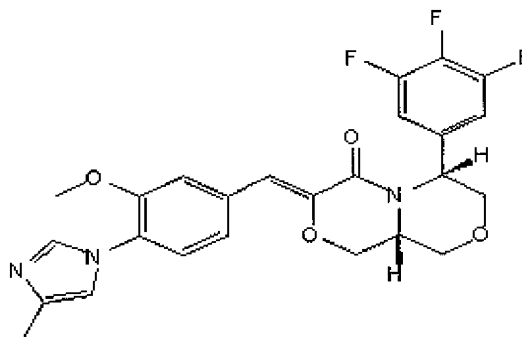
1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm):

1,39 - 1,54 (m, 2H), 1,66 - 1,77 (m, 2H), 2,14 - 2,25 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,03 - 4,13 (m, 2H), 4,35 (dd, $J = 10,4, 2,4$ Hz, 1H), 5,37 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,20 - 7,23 (m, 3H), 7,30 - 7,33 (m, 2H), 7,36 - 7,40 (m, 2H), 7,73 (s, 1H).

Exemplo 108

Síntese de (6R,9aR)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(Z)-metilideno}-6-(3,4,5-trifluorofenil)tetraidro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]-oxazin-4-ona

[Fórmula 93]



Síntese de (S)-5-benziloximetilmorfolin-3-ona

Cloreto de bromoacetila (5,06 ml) foi adicionado a uma solução mista de (R)-(+)-2-amino-3-benziloxi-1-propanol (10 g) em tolueno (100 ml) e uma solução 2 N de hidróxido de sódio (100 ml) sob esfriamento com gelo. A solução de reação foi agitada a $0^\circ C$ por 30 minutos e depois a $60^\circ C$ por uma hora. A solução de reação foi retornada até a temperatura

ambiente. Depois, um solução mista de tolueno-THF (1:1) foi adicionada à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada em sulfato de magnésio anidro e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) para obter 1,36 g do composto do título. Os valores patenteados do composto são como segue.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

3,42 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,54 (dd, $J = 9,2, 5,2$ Hz, 1H), 3,62 (dd, $J = 12,0, 6,0$ Hz, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,86 (dd, $J = 12,0, 4,0$ Hz, 1H), 4,12 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 6,29 (brs, 1H), 7,28 - 7,40 (m, 5H).

Síntese de (S)-3-benziloximetil-5-oxomorfolina-4-carboxilato de terc-butila

TEA (1,72 ml), 4-dimetilaminopiridina (189 mg), e dicarbonato de di-terc-butila (2,02 g) foram adicionados a uma solução de (S)-5-benziloximetilmorfolin-3-ona (1,36 g) em acetonitrila (25 ml). A solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por duas horas. Depois, salmoura e acetato de etila foram adicionados à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi secada em sulfato de magnésio anidro e depois concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) para obter 1,65 g do composto do título. Os valores patenteados do composto são como segue.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm):

1,50 (s, 9H), 3,57 (dd, $J = 8,8, 4,8$ Hz, 1H), 3,68 - 3,75 (m, 2H), 4,08 - 4,28 (m, 4H), 4,53 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,25 - 7,36 (m, 5H).

Síntese de {(S)-1-benziloximetil-2-[2-oxo-2-(3,4,5-trifluorofenil)etóxi]-etil}carbamato de terc-butila

A uma suspensão de magnésio (249 mg) em éter dietílico (5 ml), 1-bromo-3,4,5-trifluorobenzeno (446 µl) foi adicionada às gotas a 40° C em 10 minutos, e a solução de reação foi agitada a 40° C por uma hora. Esta solução foi adicionada às gotas a uma solução de (S)-3-benziloximetil-5-oxomorfolina-4-carboxilato de terc-butila (1,1 g) em tetraidrofurano (30 ml) a -40° C em 10 minutos, e a solução de reação foi agitada a -40° C por uma hora. Uma solução saturada de cloreto de amônio foi adicionada à solução em pequenas porções a -40° C, e a solução de reação foi retornada até a temperatura ambiente. Acetato de etila foi adicionado à solução de reação, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, e depois secada em sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (sistema de heptano-acetato de etila) para obter 952 mg do composto do título. Os valores patenteados do composto são como segue.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm):

1,43 (s, 9H), 3,54 (dd, J = 9,2,6,0 Hz, 1H), 3,61 - 3,71 (m, 3H), 3,96 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 7,21 - 7,35 (m, 5H), 7,50 - 7,62 (m, 2H).

Síntese de [(3S,5R)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolina-3-il]metanol

Uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etila (30 ml) foi adicionada a uma solução de {(S)-1-benziloximetil-2-[2-oxo-2-(3,4,5-trifluorofenil)etóxi]etil}carbamato de terc-butila (3,55 g) em acetato de etila (30 ml) na temperatura ambiente. A solução de reação foi agitada na temperatura ambiente por uma hora e depois concentrada sob pressão reduzida. Paládio a 10 % em carbono (contendo 50 % de água, 167 mg) foi adicionado a uma solução do resíduo resultante em metanol (50 ml), e a solução de reação foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio na temperatura ambiente por 18 horas. Paládio-carbono na solução de reação foi removido pela filtração, e depois o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Uma

solução saturada de bicarbonato de sódio e acetato de etila foram adicionados ao resíduo resultante, e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura. A camada orgânica resultante foi secada em sulfato de magnésio anidro e depois concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (solvente de eluição: sistema de heptano-acetato de etila) para obter 1,52 g do composto do título. Os valores patenteados do composto são como segue.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm):

3,13 - 3,22 (m, 2H), 3,34 (dd, $J = 10,8, 10,4$ Hz, 1H), 3,53 (dd, $J = 10,8, 6,4$ Hz, 1H), 3,67 (dd, $J = 10,8, 4,0$ Hz, 1H), 3,77 (dd, $J = 10,8, 3,2$ Hz, 1H), 3,85 (dd, $J = 10,8, 3,2$ Hz, 1H), 3,96 (dd, $J = 10,4, 3,2$ Hz, 1H), 7,02 - 7,25 (m, 2H).

Síntese de (6R,9aR)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(Z)-metilideno}-6-(3,4,5-trifluorofenil)tetraidro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]-oxazin-4-ona

O composto do título (110 mg) foi obtido a partir de [(3S,5R)-5-(3,4,5-trifluorofenil)morfolina-3-il]metanol (250 mg) da mesma maneira como no Exemplo 40. Os valores patenteados do composto são como segue.

ESI - MS; m/z 486 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

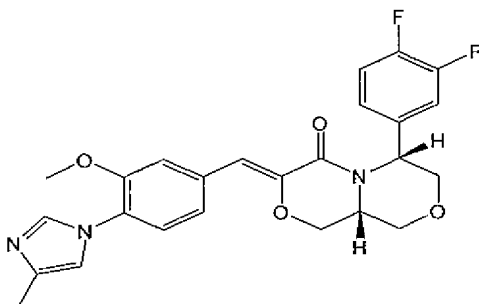
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm):

2,28 (s, 3H), 3,46 - 3,55 (m, 1H), 3,64 (dd, $J = 7,6, 12,4$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,06 - 4,26 (m, 3H), 4,30 (m, 1H), 4,36 (dd, $J = 2,4, 10,4$ Hz, 1H), 4,74 (dd, $J = 4,4, 7,2$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,91 (brs, 1H), 6,95 - 6,99 (m, 2H), 7,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,31 - 7,34 (m, 2H), 7,70 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H).

Exemplo 109

Síntese de (6R,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(Z)-metilideno}tetraidro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]-oxazin-4-ona

[Fórmula 94]



185 mg do composto do título foram obtidos a partir de [(3S,5R)-5-(3,4-difluorofenil)morfolina-3-il]metanol (338 mg) da mesma maneira como no Exemplo 108. Os valores patenteados do composto são como segue.

ESI - MS; m/z 468 [$M^+ + H$].

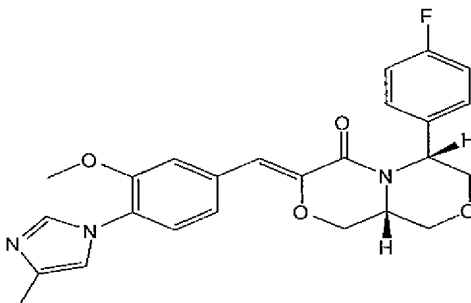
1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm):

2,29 (s, 3H), 3,53 (dd, $J = 11,2, 11,2$ Hz, 1H), 3,68 (dd, $J = 12,0, 7,2$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,04 - 4,21 (m, 3H), 4,27 - 4,37 (m, 2H), 4,80 (dd, $J = 7,2, 4,4$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,06 - 7,20 (m, 4H), 7,31 - 7,34 (m, 2H), 7,70 (s, 1H).

Exemplo 110

Síntese de (6R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(Z)-metilideno}tetraidro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]-oxazin-4-ona

[Fórmula 95]



242 mg do composto do título foram obtidos a partir de [(3S,5R)-5-(4-fluorofenil)morfolina-3-il]metanol (311 mg) da mesma maneira como no Exemplo 108. Os valores patenteados do composto são como segue.

ESI - MS; m/z 450 [$M^+ + H$].

1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm):

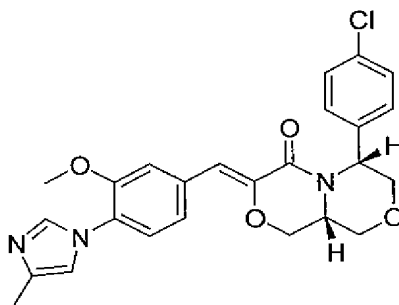
2,29 (s, 3H), 3,55 (dd, $J = 11,6, 11,6$ Hz, 1H), 3,72 (dd, $J = 12,0, 7,6$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,02 - 4,21 (m, 3H), 4,30 - 4,36 (m, 2H), 4,85 (dd, $J = 7,6, 4,0$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,03 - 7,07 (m, 2H), 7,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,30 - 7,34 (m, 4H), 7,70 (s, 1H).

Exemplo 111

Síntese de (6R,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(Z)-metilideno]tetraidro[1,4]oxadino[3,4-c]oxadino-4-ona

10

[Fórmula 96]



O composto do título (357mg) foi obtido a partir de [(3S,5R)-5-(4-clorofenil)morfolina-3-il]metanol(470mg) da mesma maneira como no Exemplo 108. Os valores patenteados do composto são como segue.

ESI - MS; m/z 466 [$M^+ + H$].

1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm):

2,29 (s, 3H), 2,52 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,68 (dd, $J = 12,4,8,0$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,04 (dd, $J = 11,2, 4,4$ Hz, 1H), 4,09 - 4,20 (m, 2H), 4,26 - 4,36 (m, 2H), 4,81 (dd, $J = 7,6, 4,4$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,23 - 7,34 (m, 6H), 7,70 (s, 1H).

20

Os presentes inventores realizaram os seguintes testes de modo a exibir a utilidade do composto da fórmula geral (I) da presente invenção.

Exemplo de Teste 1

Quantificação de peptídeo A β em cultura de neurônios de cérebro fetal de rato

(1) Cultura neuronal primária de rato

Culturas neuronais primárias foram preparadas a partir do córtex cerebral de ratos Wistar de 18 dias embrionários (Charles River Japan, Yokohama, Japan). Especificamente, os embriões foram assepticamente removidos de ratos grávidos sob anestesia de éter. o cérebro foi isolado do embrião e imerso em um meio L15 gelado (Invitrogen Corp. Cat #11415-064, Carlsbad, CA, USA, ou SIGMA L1518, por exemplo). O córtex cerebral foi coletado do cérebro isolado sob um microscópio estereoscópico. Os fragmentos de córtex cerebral coletados foram enzimaticamente tratados em uma solução enzimática contendo 0,25 % de tripsina (Invitrogen Corp. Cat #15050-065, Carlsbad, CA, USA) e 0,01 % de DNase (Sigma D5025, St. Louis, MO, USA) a 37° C por 30 minutos para dispersar as células. Aqui, a reação enzimática foi interrompida pela adição de soro de cavalo inativado à solução. A solução enzimaticamente tratada foi centrifugada a 1.500 rpm por cinco minutos para remover o sobrenadante. 5 a 1 ml de um meio foram adicionados à massa celular resultante. O meio neurobasal (Invitrogen Corp. Cat #21103-049, Carlsbad, CA, USA) suplementado com 2 % de suplemento B27 (Invitrogen Corp. Cat #17504-044, Carlsbad, CA, USA), 25 µM de 2-mercaptoetanol (2-ME, WAKO Cat #139-06861, Osaka, Japão), 0,5 mM de L-glutamina (Invitrogen Corp. Cat #25030-081, Carlsbad, CA, USA), e Antibióticos-Antimicóticos (Invitrogen Corp. Cat #15240-062, Carlsbad, CA, USA) foi usado como o meio (Neurobasal/B27/2-ME). Entretanto, o meio neurobasal acima não suplementado com 2-ME (Neurobasal/B27) foi usado para o ensaio. As células foram redispersadas pela pipetagem suave da massa celular à qual o meio foi adicionado. A dispersão celular foi filtrada através de uma malha de náilon de 40 µm (Cell Strainer, Cat #35 - 2340, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA) para remover a massa celular remanescente, e assim uma suspensão de célula neuronal foi obtida. A suspensão de célula neuronal foi diluída com o meio e depois plaqueada em um volume de 100 µl/reservatório a uma densidade celular inicial de 5×10^5

células/cm² em uma placa de cultura de poliestireno de 96 reservatórios pré-revestidos com poli-L ou D-lisina (Falcon Cat #35 - 3075, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA revestidos com poli-L-lisina usando o método mostrado abaixo, ou placa de 96 reservatórios de porcelana em ambientes celulares de célula de Poli-D-lisina BIOCOAT®, Cat #35-6461, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA). o revestimento de Poli-L-lisina foi realizado como segue. 100 µg/ml de uma solução de poli-L-lisina (SIGMA P2636, St. Louis, MO, USA) foi assepticamente preparada com um tampão de borato 0,15 M (pH 8,5). 100 µl/reservatório da solução foram adicionados à placa de cultura de poliestireno de 96 reservatórios e incubados na temperatura ambiente por uma ou mais horas ou a 4° C durante a noite ou mais tempo. A placa de cultura de poliestireno de 96 reservatórios revestida foi lavada com água estéril quatro ou mais vezes, e depois secada ou enxaguada com, por exemplo, PBS estéril ou médio, e usado para plaquear célula. As células plaqueadas foram cultivadas na placa de cultura a 37° C em 5 % de CO₂-95 % de ar por um dia. Depois, a quantidade total do meio foi substituída com um meio Neurobasal®/B27/2-ME fresco, e depois as células foram cultivadas por mais três dias.

(2) Adição do composto

O medicamento foi adicionado à placa de cultura no Dia 4 de cultura como segue. A quantidade total do meio foi removida dos reservatórios, e 180 µl/reservatório de meio neurobasal não contendo 2-ME e contendo 2 % de B-27 (Neurobasal/B27) foram adicionados a eles. Uma solução do composto de teste em sulfóxido de dimetila (daqui em diante abreviado como DMSO) foi diluído com Neurobasal/B27 de modo que a concentração inicial fosse 10 vezes a concentração final. 20 µl/reservatório da diluição foram adicionados e suficientemente misturados com o meio. A concentração de DMSO final foi de 1 % ou menos. Apenas o DMSO foi adicionado ao grupo de controle.

(3) Amostragem

As células foram cultivadas por três dias depois da adição do composto, e a quantidade total do meio foi coletada. O meio resultante foi usado como uma amostra de ELISA. A amostra não foi diluída para as
5 medições por ELISA de A β x-42 e diluída a 5 vezes com um diluente fornecido com um kit de ELISA para a medição por ELISA de A β x-40.

(4) Avaliação da sobrevivência celular

A sobrevivência celular foi avaliada por um ensaio de MTT de acordo com o seguinte procedimento. Depois de coletar o meio, 100
10 μ l/reservatório de um meio pré-aquecido foram adicionados aos reservatórios. Além disso, 8 μ l/reservatório de uma solução de 8 mg/ml de MTT (SIGMA M2128, St. Louis, MO, USA) em D-PBS(-) (Solução salina tamponada com fosfato de Dulbecco, SIGMA D8537, St. Louis, MO, USA) foram
adicionados aos reservatórios. A placa de cultura de poliestireno de 96
15 reservatórios foi incubada em um incubador a 37° C em 5 % de CO₂-95 % de ar por 20 minutos. 100 μ l/reservatório de um tampão de lise MTT foi
adicionado nesse ponto, e cristais de MTT formazan foram suficientemente dissolvidas no tampão no incubador a 37° C em 5 % de CO₂-95 % de ar.
Depois, a absorbância a 550 nm em cada reservatório foi medida. O tampão
20 de lise de MTT foi preparado como segue. 100 g de SDS (dodecil sulfato de sódio (lauril sulfato de sódio), WAKO 191-07145, Osaka, Japão) foram
dissolvidos em uma solução mista de 250 ml de N,N'-dimetilformamida (WAKO 045-02916, Osaka, Japão) com 250 ml de água destilada. 350 μ l de
cada um de ácido clorídrico concentrado e ácido acético concentrado foram
25 ainda adicionados à solução para permitir a solução para ter um pH final de cerca de 4,7.

Na medição, os reservatórios que não contiveram nenhuma célula plaqueada e contendo apenas o meio e solução e MTT foram estabelecidos como fundo (bkg). Os valores medidos foram respectivamente

aplicados à seguinte fórmula incluindo subtrair os valores de bkg deles. Assim, a proporção contra o grupo de controle (grupo não tratado com o medicamento, CTRL) (% de CTRL) foi calculado para comparar e avaliar as atividades de sobrevivência celular.

$$\% \text{ de CTRL} = (A550_{\text{amostra}} - A550_{\text{bkg}}) / (A550_{\text{CTRL}} - \text{bkg}) \times 100$$

(A550_amostra: absorbância a 550 nm de reservatório de amostra, A550_bkg: absorbância a 550 nm de reservatório de fundo, A550_CTRL: absorbância a 550 nm do reservatório de grupo controle)

10 (5) ELISA A β

Para ELISA A β , Amilóide β de Ser Humano/Rato (42) Kit ELISA Wako (#290 - 62601) e β Amilóide Ser Humano/Rato (40) Kit ELISA Wako (#294 - 62501) da Wako Pure Chemical Industries, Ltd., ou Kit de Ensaio de Amilóide beta Humano (1-42) (#27711) e Kit de Ensaio de Amilóide beta Humano (1-40) (#27713) da Immuno-Biological Laboratories, Co., Ltd. (IBL Co., Ltd.) foram usados. ELISA A β foi realizado de acordo com os protocolos recomendados pelos fabricantes (métodos descrito nos documentos anexos). Entretanto, a curva de calibração de A β foi criada usando peptídeo beta-amilóide 1-42, rato e peptídeo beta-amilóide 1-40, rato (Calbiochem, #171596 [A β ₄₂], #171593 [A β ₄₀]).

20 (6) Resultados

Os resultados são mostrados nas Tabelas 4-1, 4-2 e 4-3 como porcentagem para a concentração A β no meio do grupo de controle (% de CTRL).

25 [Tabela 4-1]

Composto de Teste	Atividade para reduzir a produção de A β ₄₂ IC ₅₀ (nM)
Exemplo 1	77
Exemplo 2	187
Exemplo 3	41
Exemplo 4	69

Exemplo 5	125
Exemplo 6	156
Exemplo 7	76
Exemplo 8	113
Exemplo 9	60
Exemplo 10	84
Exemplo 12	101
Exemplo 13	129
Exemplo 14	146
Exemplo 16	201
Exemplo 18	183
Exemplo 19	54
Exemplo 20	82
Exemplo 21	195
Exemplo 22	30
Exemplo 23	130
Exemplo 24	36
Exemplo 25	141
Exemplo 26	6
Exemplo 27	5
Exemplo 28	16

[Tabela 4-2]

Composto de Teste	Atividade para reduzir a produção de A β 42 IC50 (nM)
Exemplo 29	23
Exemplo 30	54
Exemplo 31	31
Exemplo 32	41
Exemplo 33	63
Exemplo 34	23
Exemplo 35	23
Exemplo 36	109
Exemplo 37	20
Exemplo 38	52
Exemplo 39	130
Exemplo 40	100
Exemplo 41	141
Exemplo 51	67
Exemplo 52	86
Exemplo 53	40
Exemplo 54	74
Exemplo 55	111

Exemplo 58	67
Exemplo 60	96
Exemplo 63	103
Exemplo 74	140
Exemplo 75	146
Exemplo 77	141
Exemplo 84	37
Exemplo 85	64
Exemplo 96	89
Exemplo 101	88
Exemplo 105	61

[Tabela 4-3]

Composto de Teste	Atividade para reduzir a produção de A β 42 IC50 (nM)
Exemplo 107	78
Exemplo 108	60
Exemplo 109	100
Exemplo 111	129

Os resultados nas Tabelas 4-1, 4-2 e 4-3 confirmaram que o composto da presente invenção tem um efeito de reduzir a produção de A β 42.

Exemplo de Teste 2

5 Efeito sobre a produção de amiloide β em fluido cerebrospinal, cérebro, e plasma de ratos

Os animais foram movidos para um laboratório no dia anterior do início do experimento (Dia 0). Números individuais provisórios foram designados para a cauda dos animais com uma caneta a óleo. Seus pesos corporais foram medidos, e a alocação de tratamento foi realizada. Depois disso, números individuais foram designados aos animais novamente. Um veículo ou amostra foi de modo forçado oralmente administrado aos ratos uma vez ao dia em três dias desde o início do experimento (Dia 1) (5 ml/kg). Seis horas depois do final da administração oral, Nembutal (Dainippon
10 Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka) foi intraperitonealmente administrado aos ratos (50 mg/kg). Sob anestesia, a região posterior do pescoço foi incisada, e uma agulha 25G foi inserida na cisterna cerebelomedular para coletar cerca de
15

100 μ L de fluido cerebrospinal. O fluido cerebrospinal coletado foi colocado em um tubo contendo 1 μ L de 100 mmol/L de p-ABSF e conservado em gelo de modo a impedir a decomposição de A β . Depois disso, a cavidade abdominal foi aberta, e cerca de 2,5 ml de sangue foram coletados da aorta abdominal usando uma seringa de heparina e conservada em gelo. Finalmente, os ratos foram decapitados, o cérebro foi removido e levemente lavado com salmoura, o peso úmido de cada metade do cérebro foi depois medido, e cada metade do cérebro foi colocado em um tubo de 15 ml e congelado com nitrogênio líquido. A amostra de cérebro removida foi crioconservada até a medição. O fluido cerebrospinal foi centrifugado a 4° C a 7.000 rpm por cinco minutos, e depois o sobrenadante foi coletado para medir A β . O sangue foi centrifugado a 4° C a 3.000 rpm por cinco minutos, e depois o plasma foi coletado para medir A β .

Para as medições de A β 40 e A β 42, o fluido cerebrospinal ou plasma foram diluídos com um diluente fornecido com um kit de medição de A β . 70 % de ácido fórmico foi adicionado ao tecido cerebral (cérebro direito) a 1 ml por 100 mg (peso úmido) do tecido, e o tecido cerebral foi sonificado. Imediatamente depois da sonicação, a mistura foi diluída 20 vezes com um tampão de Tris de 0,9 mol/L (pH 12) e neutralizada. O líquido neutralizado foi diretamente usado para a medição de A β .

A β foi medido de acordo com a instrução anexa ao kit de medição. Especificamente, 100 μ L de cada um do fluido cerebrospinal diluído, a amostra de plasma diluída, ou o líquido cerebral original antes da neutralização foram adicionados a uma microplaca tendo anticorpos de A β 40 e A β 42 de fase sólida. 100 μ L de cada uma de várias concentrações de soluções padrão de A β foram adicionados à microplaca, e a reação foi realizada a 4° C durante a noite. A microplaca foi lavada com uma solução de lavagem fornecida com o kit de medição cinco vezes. Depois, um anticorpo secundário rotulado com HRP foi adicionado à microplaca, e reação foi

realizada a 4° C por uma hora. Depois desta reação, a microplaca foi lavada com a mesma solução de lavagem cinco vezes e colorida com uma solução de TMB, e a reação de cor foi interrompida por uma solução de parada. Depois, a absorbância a 450 nm foi medida pelo SPECTRA MAX 190 (Molecular Devices, Sunnyvale, Califórnia, USA). As concentrações de A β 40 e A β 42 em cada amostra foram calculadas a partir da curva padrão.

Efeitos da Invenção

10 O composto da fórmula geral (I) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a presente invenção tem um efeito de reduzir a produção de A β 42 ou semelhante. Conseqüentemente, a presente invenção pode particularmente fornecer um agente terapêutico ou profilático para uma doença neurodegenerativa causada por A β tal como o mal de Alzheimer ou a síndrome de Down.

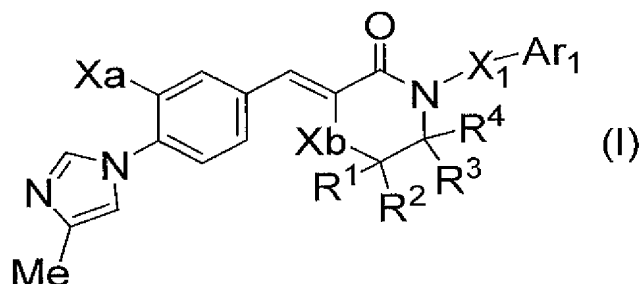
Aplicabilidade Industrial

15 O composto da fórmula geral (I) da presente invenção tem um efeito de reduzir a produção de A β 40 e A β 42, e assim é particularmente útil como um agente profilático ou terapêutico para uma doença neurodegenerativa causada por A β tal como o mal de Alzheimer ou a síndrome de Down.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula (I):

[Fórmula 1]



em que

(a) R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ;

X_1 representa um grupo alquilenos C_{1-6} , em que o grupo alquilenos C_{1-6} pode ser substituído com 1 a 3 grupos hidroxila ou grupos alquila C_{1-6} , em que os grupos alquila C_{1-6} podem ser substituídos com 1 a 3 grupos hidroxila, ou um grupo cicloalquila C_{3-13} formado por dois grupos alquila C_{1-6} ligados entre si ao mesmo átomo de carbono do grupo alquilenos C_{1-6} ;

X_a representa um grupo metóxi ou um átomo de flúor;

X_b representa um átomo de oxigênio ou um grupo metileno, contanto que X_b seja apenas um átomo de oxigênio quando X_a é um grupo metóxi; e

Ar_1 representa um grupo arila, grupo piridinila, grupo arilóxi, ou grupo piridinilóxi que pode ser substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1;

(b) Ar_1-X_1- representa um grupo cicloalquila C_{3-8} condensado com um anel de benzeno, em que um grupo metileno no grupo cicloalquila C_{3-8} pode ser substituído com um átomo de oxigênio, o grupo cicloalquila C_{3-8} pode ser substituído com 1 a 3 grupos hidroxila e/ou grupos alquila C_{1-6} , e o

anel de benzeno pode ser substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1; e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X_a , e X_b são como definidos em (a);

(c) um de R^1 e R^2 e um de R^3 e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ; o outro de R^1 e R^2 e o outro de R^3 e R^4 , juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão respectivamente ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} , em que o grupo cicloalquila C_{3-8} pode ser substituído com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1; e X_1 , X_a , X_b , e Ar_1 são como definidos em (a) ou (b);

10 (d) Ar_1-X_1- e R^4 , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual Ar_1-X_1- é ligado e o átomo de carbono ao qual R^4 é ligado, forma um grupo heterocíclico de 4 a 8 membros contendo nitrogênio que pode ser substituído com um grupo arila ou grupo piridinila, em que um grupo metileno no grupo heterocíclico de 4 a 8 membros contendo nitrogênio pode ser substituído com
15 um grupo metileno substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1, um grupo vinileno que pode ser substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1, um átomo de oxigênio, ou um grupo imino que podem ser substituídos com um substituinte selecionado do Grupo Substituinte A1, e o grupo arila ou grupo piridinila
20 podem ser substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1; X_b representa um átomo de oxigênio; e R^1 , R^2 , R^3 , e X_a são como definidos em (a) e (b);

(e) R^1 e R^2 , juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} ; e R^3 , R^4 , X_1 , X_a , X_b , e Ar_1 são
25 como definidos em (a) e (b); ou

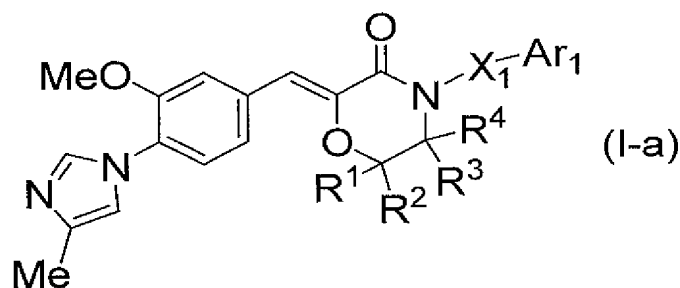
(f) R^3 e R^4 , juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo cicloalquila C_{3-8} ; e R^1 , R^2 , X_1 , X_a , X_b , e Ar_1 são como definidos em (a) e (b).

(Grupo Substituinte A1: (1) um átomo de halogênio, (2) um

grupo hidroxila, (3) um grupo ciano, (4) um grupo cicloalquila C_{3-8} , (5) um grupo cicloalcóxi C_{3-8} , (6) um grupo alquila C_{1-6} , em que o grupo alquila C_{1-6} pode ser substituído com 1 a 5 átomos de halogênio ou de um a três grupos alcóxi, (7) um grupo amino que pode ser substituído com um ou dois grupos alquila C_{1-6} , em que os grupos alquila C_{1-6} podem ser substituídos com 1 a 5 átomos de halogênio, (8) um grupo alcóxi C_{1-6} , em que o grupo alcóxi C_{1-6} pode ser substituído com 1 a 5 átomos de halogênio, e (9) um grupo carbamofila que pode ser substituído com um ou dois grupos alquila C_{1-6} , em que os grupos alquila C_{1-6} podem ser substituídos com 1 a 3 átomos de halogênio.)

2. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela fórmula (I-a):

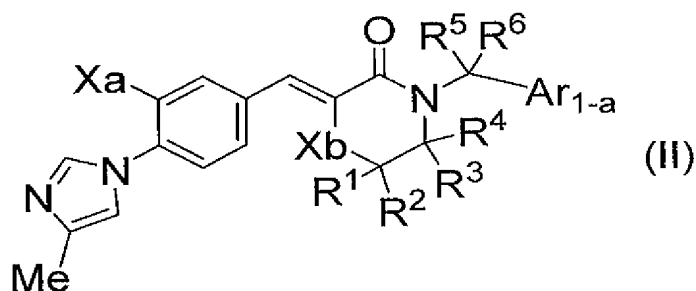
[Fórmula 2]



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X_1 , e Ar_1 estão de acordo com a reivindicação 1.

3. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela fórmula (II):

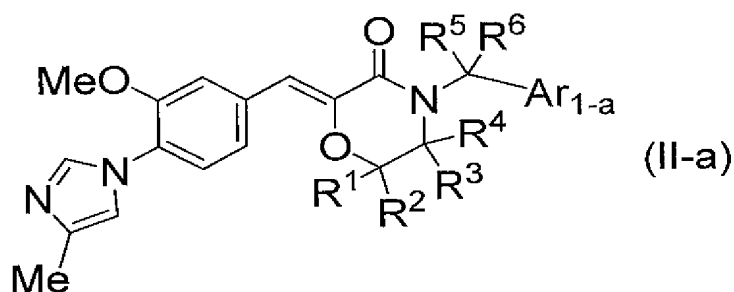
[Fórmula 3]



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X_a , e X_b estão de acordo com a reivindicação 1; R^5 e R^6 são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} , em que o grupo alquila C_{1-6} pode ser substituído com 1 a 3 grupos hidroxila; e Ar_{1-a} representa um grupo fenila ou grupo piridinila que podem ser substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1 de acordo com a reivindicação 1.

4. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela fórmula (II-a):

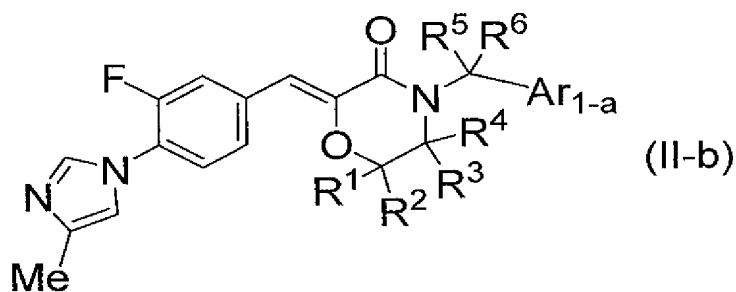
[Fórmula 4]



em que R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 estão de acordo com a reivindicação 1; e R^5 , R^6 , e Ar_{1-a} estão de acordo com a reivindicação 3.

5. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela fórmula (II-b):

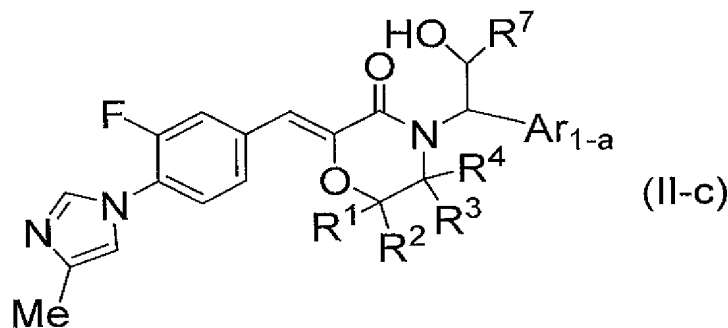
[Fórmula 5]



em que R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 estão de acordo com a reivindicação 1;
e R^5 , R^6 , e Ar_{1-a} estão de acordo com a reivindicação 3.

6. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela fórmula (II-c):

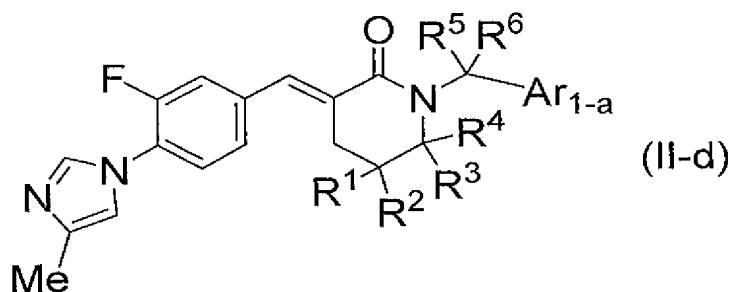
[Fórmula 6]



em que R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 estão de acordo com a reivindicação 1;
 R^7 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ; e Ar_{1-a} está de acordo com a reivindicação 3.

7. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela fórmula (II-d):

[Fórmula 7]



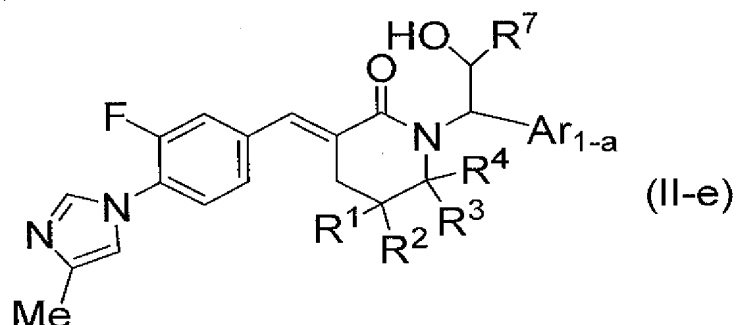
em que R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 estão de acordo com a reivindicação 1;

e R^5 , R^6 , e Ar_{1-a} estão de acordo com a reivindicação 3.

8. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela fórmula (II-e):

5

[Fórmula 8]

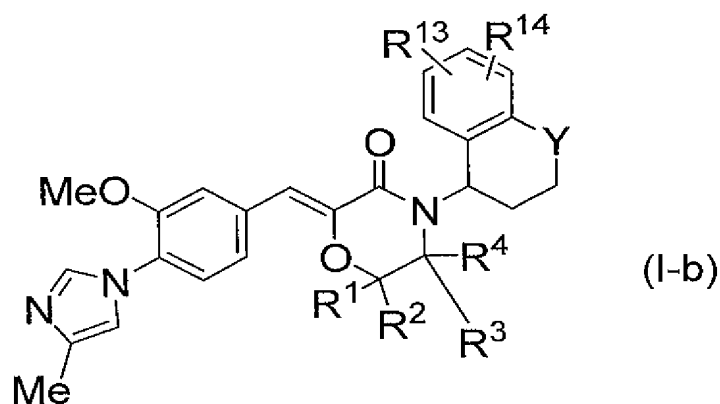


em que R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 estão de acordo com a reivindicação 1; Ar_{1-a} está de acordo com a reivindicação 3; e R^7 está de acordo com a reivindicação 6.

9. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela fórmula (I-b):

10

[Fórmula 9]



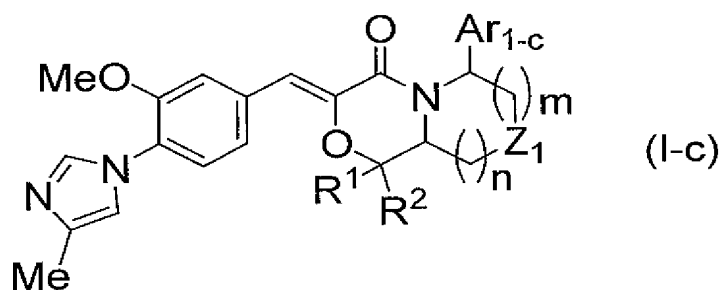
em que R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 estão de acordo com a reivindicação 1; R^{13} e R^{14} são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio ou um substituinte selecionado do Grupo Substituinte A1 de acordo com a reivindicação 1; e Y representa um grupo metileno ou um átomo de oxigênio.

15

10. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que R^{13} e R^{14} são os mesmos ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, ou um grupo alcóxi C_{1-6} .

5 11. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela fórmula (I-c):

[Fórmula 10]



em que R^1 e R^2 estão de acordo com a reivindicação 1; Ar_{1-c} representa um grupo fenila ou grupo piridinila que podem ser substituídos com 1 a 3 substituintes que são os mesmos ou diferentes e selecionados do Grupo Substituinte A1; Z_1 representa um grupo metileno ou grupo vinileno que podem ser substituídos com 1 ou 2 substituintes selecionados do Grupo Substituinte A1 de acordo com a reivindicação 1, um átomo de oxigênio, ou um grupo imino que podem ser substituídos com um substituinte selecionado do Grupo Substituinte A1; e n e m são os mesmos ou diferentes e cada um representa um número inteiro de 0 a 2.

12. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que Z_1 representa um grupo metileno, em que o grupo metileno pode ser substituído com 1 ou 2 substituintes que são os mesmos ou diferentes e selecionados do grupo que consiste de um grupo alquila C_{1-6} e um grupo hidroxila; e n e m cada um representa 1.

13. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo

de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que Z_1 representa um átomo de oxigênio, e n e m representam um número inteiro de 1.

14. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Ar_1 representa um grupo arila ou grupo piridinila, ou um grupo arila ou grupo piridinila substituído com 1 a 3 átomos de halogênio.

15. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Ar_1 representa um grupo fenila ou grupo piridinila, ou um grupo fenila ou grupo piridinila substituídos com 1 a 3 átomos de halogênio.

16. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do seguinte grupo:

1) (Z)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolin-3-ona,

2) (Z)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolin-3-ona,

20 3) (Z)-(S)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metil-4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolin-3-ona,

4) (Z)-(R)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metil-4-(3,4,5-trifluorobenzil)morfolin-3-ona,

5) (Z)-(S)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metil-4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolin-3-ona,

25 6) (Z)-(R)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metil-4-(2,3,4-trifluorobenzil)morfolin-3-ona,

7) (Z)-4-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

8) (Z)-(R)-4-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-

metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

9) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

10) (Z)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-[(S)-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]morfolin-3-ona,

11) (Z)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-[(R)-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]morfolin-3-ona,

12) (Z)-4-[(S)-croman-4-il]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

10 13) (Z)-(S)-4-[(S)-croman-4-il]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

14) (Z)-(R)-4-[(S)-croman-4-il]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

15 15) (Z)-(6S,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona,

16) (Z)-(6R,9aS)-6-(4-fluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona,

17) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

20 18) (Z)-(S)-4-[(R)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

19) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

25 20) (Z)-(S)-4-[(R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

21) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

22) (Z)-(S)-4-[(R)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

23) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2,3-difluoropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

24) (Z)-(S)-4-[(R)-1-(2,3-difluoropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

5 25) (Z)-(S)-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

26) (Z)-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

10 27) (Z)-4-[(R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

28) (Z)-(6R)-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metil-morfolin-3-ona,

15 29) (Z)-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]morfolin-3-ona,

30) (Z)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxipropil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]morfolin-3-ona,

20 31) (Z)-(S)-4-[(1R,2R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

32) (Z)-4-[(1R,2R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

25 33) (Z)-(S)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxipropil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

34) (Z)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxipropil]-2-[1-

- [3-metóxi-4-(metilimidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,
35) (Z)-(S)-4-[(S)-2-hidróxi-1-metil-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,
5 36) (Z)-(6S)-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-metilideno]-6-metil-4-[(S)-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]morfolin-3-ona,
37) (Z)-(6S)-4-[1-(4-fluorofenil)-1-metiletil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,
38) (Z)-(6S)-4-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,
10 39) (Z)-(6S,9aR)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona,
40) (Z)-(6S,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona,
15 41) (Z)-(6S,9aR)-6-(2,6-difluoropiridin-3-il)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzilideno]hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona,
42) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,
20 43) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2-cloropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,
44) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,
25 45) (Z)-(S)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,
46) (Z)-4-[(S)-1-(2-cloropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,
47) (Z)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-

4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

48) (Z)-4-[(S)-1-(6-fluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

5 49) (Z)-4-[(S)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

50) (Z)-4-[(S)-1-(2,3-difluoropiridin-4-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

51) (Z)-4-[(S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

10 52) (Z)-(R)-4-[(S)-1-(2,6-difluoropiridin-3-il)etil]-2-[1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

53) (Z)-(S)-4-(4-fluorobenzil)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

15 54) (Z)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-[(S)-1-(4-trifluorofenil)etil]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

55) (Z)-4-[(S)-croman-4-il]-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

56) (Z)-(S)-4-[(S)-croman-4-il]-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

20 57) (Z)-(S)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-6-metilmorfolin-3-ona,

58) (Z)-(S)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxipropil]-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6-metilmorfolin-3-ona,

25 59) (Z)-(S)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-4-[(1R,2R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropil]-6-metilmorfolin-3-ona,

60) (Z)-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-

il)fenil]metilideno]-4-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

61) (Z)-4-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxipropil]-2-[1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno]-6,6-dimetilmorfolin-3-ona,

62) 1-[1-(2,4-difluorofenil)etil]-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metilideno}piperidin-2-ona,

63) (E)-(S)-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-1-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-5-metilpiperidin-2-ona,

64) (E)-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-1-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]piperidin-2-ona,

65) (E)-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-1-[(2R,3R)-3-hidróxi-1,1-dimetilindan-2-il]piperidin-2-ona,

66) (E)-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-1-[(S)-2-hidróxi-1-metil-1-(3,4,5-trifluorofenil)etil]piperidin-2-ona,

67) (E)-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-1-[1-(4-fluorofenil)-1-metiletil]piperidin-2-ona,

68) (E)-(R)-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-1-[(1R,2R)-2-hidróxi-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-5-metilpiperidin-2-ona,

69) (E)-(S)-1-[(1R,2R)-1-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxipropil]-3-{1-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilideno}-5-metilpiperidin-2-ona,

70) (Z)-(6S,8aR)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-benzilideno]-6-(3,4,5-trifluorofenil)tetraidropirrol[2,1-c][1,4]oxazin-4-

ona,

71) (6S,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(Z)-metilideno}hexaidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona,

72) (6R,9aR)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(Z)-metilideno}-6-(3,4,5-trifluorofenil)-tetraidro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]-oxazin-4-ona,

73) (6R,9aR)-6-(3,4-difluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(Z)-metilideno}-tetraidro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]-oxazin-4-ona,

74) (6R,9aR)-6-(4-fluorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(Z)-metilideno}-tetraidro[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-4-ona e

75) (6R,9aR)-6-(4-clorofenil)-3-{1-[3-metóxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(Z)-metilideno}-tetraidro[1,4]oxazino[3,4-c]oxazin-4-ona.

17. Agente farmacêutico, caracterizado pelo fato de que compreende o composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 16 como um ingrediente ativo.

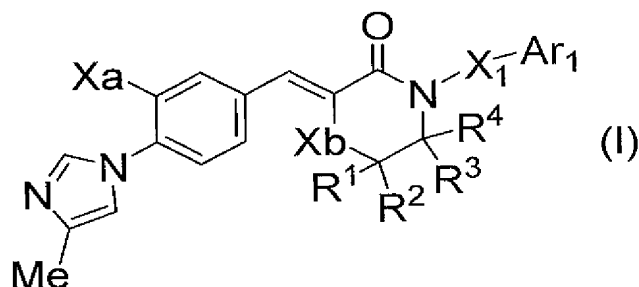
18. Agente farmacêutico de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que é para prevenção ou tratamento de uma doença causada por amilóide- β .

19. Agente farmacêutico de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que a doença causada por amilóide- β é mal de Alzheimer, demência senil, síndrome de Down, ou amiloidose.

RESUMO

“COMPOSTO OU UM SAL FARMACOLOGICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, E, AGENTE FARMACÊUTICO”

A presente invenção diz respeito a um composto representado
5 pela fórmula (I):



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

em que R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada um
representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ; X_1 representa
um grupo alquilenos C_{1-6} que pode ser substituído; X_a representa um grupo
10 metóxi ou um átomo de flúor; X_b representa um átomo de oxigênio ou um
grupo metileno, contanto que X_b seja apenas um átomo de oxigênio quando
 X_a é um grupo metóxi; e Ar_1 representa um grupo arila, grupo piridinila,
grupo arilóxi, ou grupo piridinilóxi que pode ter um substituinte tal como um
15 átomo de halogênio; e ao use do composto ou sal como um agente
farmacêutico.