

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

(21) **PI0621969-1 A2**

(62) Data de Depósito do Pedido Original:

PI0608758 - 30/03/2006

(22) Data de Depósito: 30/03/2006

(43) Data da Publicação: 07/07/2009

(RPI 2009)

Notificação de Depósito de Pedido Dividido:

RPI 2009 de 07/07/2009



* B R P I 0 6 2 1 9 6 9 A 2 *

(51) Int.Cl.:

A61K 31/445 (2009.01)

C07D 413/12 (2009.01)

C07D 413/14 (2009.01)

(54) Título: **Piperidinas substituídas, bem como uso das mesmas e preparação farmacêutica**

(30) Prioridade Unionista: 31/03/2005 US 60/666,556, 16/12/2005 US 60/750,853, 16/12/2005 US 60/750,853, 31/03/2005 US 60/666,556

(73) Titular(es): Speedel Experimenta AG

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

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006061197 de 30/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/103277 de 05/10/2006

(57) Resumo: "PIPERIDINAS SUBSTITUÍDAS, BEM COMO USO DAS MESMAS E PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA".

A presente invenção refere-se a novas piperidinas substituídas das Fórmulas gerais (I) e (II) com as definições substituintes como esclarecidas com detalhes na descrição que são descritas. Os compostos são adequados em particular como inibidores de renina e são altamente potentes.



PI0621969-1

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PIPERIDINAS SUBSTITUÍDAS, BEM COMO USO DAS MESMAS E PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA**".

Dividido do PI 0608758-2, depositado em 30.03.2006.

5 Campo da Invenção

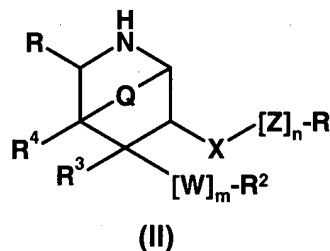
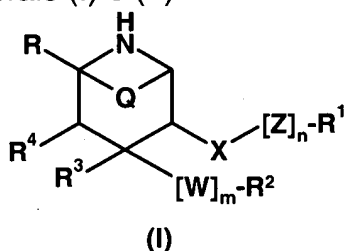
A presente invenção refere-se a novas piperidinas substituídas, a processos para sua preparação e ao uso dos compostos como medicamentos, em particular como inibidores de renina.

Antecedentes da Invenção

- 10 Derivados de piperidina para uso como medicamentos são descritos, por exemplo, por WO 97/09311. Entretanto, com respeito especial à inibição de renina, existe ainda uma necessidade para ingredientes ativos altamente potentes. Neste contexto, o melhoramento das propriedades farmacocinéticas está em primeiro plano. Estas propriedades direcionadas a melhor biodisponibilidade são, por exemplo, absorção, estabilidade metabólica, solubilidade ou lipofilicidade.

Descrição Detalhada da Invenção

A invenção, portanto, fornece piperidinas substituídas das Fórmulas gerais (I) e (II)



- 20 em que

R é C₂₋₈-alquenila, C₁₋₈-alquila, C₂₋₈-alquinila, C₀₋₈-alquil-carbonil-amino-C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₈-alquila, C₁₋₈-alquil-sulfonil-C₁₋₈-alquila, cabamoil-C₀₋₈-alquila opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilada, carboxil-C₀₋₈-alquila opcionalmente O-C₁₋₈-alquilada, ureído-C₁₋₈-alquila ou heterociclilcarbonil-C₀₋₈-alquila opcionalmente N e/ou N' mono-, di- ou tri-C₁₋₈-alquilada, cada um dos referidos radicais pode ser substituído, preferivelmente por 1-4 C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcoxycarbonil-(N-C₁₋₈-alquil)-amino, C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquil-carbonil-(N-C₁₋₈-alquil)-amino, C₁₋₈-

alquil-sulfanila, C₁₋₈-alquil-sulfinila, aril-C₀₋₈-alcóxi, que é opcionalmente substituída por 1 ou 2 radicais de arila ou C₁₋₈-alcóxi, arila, que é opcionalmente substituída por 1 ou 2 radicais de arila ou C₁₋₈-alcóxi, aril-amino, ciano, C₃₋₈-cicloalcóxi, halogênio, heterociclil-C₀₋₈-alquila, heterociclil-C₀₋₈-alcóxi, heterociclil-C₀₋₈-alquil-amino, heterociclil-carbonila, hidroxila, amino opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, cabamoil-C₀₋₈-alquila opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilada, carbamoilóxi opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilada, sulfamoíla opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilada, carbamoíla opcionalmente N-arilada ou substituída por N-heterociclila, oxo, trifluorometóxi ou trifluorometila;

R¹ é arila ou heterociclila;

R² é acenaftila, cicloexila, diazinila, furila, imidazolila, naftila, oxadiazolila, oxazolila, fenila, pirazinila, piridila, pirimidinila, pirrolila, oxopiridinila, tetrazolila, tienila, ou triazolila, cada um dos referidos radicais pode ser substituído por grupos 1-3 C₁₋₈-alcanoilóxi-C₁₋₈-alquila, C₂₋₈-alquenilóxi, C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcoxicarbonila, C₁₋₈-alcoxicarbonilóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquila, carbóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilsulfanila, C₁₋₈-alquilsulfanila, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alquila, ciano, ciano-C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₆-alcóxi-C₀₋₆-alquil-C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcóxi-C₁₋₈-alquila, halo-C₁₋₈-alquila, halogênio, hidróxi-C₁₋₈-alquila, hidroxila, óxido, trifluorometóxi ou trifluorometila, ou um grupo C₁₋₈-alquilenodióxi, e/ou por um radical L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U;

L1, L2, L3, L4 e L5 são cada qual independentemente uma ligação, C₁₋₈-alquilenos, C₂₋₈-alquenilenos ou C₂₋₈-alquinilenos, C₃₋₈-cicloalquenos ou estão ausentes;

T1, T2, T3 e T4 são cada qual independentemente

- (a) uma ligação, ou estão ausentes, ou são um dos grupos
- (b) -CH(OH)-
- (c) -CH(OR⁶)-

- (d) $-\text{CH}(\text{NR}^5\text{R}^6)-$
 (e) $-\text{CO}-$
 (f) $-\text{CR}^7\text{R}^8-$
 (g) $-\text{O}-$ ou $-\text{NR}^6-$
 5 (h) $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$
 (i) $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$
 (j) $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$
 (k) $-\text{CONR}^6-$
 (l) $-\text{NR}^6\text{CO}-$
 10 (m) $-\text{O}-\text{CO}-$
 (n) $-\text{CO}-\text{O}-$
 (o) $-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$
 (p) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^6-$
 (q) $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^6)-$
 15 (r) $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{O}-$
 (s) pirrolidinileno, piperidinileno ou piperazinileno
 (t) $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})-$,

em que as ligações partindo de (b)-(t) induzem a um átomo de carbono saturado ou aromático do grupo adjacente se a ligação partir de um heteroátomo, e em que não mais do que dois grupos (b)-(f), três grupos (g)-(h) e um grupo (i)-(t) estiverem presentes;

R^3 é hidrogênio, hidroxila, C_{1-8} -alcóxi ou C_{2-8} -alquenilóxi;

R^4 é hidrogênio, C_{2-8} -alquenila, C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -alquila, opcionalmente (N- C_{1-8} -alquil)- C_{1-8} -alcoxycarbonil-amino- C_{1-8} -alcóxi, opcionalmente (N- C_{1-8} -alquil)- C_{1-8} -alquilcarbonil-amino- C_{1-8} -alcóxi, opcionalmente (N-mono- ou N,N-di- C_{1-8} -alquil)-amino- C_{1-8} -alcóxi, benzila, C_{3-8} -cicloalquilóxi, C_{3-8} -cicloalquilóxi- C_{1-8} -alcóxi, heterociclil- C_{0-8} -alcóxi, heterociclilóxi- C_{1-8} -alcóxi, hidróxi, hidróxi- C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alcóxi, hidróxi- C_{1-8} -alquila, oxo ou um grupo

30 $\text{R}^{4a}\text{-Z1-X1-}$ em que R^{4a} é

- (a) H-
 (b) C_{1-8} -alquil-

- 5 (c) C₂₋₈-alquenil-
 (d) hidróxi-C₁₋₈-alquil-
 (e) poliidroxi-C₁₋₈-alquil-
 (f) C₁₋₈-alquil-O-C₁₋₈-alquil-
 (g) aril-
 (h) heterociclil-
 (i) arilalquil-
 (j) heterociclilalquil-
 (k) ariloxialquil-
 10 (l) heterocicliloxialquil-
 (m) (R⁵, R⁶)N-(CH₂)₁₋₃-
 (n) (R⁵, R⁶)N-
 (o) C₁₋₈-alquil-S(O)₀₋₂-
 (p) aril-S(O)₀₋₂-
 15 (q) heterociclil-S(O)₀₋₂-
 (r) HO-SO₃- ou sais dos mesmos
 (s) H₂N-C(NH)-NH-
 (t) NC-

20 e as ligações partindo de (n)-(t) induzem a um átomo de carbono do grupo
 adjacente e este átomo de carbono é saturado se a ligação partir de um he-
 teroátomo;

Z1

- (a) é uma ligação, é ausente, ou é um dos grupos
 (b) -C₁₋₈-alquilen-
 25 (c) -C₂₋₈-alquilen-
 (d) -O-, -N(R¹¹)-, -S(O)₀₋₂-
 (e) -CO-
 (f) -O-CO-
 (g) -O-CO-O-
 30 (h) -O-CO-N(R¹¹)-
 (i) -N(R¹¹)-CO-O-
 (j) -CO-N(R¹¹)-

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

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

(m) $-CH(OR^9)-$

5 e as ligações partindo de (d) e (f)-(m) induzem a um átomo de carbono do grupo adjacente e este átomo de carbono é saturado se a ligação partir de um heteroátomo;

X1

(a) é uma ligação, é ausente, ou é um dos grupos

(b) $-O-$

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

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

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

ou R^3 e R^4 na Fórmula (I) juntos são uma ligação;

15 R^5 e R^6 são cada qual independentemente hidrogênio, C_{1-8} -alquila, C_{2-8} -alquenila, aril- C_{1-8} -alquila ou acila, ou, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, são um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros que pode conter um átomo adicional de nitrogênio, oxigênio ou enxofre ou um grupo $-SO-$ ou $-SO_2-$, e o átomo de nitrogênio adicional pode opcionalmente ser substituído por radicais de C_{1-8} -alquila;

20 R^7 e R^8 , juntamente com o átomo de carbono ao que eles são ligados, são um anel de 3 a 7 membros que pode conter um ou dois átomos $-O-$ ou $-S-$ ou grupos $-SO-$ ou $-SO_2-$;

R^9 é hidrogênio, C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, acila ou arilalquila;

25 R^{10} é carboxialquila, alcóxicarbonilalquila, alquila ou hidrogênio;

R^{11} é hidrogênio ou C_{1-8} -alquila;

R^{12} é hidrogênio ou C_{1-8} -alquila;

Q é etileno ou está ausente (Fórmula I) ou é etileno ou metileno (Fórmula II);

30 U é hidrogênio, C_{1-8} -alquila, ciano, C_{3-8} -cicloalquila, arila ou heterociclila opcionalmente substituída;

W é oxigênio ou enxofre;

X é uma ligação, oxigênio ou enxofre, ou é um grupo $>\text{CH-R}^{11}$, $>\text{CHOR}^9$, $-\text{O-CO-}$, $>\text{CO}$, $>\text{C=NOR}^{10}$, $-\text{O-CHR}^{11}$ ou $-\text{O-CHR}^{11}\text{-CO-NR}^9$ e a ligação partindo de um átomo de oxigênio ou enxofre induz a um átomo de carbono do grupo Z ou a R^1 ;

5 Z é C_{1-8} -alquilenos, C_{2-8} -alquenilenos, hidróxi- C_{1-8} -alquilideno, $-\text{O-}$, $-\text{S-}$, $-\text{O-alqu-}$, $-\text{S-alqu-}$, $-\text{alqu-O-}$, $-\text{alqu-S-}$ ou $-\text{alqu-NR}^9$ -, em que alqu é C_{1-8} -alquilenos; e em que

(a) se Z é $-\text{O-}$ ou $-\text{S-}$, X é $>\text{CH-R}^{11}$ e ou R^2 contém um substituinte $\text{L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U}$ ou R^4 é um substituinte diferente de hidrogênio como definido acima;

(b) se Z é $-\text{O-alqu-}$ ou $-\text{S-alqu-}$, X é $>\text{CH-R}^{11}$; e

(c) se X é uma ligação, Z é C_{2-8} -alquenilenos, $-\text{alqu-O-}$ ou $-\text{alqu-S-}$;

m é 0 ou 1;

n é 0 ou 1;

15 e sais dos mesmos.

Exemplos de radicais de alquila e alcóxi, que podem ser lineares ou ramificados, são radicais de C_{1-8} -alquila e C_{1-8} -alcóxi tais como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, e metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, sec-butóxi e terc-butóxi respectivamente, além disso, C_0 -alcóxi designa $-\text{O-}$. Os radicais de C_{1-8} -alquilenodióxi são preferivelmente metilenodióxi, etilenodióxi e propilenodióxi. Exemplos de radicais de C_{1-8} -alcanoíla, que podem ser lineares ou ramificados, são acetila, propionila e butirila. Cicloalquila é um radical de hidrocarboneto cíclico, saturado tendo 3 a 12 átomos de carbono, isto é, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, biciclo[2,2,1]heptila, ciclooctila, biciclo[2,2,2]octila e adamantila. Os radicais de C_{1-8} -alquilenos, que podem ser lineares ou ramificados, são, por exemplo, metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, 2-metilbutileno, 2-metilbutil-2-eno, butil-2-eno, butil-3-eno, propil-2-eno, tetra-, penta- e hexametileno. Os radicais de C_{2-8} -alquenilenos, que podem ser lineares ou ramificados, são, por exemplo, vinileno e propenileno. Os radicais de C_{2-8} -alquinilenos, que podem ser lineares ou ramificados, são, por exemplo, etinileno; os radicais de acila são radicais

de alcanóila, preferivelmente radicais de C₁₋₈-alcanóila, ou radicais de aroíla tal como benzoíla. Arila significa radicais aromáticos mono- ou policíclicos que podem ser mono- ou polissubstituídos, por exemplo, fenila, fenila substituída, naftila, naftila substituída, tetraidronaftila ou tetraidronaftila substituída.

- 5 Exemplos de substituintes em tais radicais de arila ou em radicais de heterociclila são C₁₋₈-alquila, trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, amino, C₂₋₆-alquenila, C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilsulfínila, C₁₋₈-alquilcarbonilóxi, hidroxila, halogênio, ciano, carbamoíla, carboxila e C₁₋₈-alquilenodióxi, e também fenila, fenóxi, feniltio, fenil-C₁₋₈-alquila ou fenil-C₁₋₈-alcóxi cada um opcionalmente
- 10 substituído por halogênio, C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcóxi ou diidróxi-C₁₋₈-alquilaminocarbonila. Outros exemplos de substituintes em radicais de arila ou heterociclila são oxo, C₁₋₈-alcoxycarbonilfenila, hidróxi-C₁₋₈-alquilfenila, benzilóxi, piridilcarbonilamino-C₁₋₈-alquila, C₂₋₆-alquenilóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, hidróxi-C₁₋₈-alcóxi, di-C₁₋₈-alquil-
- 15 amino, 2,3-diidroxipropóxi, 2,3-diidroxipropóxi-C₁₋₈-alcóxi, 2,3-dimetoxipropóxi, metoxibenzilóxi, hidroxibenzilóxi, fenotilóxi, metilenodioxibenzilóxi, dioxolanil-C₁₋₈-alcóxi, ciclopropil-C₁₋₈-alquila, ciclopropil-C₁₋₈-alcóxi, hidróxi-C₁₋₈-alcóxi, carbamoilóxi-C₁₋₈-alcóxi, piridilcarbamoilóxi-C₁₋₈-alcóxi, benzoilóxi-C₁₋₈-alcóxi, picolilóxi, C₁₋₈-alcoxycarbonila, C₀₋₆-alquilcarbonilamino, C₀₋₆-alquil-
- 20 carbonilamino-C₁₋₈-alquila, C₀₋₆-alquilcarbonilamino-C₁₋₈-alcóxi, (N-C₁₋₈-alquil)-C₀₋₆-alquilcarbonilamino-C₁₋₈-alquila, (N-C₁₋₈-alquil)-C₀₋₆-alquilcarbonilamino-C₁₋₈-alcóxi, C₃₋₈-cicloalquilcarbonilamino-C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalquilcarbonilamino-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, hidróxi-C₁₋₈-alquila, hidróxi-
- 25 C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, hidróxi-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcoxycarbonilamino-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcoxycarbonilamino-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilaminocarbonilamino-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilaminocarbonilamino-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, di-C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alquila, di-C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcoxycarbonilóxi-C₁₋₈-
- 30 alquila, C₁₋₈-alquilcarbonilóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilcarbonilóxi-C₁₋₈-alcóxi, ciano-C₁₋₈-alquila, ciano-C₁₋₈-alcóxi, 2-oxooxazolidinil-C₁₋₈-alquila, 2-oxooxazolidinil-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcoxycarbonil-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcoxycarbonil-C₁₋₈-

alcóxi, C₁₋₈-alquilsulfonilamino-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilsulfonilamino-C₁₋₈-alcóxi, (N-C₁₋₈-alquil)-C₁₋₈-alquilsulfonilamino-C₁₋₈-alquila, (N-C₁₋₈-alquil)-C₁₋₈-alquilsulfonilamino-C₁₋₈-alcóxi, amino-C₁₋₈-alquila, amino-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alcóxi, di-C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alquila, di-C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilsulfonil-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilsulfonil-C₁₋₈-alcóxi, carbóxi-C₁₋₈-alquila, carbóxi-C₁₋₈-alcóxi, carbóxi-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilcarbonila, acil-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, (N-C₁₋₈-alquil)-C₁₋₈-alcoxycarbonilamino, (N-hidróxi)-C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alquila, (N-hidróxi)-C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alcóxi, (N-hidróxi)amino-carbonil-C₁₋₈-alquila, (N-hidróxi)aminocarbonil-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcoxiamino-carbonil-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcoxiaminocarbonil-C₁₋₈-alcóxi, (N-C₁₋₈-alcóxi)-C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alquila, (N-C₁₋₈-alcóxi)-C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alcóxi, (N-acil)-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilamino, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilcarbamoíla, (N-C₁₋₈-alquil)-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilcarbamoíla, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilcarbo-
nila, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilcarbonilamino, (N-C₁₋₈-alquil)-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilcarbonilamino, 1-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilimidazol-2-ila, 1-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquiltetrazol-5-ila, 5-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquiltetrazol-1-ila, 2-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquil-4-oxo-imidazol-1-ila, cabamoil-C₁₋₈-alquila, cabamoil-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilcarbamoíla, di-C₁₋₈-alquilcarbamoíla, C₁₋₈-alquilsulfonila, C₁₋₈-alquilami-
dinila, acetamidinil-C₁₋₈-alquila, O-metiloximil-C₁₋₈-alquila, O,N-dimetilidroxil-amino-C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₈-alcanoíla, aril-C₁₋₈-alcanoíla, heteroci-
clil-C₁₋₈-alcanoíla; e também piridila, piridilóxi, piridiltio, piridilamino, piridil-C₁₋₈-alquila, piridil-C₁₋₈-alcóxi, pirimidinila, pirimidinilóxi, pirimidiniltio, pirimidini-
lamino, pirimidinil-C₁₋₈-alquila, pirimidinil-C₁₋₈-alcóxi, tienila, tienil-C₁₋₈-alquila,
25 tienil-C₁₋₈-alcóxi, furila, furil-C₁₋₈-alquila, furil-C₁₋₈-alcóxi cada um opcional-
mente substituído por halogênio, C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcóxi ou diidróxi-C₁₋₈-
alquilaminocarbonila.

O termo heterociclila significa um sistema de anel monocíclico saturado ou insaturado, de 4 a 8 membros, particular e preferivelmente 5 ou
30 6 membros, um sistema de anel bicíclico saturado ou insaturado, de 7 a 12 membros, particular e preferivelmente 9 ou 10 membros, e também um sis-
tema de anel tricíclico saturado ou insaturado de 7 a 12 membros, em cada

caso tendo de 1 a 4 átomos de nitrogênio e/ou 1 ou 2 de enxofre ou oxigênio e compreendendo um átomo N, O ou S em pelo menos um anel, se também for possível para átomos de N, O ou S adicionais estarem presentes no mesmo anel. Os referidos radicais podem ser não-substituídos ou substituídos uma ou mais vezes, por exemplo. Uma ou duas vezes. Se também for possível para uma pluralidade de substituintes idênticos ou diferentes estarem presentes. Os substituintes preferidos são (no caso de radicais de heterociclila não-substituídos) alquila, hidroxila, alcóxi, ciano, óxido, nitrogênio, halogênio, e substituintes como definido acima para radicais de arila, ou (no caso de radicais de heterociclila saturados) alquila e alcóxi. Os exemplos de radicais de são piridila, tienila, pirazinila, triazolila, imidazolila, benzotiazolila, furila, piranila, tetraidropiranila, azetidínila, pirimidínila, morfolínila, quinazolinila, quinolila, quinoxalinila, isoquinolila, tetraidroquinolila, tetraidroisoquinolila, benzo[b]tienila, isobenzofuranila, benzoimidazolila, 2-oxobenzimidazolila, oxazolila, tiazolila, indolila, 2-oxo-1H-quinolinila, 2H-cromenila, 2-oxo-2H-cromenila, 1,1a,2,7b-tetraidro-ciclopropa[c]cromenila, 2-oxo-1a,7b-diidro-1H-ciclopropa[c]cromenila, pirrolila, 2-oxodiidrobenzo[d][1,3]oxazinila, 4-oxodiidroimidazolila, 5-oxo-4H-[1,2,4]triazinila, 3-oxo-4H-benzo[1,4]tiazinila, tetraidroquinoxalinila, 1,1,3-trioxodiidro-2H-1λ⁶-benzo[1,4]tiazinila, 1-oxopiridila, diidro-2H-benzo[1,4]oxazinila, 2-oxotetraidrobenzo[e][1,4]diazepinila, 2-oxodiidrobenzo[e][1,4]diazepinila, 1H-pirrolizinila, ftalazinila, 1-oxo-3H-isobenzofuranila, 4-oxo-3H-tieno[2,3-d]pirimidínila, 3-oxo-4H-benzo[1,4]oxazinila, [1,5]naftiridila, diidro-2H-benzo[1,4]tiazinila, 1,1-dioxodiidro-2H-benzo[1,4]tiazinila, 2-oxo-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazinila, diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazinila, 1H-pirrolo[2,3-b]piridila, benzo[1,3]dioxolila, benzooxazolila, 2-oxobenzooxazolila, 2-oxo-1,3-diidroindolila, 2,3-diidroindolila, 2-oxodiidro-1H-quinazolinila, indazolila ou benzofuranila. Os exemplos de radicais de heterociclila substituídos são nitrobenzotiazolila, feniltetrazolila, feniloxadiazolila, fenilpiperidinila, fenilpiperazinila, fenilpirrolidinila, tieniloxadiazolila, furaniloxadiazolila, benziloxadiazolila ou feniloxazolila. Os exemplos de radicais de heterociclila substituídos são dioxolanila, dioxanila, ditiolanila, ditiani-

morfolinila,

2-hidroximetilpirrolidinila, 3-hidroxipirrolidinila, 3,4-diidroxipirrolidinila, 4-hidroxipiperidinila, 4-oxopiperidinila, 3,5-dimetilmorfolinila, 4,4-dioxotiomorfolinila, 4-oxotiomorfolinila, 2,6-dimetilmorfolinila, tetraidropiranila, 2-oxoimidazolidinila, 2-oxooxazolidinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolidinila, 2-oxo-[1,3]oxazinila, 2-oxoazepanila, 2-oxotetraidropirimidinila e os semelhantes.

No caso de R^1 , R^{4a} e R^9 , os radicais de arila, aroila e heterocicli-
la podem adicionalmente ser substituídos por heterociclilalquila, heterocicli-
lalcóxi, heterociclilalcoxialquila ou heterociclila, por exemplo, piperidinoalqui-
la, piperidinoalcóxi, piperidinoalcoxialquila, morfolinoalquila, morfolinoalcóxi,
morfolinoalcoxialquila, piperazinoalquila, piperazinoalcóxi, piperazinoalcoxi-
alquila, [1,2,4]-triazol-1-ilalquila, [1,2,4]-triazol-1-ilalcóxi, [1,2,4]-triazol-4-
ilalquila, [1,2,4]-triazol-4-ilalcóxi, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilalquila, [1,2,4]-oxa-
diazol-5-ilalcóxi, 3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilalquila, 3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-
5-ilalcóxi, 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilalquila, 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-
ilalcóxi, tetrazol-1-ilalquila, tetrazol-1-ilalcóxi, tetrazol-2-ilalquila, tetrazol-2-
ilalcóxi, tetrazol-5-ilalquila, tetrazol-5-ilalcóxi, 5-metiltetrazol-1-ilalquila, 5-
metiltetrazol-1-ilalcóxi, tiazol-4-ilalquila, tiazol-4-ilalcóxi, oxazol-4-ilalquila,
oxazol-4-ilalcóxi, 2-oxopirrolidinilalquila, 2-oxopirrolidinilalcóxi, imidazolilalqui-
la, imidazolilalcóxi, 2-metilimidazolilalquila, 2-metilimidazolilalcóxi, N-metil-
piperazinoalquila, N-metilpiperazinoalcóxi, N-metilpiperazinoalcoxialquila, e
também alquilaminoalquila, alquilaminoalcóxi, alquilaminoalcoxialquila, mo-
no- e poliidroxi-alquila, -alcóxi, -alcoxialquila e -alcoxialcóxi, carbamoilalquiló-
xi, C_{1-8} -alcóxi, amino- C_{1-8} -alcóxi, hidróxi- C_{1-8} -alcóxi, dioxolanila, dioxanila,
ditiolanila, ditianila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, pirrolila, 4-
metilpiperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, 2-hidroximetilpirrolidinila, 3-
hidroxipirrolidinila, 3,4-diidroxipirrolidinila, 3-acetamidometilpirrolidinila, 3- C_{1-8} -
alcóxi- C_{1-8} -alquilpirrolidinila, 4-hidroxipiperidinila, 4-oxopiperidinila, 3,5-
dimetilmorfolinila, 4,4-dioxotiomorfolinila, 4-oxotiomorfolinila, 2,6-
dimetilmorfolinila, 2-oxoimidazolidinila, 2-oxooxazolidinila, 2-oxopirrolidinila,
2-oxo[1,3]oxazinila, 2-oxotetraidropirimidinila e os semelhantes, ou pelo radi-

cal $-O-CH_2CH(OH)CH_2NR_x$ em que radical NR_x é a mono- ou di- C_{1-8} -alquilamino, piperidino, morfolino, piperazino ou N-metilpiperazino.

Exemplos de anéis heterocíclicos de 5 e 6 membros representados por NR^5R^6 são pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, 2-hidroximetilpirrolidinila, 3-hidroxipirrolidinila, 3,4-diidroxipirrolidinila, 4-hidroxipiperidinila, 4-oxopiperidinila, 3,5-dimetilmorfolinila, 4,4-dioxotiomorfolinila, 4-oxotiomorfolinila, 2,6-dimetilmorfolinila, 2-oxoimidazolidinila, 2-oxooxazolidinila, 2-oxopirrolidinila, 2-oxo-[1,3]oxazinila, 2-oxotetraidropirimidinil e os semelhantes. Exemplos de anéis de 3 a 7 membros representados por CR^7R^8 são ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, 1,3-dioxolanila, 1,3-dioxanila, 1,3-ditiolanila e 1,3-ditianila.

O termo poliidroxiálquila significa radicais de C_{1-7} -álquila que podem ser substituídos por grupos 2-6 hidroxila, por exemplo, glicerila, arabitila, sorbitila, etc.

Halogênio ou halo significa, por exemplo, flúor, cloro ou bromo, ou um radical simplesmente, multiplamente ou totalmente substituído por flúor, cloro ou bromo.

Os sais primeiramente os sais não-tóxicos ou farmacêuticamente usáveis de compostos da Fórmula (I) ou Fórmula (II). O termo "sais farmacêuticamente usáveis" abrange sais com ácidos inorgânicos ou orgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maléico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e os semelhantes.

Os sais de compostos tendo grupos de formação de sal são em particular sais de adição de ácido, sais com bases, ou, na presença de uma pluralidade de grupos de formação de sal, em alguns casos também sais misturados ou sais internos.

Tais sais grupos formados, por exemplo, de compostos da Fórmula (I) ou Fórmula (II) com um grupo ácido, por exemplo, um grupo carboxila ou sulfo, e são, por exemplo, os sais dos mesmos com bases adequadas tais como sais de metal não-tóxicos derivados de metais de grupo Ia,

Ib, Ila e IIb da Tabela Periódica dos Elementos, por exemplo, sais de metal de álcali, em particular sais de lítio, sódio, ou potássio, sais de metal alcalino-terroso, por exemplo, sais de magnésio ou cálcio, e também sais de zinco e sais de amônio, incluindo aqueles sais que são formados com aminas orgânicas, tais como mono-, di- ou trialkilaminas opcionalmente hidróxi-substituídas, em particular mono-, di- ou tri(alquila inferior)aminas, ou com bases de amônio quartenário, por exemplo, metil-, etil-, dietil- ou trietilamina, mono-, bis- ou tris(2-hidroxi(alquila inferior))aminas, tais como etanol-, dietanol- ou trietanolamina, tris(hidroximetil)metilamina ou 2-hidróxi-terc-butilamina, N,N-di(alquila inferior)-N-(hidroxi(alquila inferior))amina, tais como N,N-di-N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina, ou N-metil-D-glucamina, ou hidróxidos de amônio quartenário tais como hidróxido de tetrabutylamônio. Os compostos da Fórmula I, tendo um grupo básico, por exemplo, um grupo amino, podem formar sais de adição de ácido, por exemplo, com ácidos inorgânicos adequados, por exemplo, ácido halídrico tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico com a substituição de um ou ambos prótons, ácido fosfórico com substituição de um ou mais prótons, por exemplo, ácido fosfórico ou ácido metafosfórico, ou ácido pirofosfórico com substituição de um ou mais prótons, ou com ácidos carboxílicos, sulfônicos, fosfônicos orgânicos ou ácidos sulfâmicos N-substituídos, por exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maléico, hidróxiácido maléico, metilácido maléico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido glucônico, ácido glucárico, ácido glucurônico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido 4-aminossalicílico, ácido 2-fenoxibenzóico, ácido 2-acetoxibenzóico, ácido embônico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, e também aminoácidos, por exemplo, os alfa- aminoácidos acima mencionados, e também ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-metilbenzenossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, 2- ou 3-fosfoglicerato, 6-fosfato de glicose, ácido N-cicloexilsulfâmico (com formação dos cilamatos) ou com outros compostos orgânicos ácidos tal como ácido ascórbico.

Os compostos da Fórmula (I) ou Fórmula (II) tendo grupos acídicos ou básicos podem também formar sais internos.

Os sais obtidos podem também ser convertidos em outros sais de uma maneira conhecida de per si, sais de adição de ácido, por exemplo, tratando-se com um sal de metal adequado tal como um sal de sódio, bário ou prata, de outro ácido em um solvente adequado em que um sal forma-se é insolúvel e, desse modo, separa-se do equilíbrio de reação, e sais de base por liberação do ácido livre e reforma de sal.

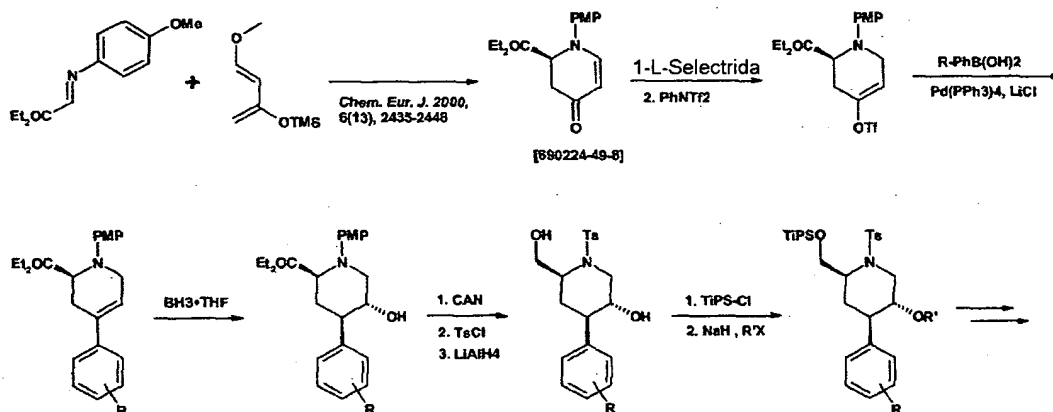
Os compostos da Fórmula (I) e (II), incluindo seus sais, podem também ser obtidos na forma de hidretos ou incluem os solvents usados para a cristalização.

Para a isolamento e purificação, os sais farmacologicamente inadequados podem também encontrar uso.

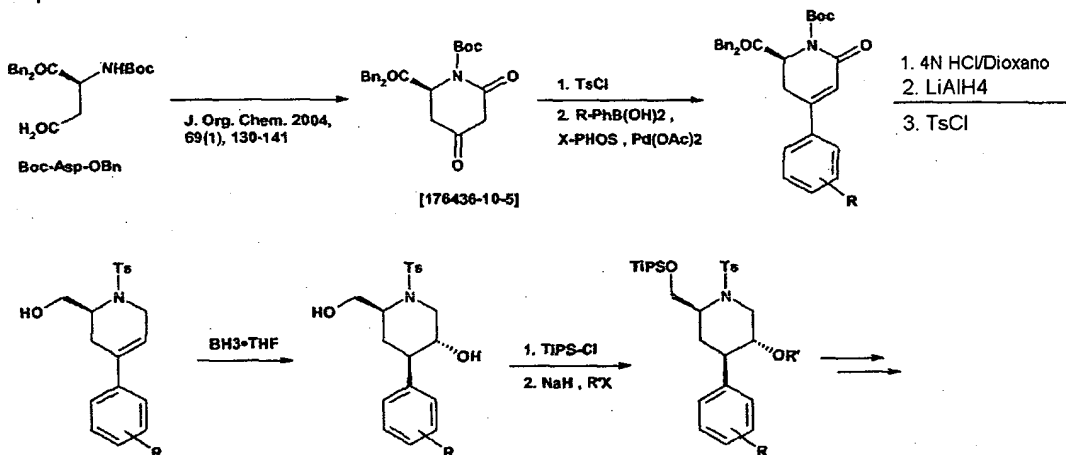
Os compostos das Fórmulas (I) e (II) também incluem aqueles compostos em que um ou mais átomos são substituídos por seus isótopos não radioativos, estáveis; por exemplo, um átomo de hidrogênio por deutério.

Os compostos das Fórmulas (I) ou (II) podem ser preparados de uma maneira similar ao processo de preparação descrito na literatura. Os procedimentos preferidos para a preparação de compostos opticamente puros da Fórmula (I) ou (II) consistem na construção dos andaimes de piperidina multiplamente substituídas de requisito e seus precursores por meio de ou (i) uma reação de aza-Diels-Alder quiral de um derivado de imina com um dieno (veja Chemistry-A European Journal 2000, 6(13), 2435-2448 e referências citadas a esse respeito) [Esquema 1] ou (ii) condensação de um derivado de aminoácido quiral com ácido de Meldrum seguido por ciclização (veja Journal de Organic Chemistry 2004, 69(1), 130-141 e referências citadas a esse respeito) [Esquema 2]. No caso do método anterior, a presença de quantidades não estequiométricas de uma (por exemplo, trietilamina) é crucial para obter produtos de altas purezas ópticas. Este componente de amina pode ou estar presente no dieno comercialmente disponível (por exemplo, dieno de Danishefsky de Aldrich) ou adicionado exogenamente. Os

detalhes nas variantes de preparação específicas podem ser tirados dos exemplos.



Esquema 1



5

Esquema 2

Os compostos da Fórmula (I) ou Fórmula (II) têm pelo menos três átomos de carbono assimétricos e podem, portanto, estar na forma de diastereômeros opticamente puros, misturas diastereoméricas, racematos diastereoméricos, misturas de racematos diastereoméricos ou como meso compostos. A invenção abrange todas estas formas. Misturas diastereoméricas, racematos diastereoméricos ou misturas de racematos diastereoméricos podem ser separados por procedimentos habituais, por exemplo, por cromatografia de coluna, cromatografia de camada fina, HPLC e os semelhantes.

15

Os compostos das Fórmulas (I) ou (II) podem também ser preparados em forma opticamente pura. A separação em antípodas pode ser realizada por procedimentos conhecidos por si só, ou preferivelmente em um

estágio sintético anterior por formação de sal com um ácido opticamente ativo, por exemplo, ácido (+)- ou (-)-mandélico e a separação dos sais diastereoméricos por cristalização fracional, ou preferivelmente em um estágio relativamente tardio derivatizando-se um bloco de construção auxiliar quiral, por exemplo, cloreto de (+)- ou (-)-camfanoíla, e a separação dos produtos diastereoméricos por cromatografia e/ou cristalização e clivagem subsequente das ligações para fornecer o auxiliar quiral. Os derivados e sais diastereoméricos puros podem ser analisados para determinar a configuração da piperidina presente com procedimentos espectroscópicos, e espectroscopia de raio X em cristais simples constitui um procedimento particularmente adequado.

É possível para a configuração em centros quirais em um composto das Fórmulas (I) ou (II) ser seletivamente invertida. Por exemplo, a configuração de átomos de carbono assimétrica que transporta substituintes nucleofílicos, tal como amino ou hidroxila, pode ser invertida por substituição nucleofílica de segunda ordem, se apropriado após a conversão do substituinte nucleofílico ligado a um grupo de partida nucleofúgico adequado e reação com um reagente que introduz os substituintes originais, ou a configuração em átomos de carbono tendo grupos hidroxila pode ser invertida por oxidação e redução, analogicamente ao processo no Pedido de Patente Europeu EP-A-0 236 734. É também vantajosa a modificação funcional reativa do grupo hidroxila e substituição subsequente do mesmo por hidroxila com inversão de configuração.

Os compostos das Fórmulas (I) ou (II) também incluem compostos em que um ou mais átomos são substituídos por seus isótopos não reativos, estáveis (por exemplo, hidrogênio por deutério).

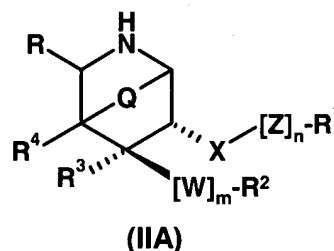
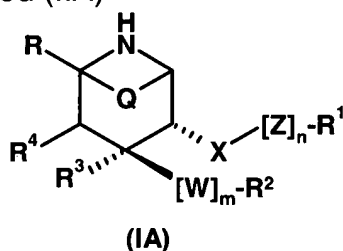
Os derivados de pró-fármaco dos compostos descritos no presente contexto são derivados dos mesmos que, em aplicação *in vivo*, libera o composto original por um processo químico ou fisiológico. Um pró-fármaco pode ser convertido no composto, por exemplo, quando um pH fisiológico é atingido ou por conversão enzimática. Derivados de pró-fármaco podem, por exemplo, ser ésteres de ácidos carboxílicos livremente disponíveis, deriva-

dos de S- e O-acila de tióis, alcoóis ou fenóis, e o grupo acila é como definido no presente contexto. A preferência é dada aos derivados de ésteres farmacologicamente usáveis que são convertidos por solvólise em meio fisiológico ao ácido carboxílico original, por exemplo, éster alquila inferior, ésteres de cicloalquila, éster de alquenila inferior, ésteres de benzila, ésteres de alquila mono- ou dissustituída tal como ésteres de ω -(amino, mono- ou dialquilamino, carboxila, alcóxicarbonila inferior)-alquila inferior ou tal como ésteres α -(alcanoilóxi, alcóxicarbonila ou dialquilaminocarbonil)-alquila inferior; como tais, ésteres de pivaloiloimetila e ésteres similares são utilizados de uma maneira convencional.

Devido à relação íntima entre um composto livre, um derivado de pró-fármaco e um composto de sal, um certo composto nesta invenção também abrange seu derivado de pró-fármaco e forma de sal, em que estes são possíveis e apropriados.

Os grupos de composto mencionados abaixo não devem ser considerados como fechados, porém de preferência partes dos mesmos grupos de composto podem ser mudadas com uma outra ou com as definições dadas acima ou omitidas de uma maneira sensível, por exemplo, para substituir definições gerais por mais específicas. As definições são válidas de acordo com princípios químicos gerais, tal como, por exemplo, as valências comuns para átomos.

Compostos inventivos preferidos são aqueles das Fórmulas gerais (IA) ou (IIA)



em que R, R¹, R², R³, R⁴, Q, W, X e Z, n e m são cada um como definido acima para os compostos das Fórmulas (I) e (II).

Um outro, grupo preferido de compostos da Fórmula (I) ou (II), ou mais preferivelmente da Fórmula (IA) ou (IIA), são compostos em que

R é C₂₋₈-alquenila, C₁₋₈-alquila, C₂₋₈-alquinila, C₀₋₈-alquil-carbonil-

amino- C_{1-8} -alquila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{0-8} -alquila, C_{1-8} -alquil-sulfonil- C_{0-8} -alquila, cabamoil- C_{0-8} -alquila opcionalmente N-mono- ou N,N-di- C_{1-8} -alquilada, carboxil- C_{0-8} -alquila opcionalmente O- C_{1-8} -alquilada, ureído- C_{0-8} -alquila ou heterociclicarbonil- C_{0-8} -alquila opcionalmente N e/ou N' mono-, di- ou tri- C_{1-8} -alquilada, cada um dos referidos radicais pode ser substituído, preferivelmente por 1- 4 C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -alcoxicarbonil-(N- C_{1-8} -alquil)-amino, C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alquil-carbonil-(N- C_{1-8} -alquil)-amino, C_{1-8} -alquil-sulfanila, C_{1-8} -alquil-sulfinila, aril- C_{0-8} -alcóxi, que é opcionalmente substituída por 1 ou 2 radicais de arila ou C_{1-8} -alcóxi, arila, que é opcionalmente substituída por 1 ou 2 radicais de arila ou C_{1-8} -alcóxi, aril-amino, ciano, C_{3-8} -cicloalcóxi, halogênio, heterociclic- C_{0-8} -alquil, heterociclic- C_{0-8} -alcóxi, heterociclic- C_{0-8} -alquil-amino, heterociclic-carbonila, hidroxila, opcionalmente N-mono- ou N,N-di- C_{1-8} -alquilada amino, cabamoil- C_{0-8} -alquila opcionalmente N-mono- ou N,N-di- C_{1-8} -alquilada, carbamoilóxi opcionalmente N-mono- ou N,N-di- C_{1-8} -alquilada, sulfamoila opcionalmente N-mono- ou N,N-di- C_{1-8} -alquilada, carbamoila opcionalmente N- C_{1-8} -alquilada, N-arilada ou substituída por N-heterociclica, oxo, trifluorometóxi ou trifluorometila;

R^1 é arila ou heterociclica;

R^2 é fenila, cicloexila, tetrazolila, naftila ou acenaftila, cada um de referidos radicais não são substituídos ou substituídos, preferivelmente por 1-3 grupos C_{1-8} -alcanoilóxi- C_{1-8} -alquila, C_{2-8} -alquenilóxi, C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alcoxicarbonila, C_{1-8} -alcoxicarbonilóxi- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alquila, carbóxi- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquilsulfanila, C_{1-8} -alquilsulfanila, C_{1-8} -alquilsulfanil- C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -alquilsulfanil- C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alquilsulfanil- C_{1-8} -alquila, ciano, ciano- C_{1-8} -alquila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{0-6} -alcóxi- C_{1-8} -alcóxi, C_{1-6} -alcóxi- C_{0-6} -alquil- C_{3-8} -cicloalquil- C_{0-6} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{0-6} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, halo- C_{1-8} -alquila, halogênio, hidróxi- C_{1-8} -alquila, hidroxila, óxido, trifluorometóxi ou trifluorometila, ou um grupo C_{1-8} -alquilenodióxi, e/ou por um radical L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U;

L1, L2, L3, L4 e L5 são cada qual independentemente uma ligação, C_{1-8} -alquilenos, C_{2-8} -alquenilenos ou C_{2-8} -alquinilenos, C_{3-8} -cicloalquenos ou

estão ausentes;

T1, T2, T3 e T4 são cada qual independentemente

(a) uma ligação, ou estão ausentes, ou são um dos grupos

(b) $-\text{CH}(\text{OH})-$

5 (c) $-\text{CH}(\text{OR}^6)-$

(d) $-\text{CH}(\text{NR}^5\text{R}^6)-$

(e) $-\text{CO}-$

(f) $-\text{CR}^7\text{R}^8-$

(g) $-\text{O}-$ ou $-\text{NR}^6-$

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

(l) $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$

(j) $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$

(k) $-\text{CONR}^6-$

(l) $-\text{NR}^6\text{CO}-$

15 (m) $-\text{O}-\text{CO}-$

(n) $-\text{CO}-\text{O}-$

(o) $-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$

(p) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^6-$

(q) $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^6)-$

20 (r) $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{O}-$

(s) pirrolidinileno, piperidinileno ou piperazinileno

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

em que as ligações partindo de (b)-(t) induzem a um átomo de carbono saturado ou aromático do grupo adjacente se a ligação partir de um heteroátomo, e em que não mais do que dois grupos (b)-(f), três grupos (g)-(h) e um grupo (i)-(t) estão presentes;

25

R^3 é hidrogênio, hidroxila, C_{1-8} -alcóxi ou C_{2-8} -alquenilóxi;

R^4 é hidrogênio, C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alquila, opcionalmente (N- C_{1-8} -alquil)- C_{1-8} -alcoxycarbonil-amino- C_{1-8} -alcóxi, opcionalmente (N- C_{1-8} -alquil)- C_{1-8} -alquilcarbonil-amino- C_{1-8} -alcóxi, opcionalmente (N-mono- ou N,N-di- C_{1-8} -alquil)-amino- C_{1-8} -alcóxi, C_{3-8} -cicloalquilóxi, C_{3-8} -cicloalquilóxi- C_{1-8} -alcóxi, heterociclil- C_{0-8} -alcóxi, hete-

30

rocicililóxi-C₁₋₈-alcóxi, hidróxi, oxo ou hidróxi-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi;

R⁵ e R⁶ são cada qual independentemente hidrogênio, C₁₋₈-alquila ou acila, ou, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, são um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros que pode conter um
5 átomo adicional de nitrogênio, oxigênio ou enxofre;

R⁷ e R⁸, juntamente com o átomo de carbono ao que eles são ligados, são um anel de 3 a 7 membros que pode conter um ou dois átomos -O- ou -S-;

R⁹ é hidrogênio, C₁₋₈-alquila, acila ou arilalquila;

10 U é hidrogênio, C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalquila, ciano, arila ou heterociclila;

Q é etileno ou está ausente (fórmula (I)) e é etileno ou metileno (fórmula (II));

X é uma ligação, oxigênio, enxofre ou é um grupo >CHR¹¹,
15 >CHOR⁹, -O-CO-, >CO ou -O-CH-R¹¹-CO-NR⁹-;

W é oxigênio ou enxofre se R³ é hidrogênio;

Z é C₁₋₈-alquileno ou -alqu-O-;

em que, se X é uma ligação, Z é -alqu-O-;

n é 0 ou 1;

20 m é 0 ou 1;

e sais farmaceuticamente usáveis dos mesmos.

A preferência é dada também aos compostos das Fórmulas (I), (IA), (II) e (IIA) em que W está ausente (m é 0), e àqueles das Fórmulas (I) e (IA) em que Q está ausente.

25 Os radicais R preferidos são C₁₋₈-alquila, C₀₋₈-alquil-carbonil-amino-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquil-sulfonil-C₁₋₈-alquil, cabamoil-C₀₋₈-alquila opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilada, ureído-C₀₋₈-alquila opcionalmente N e/ou N' mono-, di- ou tri-C₁₋₈-alquilada, heterocicilil-C₀₋₈-alquila, ou heterocicililcarbonil-C₀₋₈-alquila, cada um dos referidos radicais pode ser substituído, preferivelmente por 1-4 C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcoxicarbonil-(N-C₁₋₈-alquil)-amino, C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquil-carbonil-(N-C₁₋₈-alquil)-amino, C₁₋₈-alquil-sulfanila, aril-C₀₋₈-alcóxi, que é opcionalmente subs-
30

tituído por 1 ou 2 radicais de arila ou C₁₋₈-alcóxi, arila, que é opcionalmente substituída por 1 ou 2 radicais de arila ou C₁₋₈-alcóxi, ciano, halogênio, heterociclila, heterociclíl-C₀₋₈-alquil-amino, heterociclíl-carbonila, cabamoil-C₀₋₈-alquila opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilada, carbamoilóxi opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, hidroxila, amino opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, trifluorometóxi e trifluorometila.

Os radicais R¹ preferidos são fenila e fenila substituída por 1-3 radicais selecionados de C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcóxi, halogênio, hidroxila, hidróxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilsulfonila, carbamoíla, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, carboxila, C₁₋₈-alcoxicarbonila, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₀₋₆-alquilcarbonilamino, C₀₋₆-alquilcarbonilamino-C₁₋₈-alquila, C₀₋₆-alquilcarbonilamino-C₁₋₈-alcóxi, (N-C₁₋₈-alquil)-C₀₋₆-alquilcarbonilamino-C₁₋₈-alquila, (N-C₁₋₈-alquil)-C₀₋₆-alquilcarbonilamino-C₁₋₈-alcóxi, C₃₋₈-cicloalquilcarbonilamino-C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalquilcarbonilamino-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, hidróxi-C₁₋₈-alquila, hidróxi-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, hidróxi-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcoxicarbonilamino-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcoxicarbonilamino-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilaminocarbonilamino-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilaminocarbonilamino-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, di-C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alquila, di-C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilcarbonilóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilcarbonilóxi-C₁₋₈-alcóxi, ciano-C₁₋₈-alquila, ciano-C₁₋₈-alcóxi, 2-oxooxazolidinil-C₁₋₈-alquila, 2-oxooxazolidinil-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcoxicarbonil-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcoxicarbonil-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilsulfonilamino-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilsulfonilamino-C₁₋₈-alcóxi, (N-C₁₋₈-alquil)-C₁₋₈-alquilsulfonilamino-C₁₋₈-alquila, (N-C₁₋₈-alquil)-C₁₋₈-alquilsulfonilamino-C₁₋₈-alcóxi, amino-C₁₋₈-alquila, amino-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alcóxi, di-C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alquila, di-C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilsulfonil-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilsulfonil-C₁₋₈-alcóxi, carbóxi-C₁₋₈-alquila, carbóxi-C₁₋₈-alcóxi, carbóxi-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilcarbonila, acil-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, (N-C₁₋₈-alquil)-C₁₋₈-alcoxicarbonilamino, (N-hidróxi)-C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alquila, (N-hidróxi)-C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-

alcóxi, (N-hidróxi)aminocarbonil-C₁₋₈-alquila, (N-hidróxi)aminocarbonil-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcoxiaminocarbonil-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcoxiaminocarbonil-C₁₋₈-alcóxi, (N-C₁₋₈-alcóxi)-C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alquila, (N-C₁₋₈-alcóxi)-C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alcóxi, (N-ácil)-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilamino, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilcarbamoíla, (N-C₁₋₈-alquil)-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilcarbamoíla, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilcarbonila, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilcarbonilamino, (N-C₁₋₈-alquil)-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilcarbonilamino, 1-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilimidazol-2-ila, 1-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquiltetrazol-5-ila, 5-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquiltetrazol-1-ila, 2-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquil-4-oxoimidazol-1-ila, cabamoil-C₁₋₈-alquila, cabamoil-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilcarbamoíla, di-C₁₋₈-alquilcarbamoíla, C₁₋₈-alquilsulfonila, piperidinoalquila, piperidinoalcóxi, piperidinoalcoxialquila, morfolinoalquila, morfolinoalcóxi, morfolinoalcoxialquila, piperazinoalquila, piperazinoalcóxi, piperazinoalcoxialquila, [1,2,4]-triazol-1-ilalquila, [1,2,4]-triazol-1-ilalcóxi, [1,2,4]-triazol-4-ilalquila, [1,2,4]-triazol-4-ilalcóxi, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilalquila, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilalcóxi, 3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilalquila, 3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilalcóxi, 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilalquila, 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilalcóxi, tetrazol-1-ilalquila, tetrazol-1-ilalcóxi, tetrazol-2-ilalquila, tetrazol-2-ilalcóxi, tetrazol-5-ilalquila, tetrazol-5-ilalcóxi, 5-metiltetrazol-1-ilalquila, 5-metiltetrazol-1-ilalcóxi, tiazol-4-ilalquila, tiazol-4-ilalcóxi, oxazol-4-ilalquila, oxazol-4-ilalcóxi, 2-oxopirrolidinilalquila, 2-oxopirrolidinilalcóxi, imidazolilalquila, imidazolilalcóxi, 2-metilimidazolilalquila, 2-metilimidazolilalcóxi, N-metilpiperazinoalquila, N-metilpiperazinoalcóxi, N-metilpiperazinoalcoxialquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, pirrolila, 4-metilpiperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, 2-hidroximetilpirrolidinila, 3-hidroxipirrolidinila, 3,4-diidroxipirrolidinila, 3-acetamidometilpirrolidinila, 3-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilpirrolidinila, 4-hidroxipiperidinila, 4-oxopiperidinila, 3,5-dimetilmorfolinila, 4,4-dioxotiomorfolinila, 4-oxotiomorfolinila, 2,6-dimetilmorfolinila, 2-oxoimidazolidinila, 2-oxooxazolidinila, 2-oxopirrolidinila, 2-oxo[1,3]oxazinila e 2-oxotetraidropirimidinila.

Os radicais R¹ que são igualmente preferidos são benzofuranila, benzoimidazolila, 4H-benzo[1,4]oxazinila, benzooxazolila, 2- e 5-benzo[b]-tienila, 3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazinila, 1,3-diidroindolila, 2,3-diidroindolila,

- indazolila, indolila, 1H-quinolinila, 2H-cromenila, 1,1a,2,7b-tetraidro-ciclopropa[c]cromenila, 1a,7b-diidro-1H-ciclopropa[c]cromenila, 6- e 7-isoquinolila, piridila, pirimidinila, 6- e 7-quinazolinila, 6- e 7-quinolila, 6-quinoxalinila, 6- e 7-tetraidroisoquinolila, 6- e 7-tetraidroquinolila, cada do
- 5 qual é substituído por 1-3 radicais selecionados de hidroxila, oxo, óxido, ha-logênio, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, carbamoíla, carboxila, C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcóxi, hidróxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi, di-C₁₋₈-alquila-mino, 2,3-diidroxipropóxi, 2,3-diidroxipropóxi-C₁₋₈-alcóxi, 2,3-dimetoxipropóxi, metoxibenzilóxi, hidroxibenzilóxi, fenotilóxi, metilenodioxibenzilóxi, dioxolanil-
- 10 C₁₋₈-alcóxi, ciclopropil-C₁₋₈-alcóxi, hidróxi-C₁₋₈-alcóxi, piridilcarbamoilóxi-C₁₋₈-alcóxi, 3-morfolino-2-hidroxipropóxi, benzilóxi-C₁₋₈-alcóxi, picolilóxi, C₁₋₈-alcoxicarbonila, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₀₋₆-alquilcarbonilamino, C₀₋₆-alquilcarbonilamino-C₁₋₈-alquila, C₀₋₆-alquilcarbonilamino-C₁₋₈-alcóxi, (N-C₁₋₈-alquil)-C₀₋₆-alquilcarbonilamino-C₁₋₈-alquila, (N-C₁₋₈-alquil)-C₀₋₆-alquil-
- 15 carbonilamino-C₁₋₈-alcóxi, C₃₋₈-cicloalquilcarbonilamino-C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalquilcarbonilamino-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, hidróxi-C₁₋₈-alquila, hidróxi-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, hidróxi-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcoxicarbonilamino-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcoxicarbonilamino-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilaminocarbonilamino-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilaminocarbonilamino-C₁₋₈-alcóxi,
- 20 C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, di-C₁₋₈-alquilamino-carbonil-C₁₋₈-alquila, di-C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilcarbo-nilóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilcarbonilóxi-C₁₋₈-alcóxi, ciano-C₁₋₈-alquila, ciano-C₁₋₈-alcóxi, 2-oxooxazolidinil-C₁₋₈-alquila, 2-oxooxazolidinil-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcoxicarbonil-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcoxicarbonil-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilsulfonil-
- 25 amino-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilsulfonilamino-C₁₋₈-alcóxi, (N-C₁₋₈-alquil)-C₁₋₈-alquilsulfonilamino-C₁₋₈-alquila, (N-C₁₋₈-alquil)-C₁₋₈-alquilsulfonilamino-C₁₋₈-alcóxi, amino-C₁₋₈-alquila, amino-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alcóxi, di-C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alquila, di-C₁₋₈-alquilamino-
- 30 C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilsulfonil-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilsulfonil-C₁₋₈-alcóxi, car-bóxi-C₁₋₈-alquila, carbóxi-C₁₋₈-alcóxi, carbóxi-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilcarbonila, acil-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, (N-C₁₋₈-alquil)-C₁₋₈-

alcoxicarbonilamino, (N-hidróxi)-C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alquila, (N-hidróxi)-C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alcóxi, (N-hidróxi)-aminocarbonil-C₁₋₈-alquila, (N-hidróxi)aminocarbonil-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcoxiaminocarbonil-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcoxiaminocarbonil-C₁₋₈-alcóxi, (N-C₁₋₈-alcóxi)-C₁₋₈-alquilamino-

5 carbonil-C₁₋₈-alquila, (N-C₁₋₈-alcóxi)-C₁₋₈-alquilaminocarbonil-C₁₋₈-alcóxi, (N-acil)-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilamino, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilcarbamoíla, (N-C₁₋₈-alquil)-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilcarbamoíla, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilcarbonila, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilcarbonilamino, (N-C₁₋₈-alquil)-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilcarbonil-

10 amino, 1-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilimidazol-2-ila, 1-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquiltetrazol-5-ila, 5-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquiltetrazol-1-ila, 2-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquil-4-oxoimidazol-1-ila, cabamoil-C₁₋₈-alquila, cabamoil-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilcarbamoíla, di-C₁₋₈-alquilcarbamoíla, C₁₋₈-alquilsulfonila, piperidinoalquila, piperidinoalcóxi, piperidinoalcoxialquila, morfolinoalquila, morfolinoalcóxi, morfolinoalcoxialquila, piperazinoalquila, piperazinoalcóxi, piperazinoalcoxi-

15 alquila, [1,2,4]-triazol-1-ilalquila, [1,2,4]-triazol-1-ilalcóxi, [1,2,4]-triazol-4-ilalquila, [1,2,4]-triazol-4-ilalcóxi, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilalquila, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilalcóxi, 3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilalquila, 3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilalcóxi, 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilalquila, 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilalcóxi, tetrazol-1-ilalquila, tetrazol-1-ilalcóxi, tetrazol-2-ilalquila,

20 tetrazol-2-ilalcóxi, tetrazol-5-ilalquila, tetrazol-5-ilalcóxi, 5-metiltetrazol-1-ilalquila, 5-metiltetrazol-1-ilalcóxi, tiazol-4-ilalquila, tiazol-4-ilalcóxi, oxazol-4-ilalquila, oxazol-4-ilalcóxi, 2-oxopirrolidinilalquila, 2-oxopirrolidinilalcóxi, imidazolilalquila, imidazolilalcóxi, 2-metilimidazolilalquila, 2-metilimidazolilalcóxi, N-metilpiperazinoalquila, N-metilpiperazinoalcóxi, N-metilpiperazinoalco-

25 xialquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, pirrolila, 4-metilpiperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, 2-hidroximetilpirrolidinila, 3-hidroxipirrolidinila, 3,4-diidroxipirrolidinila, 3-acetamidometilpirrolidinila, 3-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilpirrolidinila, 4-hidroxipiperidinila, 4-oxopiperidinila, 3,5-dimetilmorfolinila, 4,4-dioxotiomorfolinila, 4-oxotiomorfolinila, 2,6-dimetilmorfolinila, 2-

30 oxoimidazolidinila, 2-oxooxazolidinila, 2-oxopirrolidinila, 2-oxo-[1,3]oxazinila e 2-oxotetraidropirimidinila.

Exemplos de radicais R¹ particularmente preferidos fenila, piridi-

la, 3-C₁₋₈-alquilindolila, benzofuranila, 4H-benzo[1,4]oxazin-3-onila, 3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazinila, 3,4-diidro-2H-benzo[1,4]tiazinila, 3,3-di-C₁₋₈-alquil-1,3-diidroindol-2-onila, 3,3-di-C₁₋₈-alquil-1,3-diidroindolila, indazolila, indolila, 1H-quinolinila, 2H-cromenila, 1,1a,2,7b-tetraidro-ciclopropa[c]cromenila, 1a,7b-diidro-1H-ciclopropa[c]cromenila, e espiro[ciclopropano-1,3']-2,3-diidro-1H-indolila que pode ser substituída como acima especificado, especialmente por pelo menos um substituinte selecionado de halogênio, óxido, oxo, C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcoxicarbonilamino-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcoxicarbonilamino-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquila, C₀₋₆-alquilcarbonilamino-C₁₋₈-alcóxi, C₀₋₆-alquilcarbonilamino-C₁₋₈-alquila, N-acetil-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilamino, C₁₋₈-alcanoilamido-C₁₋₈-alquila, N-C₁₋₈-alquil-C₁₋₈-alcanoilamido-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, triazol-1-il-C₁₋₈-alquila, tetrazol-1-il-C₁₋₈-alquila, tetrazol-2-il-C₁₋₈-alquila, tetrazol-5-il-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcoxicarboxil-C₁₋₈-alquila, pirrolidinonil-C₁₋₈-alquila, imidazolil-C₁₋₈-alquila, ciano-C₁₋₈-alquila, carbóxi-C₁₋₈-alquila, carbóxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcoxicarbonil-C₀₋₆-alquila, C₁₋₈-alquilsulfonamidil-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcanoilamido, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcanoilamido-C₁₋₈-alquila, N-(C₁₋₈-alquil)-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcanoilamido, N-C₁₋₈-alquilcabamoil-C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalcanoilamido-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilaminocarbonilamino-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcanoilamidometilpirrolidinila, N-(C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquil)carbamoíla, N-(C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquil)-N-(C₁₋₈-alquil)carbamoíla, N-(C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquil)imidazol-2-ila, hidróxi-C₁₋₈-alquila, hidróxi-C₁₋₈-alcóxi, hidróxi-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcoxicarbonilamido-C₁₋₈-alquila, amino-C₁₋₈-alquila e C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alquila.

Exemplos de muitos radicais R¹ particularmente preferidos são fenila, piridila, ou uma heterociclila bicíclica, consistindo em anel de fenila anelado ga um anel heterocíclico, saturado ou insaturado de 5 a 6 membros, tendo de 1 a 3 átomos de nitrogênio e/ou 1 de enxofre ou oxigênio, tais como 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-ila, 3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ila, 3,4-diidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ila, 2,2-dimetil-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ila, 2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-ila, 4,4-dimetil-1,4-diidrobenzo[d][1,3]oxazin-2-on-8-ila, 3,3-dimetil-1,3-diidroindol-2-on-6-ila, 3,3-dimetil-1,3-

diidroindol-2-on-7-ila, 3,3-dimetil-1,3-diidroindol-6-ila, 3-metilindol-6-ila, 1-metil-indazol-5-ila, 3,4-diidro-1H-quinolin-2-on-7-ila, 4,4-dimetil-3,4-diidro-1H-quinolin-2-on-8-ila, 1H-quinolinila, 2H-cromenila, 1,1a,2,7b-tetraidro-ciclopropa[c]cromenila, 1a,7b-diidro-1H-ciclopropa[c]cromenila, e espiro[ciclopropano-1,3']-2,3-diidro-1H-indol-6-ila, que podem ser substituídos como acima especificado, especialmente por pelo menos um substituinte selecionado de C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcoxycarbonilamino-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcoxycarbonilamino-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquila, C₀₋₆-alquilcarbonilamino-C₁₋₈-alcóxi, C₀₋₆-alquilcarbonilamino-C₁₋₈-alquila, halogênio, óxido, triazol-1-il-C₁₋₈-alquila, e oxo, e, preferivelmente, em que, no caso o qual R¹ é uma heterociclila bicíclica, o anel de fenila do sistema bicíclico é ligado ao Z ou, no caso de n ser 0, é ligado a X e pelo menos o anel de não fenila é substituído como especificado.

Os radicais R² preferidos são fenila e fenila substituída por halogênio, hidroxila, ciano, trifluorometóxi, trifluorometila, C₂₋₈-alquenilóxi, C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilsulfanila, C₁₋₈-alquilsulfanila, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalquilsulfanil-C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcóxi, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi, heterociclil-C₀₋₆-alcóxi, heterociclil-C₀₋₆-alcóxi-C₁₋₈-alquila, halo-C₁₋₈-alquila, hidróxi-C₁₋₈-alquila, ciano-C₁₋₈-alquila, carbóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilcarbonilóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcoxycarbonilóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcoxycarbonila ou C₁₋₈-alquilenodióxi.

Os radicais R² que são igualmente preferidos são fenila e halo-fenila substituída por um radical L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U em que L1 e L2 são preferivelmente ausentes ou C₁₋₈-alquilenos e L3 está ausente e U é hidrogênio, C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalquila, fenilpiperidinila, fenilpiperazinila, fenilpirrolidinila, fenila, é fenila ou fenilpirrolidinila cada uma substituída por C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquiltio, C₁₋₈-alquilsulfanila, C₁₋₈-alquilenodióxi, halogênio, benzoil-C₁₋₈-alquila, halogênio-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcanoilóxi ou hi-

droxila, ou é naftila, piridila, tienila, pirazinila, triazolila, imidazolila, feniloxa-
diazolila, tieniloxadiazolila, furiloxadiazolila, feniloxazolila, benzotiazolila, furila,
pirimidinila, nitrobenztiazolila, feniltetrazolila, piperidinila, tetraidropiranila,
morfolinila ou indolila.

- 5 Nos grupos T1-T4, a preferência é dada às definições (a)-(c),
(e)-(h), (k)-(n) e (r)-(t).

Exemplos de radicais R^2 particularmente preferidos são fenila
não-substituída e fenila e halofenila cada uma substituída por C_{2-8} -
alquenilóxi, C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -
10 alquila, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquil-amino- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -
alquila, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquilsulfanila, C_{1-8} -alquilsulfanila, C_{1-8} -alquilsulfanil-
 C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alquilsulfanil- C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -alquilsulfanil- C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -
alquila, C_{3-8} -cicloalquilsulfanil- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alquilsulfonil- C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -
alquila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{0-6} -alcóxi, C_{3-8} -cicloalquil- C_{0-6} -alcóxi- C_{1-8} -alcóxi, C_{3-8} -
15 cicloalquil- C_{0-6} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, C_{1-6} -alcóxi- C_{0-6} -alquil- C_{3-8} -cicloalquil- C_{0-6} -
alcóxi- C_{1-8} -alquila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alquilamino- C_{1-8} -alquila, halogênio,
heterociclil- C_{0-6} -alcóxi, heterociclil- C_{0-6} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -
alquilamino- C_{1-8} -alquila, N-(halo-fenil)pirrolidinilóxi, N-(halo-
fenil)pirrolidinilóxi- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alcoxibenzilóxi- C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -
20 alcoxifenóxi- C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -alcoxifenóxi- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alcoxifenil- C_{1-8} -
alcóxi- C_{1-8} -alcóxi, halobenzilóxi- C_{1-8} -alcóxi, halofenóxi- C_{1-8} -alcóxi, halofenóxi-
 C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, halofenóxi- C_{1-8} -alquila, halofenil- C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -
alcóxi ou C_{1-8} -alquilbenzilóxi- C_{1-8} -alcóxi.

Exemplos de muitos radicais R^2 particularmente preferidos são
25 fenila e halofenila cada uma substituída por C_{2-8} -alquenilóxi, C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -
alcóxi- C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquila,
 C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquil-amino- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -
alquilsulfanila, C_{1-8} -alquilsulfanila, C_{1-8} -alquilsulfanil- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -
alquilsulfanil- C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -alquilsulfanil- C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, C_{3-8} -
30 cicloalquilsulfanil- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alquilsulfonil- C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, C_{3-8} -
cicloalquil- C_{0-6} -alcóxi, C_{3-8} -cicloalquil- C_{0-6} -alcóxi- C_{1-8} -alcóxi, C_{3-8} -cicloalquil-
 C_{0-6} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, C_{1-6} -alcóxi- C_{0-6} -alquil- C_{3-8} -cicloalquil- C_{0-6} -alcóxi- C_{1-8} -

alquila, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alquila, halogênio, heterociclil-C₀₋₆-alcóxi, heterociclil-C₀₋₆-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alquila, N-(halo-fenil)pirrolidinilóxi, N-(halo-fenil)pirrolidinilóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcoxibenzilóxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcoxifenóxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcoxifenóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcoxifenil-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi, halobenzilóxi-C₁₋₈-alcóxi, halofenóxi-C₁₋₈-alcóxi, halofenóxi-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, halofenóxi-C₁₋₈-alquila, halofenil-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi ou C₁₋₈-alquilbenzilóxi-C₁₋₈-alcóxi.

Também muitos radicais R² particularmente preferidos são fenila e halofenila cada uma substituída como definido acima em que por pelo menos um substituinte está na posição *para* relativa à ligação de R² ao resto da molécula. Os substituintes preferidos -- na posição *para* relativa à ligação de R² ao resto da molécula -- em R² são flúor, etila, propila, butila, isobutyla, pentila, metilsulfanila, 2-metoxietilsulfanila, 3-metoxipropilsulfanila, 4-metoxibutilsulfanila, 4-metóxi-3-metil-butilsulfanila, alilóxi, metóxi, etóxi, propóxi, 4-metoxibutóxi, 3-metoxipropóxi, 2-metoxietóxi, 3-ciclopropiloxipropóxi, (2-metóxi-ciclopropil)metoximetila, (2-metoximetil-ciclopropil)metoximetila, 3-metilsulfanilpropóxi, metoximetila, 2-metoxietoximetila, 3-metoxipropoximetila, 2-metil-3-metilsulfanil-propoximetila, ciclopropilmetoximetila, etoximetila, 2-metoxietila, 3-metóxi-2-metil-propoximetila, 2-metilsulfaniletoximetila, metilsulfanilmetila, 2-metoxietilsulfanilmetila, 3-metoxipropilsulfanilmetila e ciclopropilsulfanilmetila.

Exemplos de radicais X preferidos são oxigênio, metileno, -O-CH₂-CO-NH-, -O-CH₂-CO-N(CH₃)- e -O-CH(CH₃)-CO-NH-.

Particularmente preferidos para X são, uma ligação, metileno e oxigênio.

Radicais Z particularmente preferidos são alquileno, -(CH₂)₁₋₂-O- e -CH(CH₃)-;

em que, se X é uma ligação, Z é -(CH₂)₁₋₂-O-

Um grupo de muitos compostos particularmente preferidos da Fórmula (I) ou (II), ou mais preferivelmente da Fórmula (IA) ou (IIA), são compostos em que

R é C₁₋₈-alquila, C₀₋₈-alquil-carbonil-amino-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-

alquil-sulfonil-

- C₁₋₈-alquil, opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilada cabamoil-C₀₋₈-alquila, opcionalmente N e/ou N' mono-, di- ou tri-C₁₋₈-alquilada ureído-C₀₋₈-alquila, heterociclil-C₀₋₈-alquila, ou heterociclilcarbonil-C₀₋₈-alquila, cada um dos referidos radicais pode ser substituído, preferivelmente por 1-4 C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcoxycarbonil-(N-C₁₋₈-alquil)-amino, C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquil-carbonil-(N-C₁₋₈-alquil)-amino, C₁₋₈-alquil-sulfanila, aril-C₀₋₈-alcóxi, que é opcionalmente substituído por 1 ou 2 radicais de arila ou C₁₋₈-alcóxi, arila, que é opcionalmente substituída por 1 ou 2 radicais de arila ou C₁₋₈-alcóxi, ciano, halogênio, heterociclila, heterociclil-C₀₋₈-alquil-amino, heterociclil-carbonila, cabamoil-C₀₋₈-alquila opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilada, carbamoilóxi opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, hidroxila, amino opcionalmente N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, trifluorometóxi ou trifluorometila;
- 15 R¹ é fenila, piridila, 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-ila, 3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ila, 3,4-diidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-ila, 2,2-dimetil-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ila, 2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-ila, 4,4-dimetil-1,4-diidrobenzo[d][1,3]oxazin-2-on-8-ila, 3,3-dimetil-1,3-diidroindol-2-on-6-ila, 3,3-dimetil-1,3-diidroindol-2-on-7-ila, 3,3-dimetil-1,3-diidroindol-6-ila, 3-metilindol-6-ila, 1-metil-indazol-5-ila, 3,4-diidro-1H-quinolin-2-on-7-ila, 4,4-dimetil-3,4-diidro-1H-quinolin-2-on-8-ila, 1H-quinolinila, 2H-cromenila, 1,1a,2,7b-tetraidro-ciclopropa[c]cromenila, 1a,7b-diidro-1H-ciclopropa[c]cromenila, ou espiro[ciclopropano-1,3']-2,3-diidro-1H-indol-6-il que pode ser substituído como acima especificado, especialmente
- 25 por pelo menos um substituinte selecionado de C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcoxycarbonilamino-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcoxycarbonilamino-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquila, C₀₋₆-alquilcarbonilamino-C₁₋₈-alcóxi, C₀₋₆-alquilcarbonilamino-C₁₋₈-alquila, halogênio, óxido, triazol-1-il-C₁₋₈-alquila, ou oxo;
- 30 R² é fenila ou halofenila cada um substituída por C₂₋₈-alquenilóxi, C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquil-amino-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-

- alcóxi-C₁₋₈-alquilsulfanila, C₁₋₈-alquilsulfanila, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalquilsulfanil-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilsulfonil-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcóxi, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi, C₃₋₈-cicloalquil-
- 5 C₀₋₆-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₆-alcóxi-C₀₋₆-alquil-C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alquila, halogênio, heterociclil-C₀₋₆-alcóxi, heterociclil-C₀₋₆-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilamino-C₁₋₈-alquila, N-(halo-fenil)pirrolidinilóxi, N-(halo-fenil)pirrolidinilóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcoxibenzilóxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcoxifenóxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcoxifenóxi-
- 10 C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcoxifenil-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi, halobenzilóxi-C₁₋₈-alcóxi, halofenóxi-C₁₋₈-alcóxi, halofenóxi-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, halofenóxi-C₁₋₈-alquila, halofenil-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi ou C₁₋₈-alquilbenzilóxi-C₁₋₈-alcóxi, em que por pelo menos um substituinte está na posição *para* relativa à ligação de R² ao resto da molécula. Substituintes preferidos – na posição *para* relativa à ligação de R² ao resto da molécula -- em R² são flúor, etila, propila, butila,
- 15 isobutila, pentila, metilsulfanila, 2-metoxietilsulfanila, 3-metoxipropilsulfanila, 4-metoxibutilsulfanila, 4-metóxi-3-metil-butilsulfanila, alilóxi, metóxi, etóxi, propóxi, 4-metoxibutilóxi, 3-metoxipropóxi, 2-metoxietóxi, 3-ciclopropiloxipropóxi, (2-metóxi-ciclopropil)metoximetila, (2-
- 20 metoximetil-ciclopropil)metoximetila, 3-metilsulfanilpropóxi, metoximetila, 2-metoxietoximetila, 3-metoxipropoximetila, 2-metil-3-metilsulfanil-propoximetila, ciclopropilmetoximetila, etoximetila, 2-metoxietila, 3-metóxi-2-metil-propoximetila, 2-metilsulfaniletoximetila, metilsulfanilmetila, 2-metoxietilsulfanilmetila, 3-metoxipropilsulfanilmetila e ciclopropilsulfanilmetila;
- 25 R³ é hidrogênio;
R⁴ é hidrogênio;
Q está ausente;
X é uma ligação, metileno ou oxigênio;
Z é alquilenos, -(CH₂)₁₋₂-O- e -CH(CH₃)-;
- 30 em que, se X é uma ligação, Z é -(CH₂)₁₋₂-O-
m = 0 e
n = 1.

Os compostos das Fórmulas (I) e (II), ou preferivelmente da Fórmula (IA) ou (IIA), e seus sais farmaceuticamente usáveis têm ação de inibição na renina de enzima natural. O último passa dos rins para o sangue e ali realiza a clivagem de angiotensinogênio para formar a angiotensina I de decapeptídeo que é então clivado no pulmão, os rins e outros órgãos à angiotensina II de octapeptídeo. A angiotensina II aumenta a pressão sanguínea tanto diretamente pela constrição arterial, quanto indiretamente pela liberação do hormônio aldosterona, que inibe a liberação do íon de sódio das glândulas adrenais que está associada com um aumento no volume extracelular. Este aumento pode ser atribuído à ação de angiotensina II sozinha ou da angiotensina III de heptapeptídeo formada dela como um produto de clivagem. Os inibidores da atividade enzimática de renina realizam uma redução na formação de angiotensina I e, como consequência disto, a formação de uma quantidade menor de angiotensina II. A concentração reduzida do mesmo hormônio de peptídeo ativo é a causa imediata da ação hipotensiva de inibidores de renina.

Um procedimento experimental de detectar a ação de inibidores de renina é por meios de testes *In vitro*, em que a redução da formação de angiotensina I, em diferentes sistemas (plasma humano, renina humana purificada juntamente com o substrato de renina natural ou sintético) é avaliado. Um teste *in vitro* que é usado é um de acordo com Nussberger e outro, (1987) J. Cardiovascular Pharmacol., Vol. 9, pp. 39-44 que segue. Este teste avalia a formação de angiotensina I em plasma humano. A quantidade de angiotensina I formada é determinada em um ensaio rádio-imuno subsequente. Cujos inibidores de ação têm na formação de angiotensina I, é testada neste sistema pela adição de diferentes concentrações destas substâncias. O IC_{50} refere-se àquela concentração do particular inibidor que reduz a formação de angiotensina I, para 50%. Os compostos da presente invenção exibem inibir ações nos sistemas *in vitro* em concentrações mínimas de cerca de 10^{-3} a cerca de 10^{-10} mol/l.

Os compostos dos exemplos 10, 12, 21, 33, 40, 53, e 120, ilustrativos da invenção inibem a formação de angiotensina I com valores de

IC₅₀ na faixa de cerca de 10⁻⁵ a cerca de 10⁻⁷ mol/l.

Em animais depauperados de sal, os inibidores de renina realizam uma diminuição de pressão sangüínea. A renina humana difere da renina de outras espécies. Para testar os inibidores de renina humana, primatas (sagüis, *Callithrix jacchus*) são usados, porque a renina humana e a renina de primata são substancialmente homólogas na região enzimaticamente ativa. Aquele teste *in vivo* que é usado é como segue: os compostos teste são testados em sagüis normotenso de ambos os sexos e tendo um peso corporal de cerca de 350 g que são conscientes, capazes de mover-se livremente em suas jaulas normais. A freqüência cardíaca e a pressão sangüínea são medidas empregando-se um cateter na aorta descendente e radiometricamente registradas. A liberação endógena de renina é estimulada pela combinação de uma dieta de 1 semana de sal baixo com uma injeção intramuscular única de furosemida (ácido 5-(aminossulfonil)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil)amino]benzóico) (5 mg/kg). 16 horas após a injeção de furosemida, as substâncias testes são administradas ou diretamente na artéria femoral por meio de injeção canular ou no estômago por gavagem como uma suspensão ou solução, e seu efeito na pressão sangüínea e freqüência cardíaca foi avaliado. Os compostos da presente invenção reduzem eficazmente a pressão sangüínea no teste *in vivo* descrito em doses de cerca de 0,003 a cerca de 0,3 mg/kg i.v. e em doses de cerca de 0,3 a cerca de 30 mg/kg p.o.

Os compostos das Fórmulas (I) ou (II), ou preferivelmente da Fórmula (IA) ou (IIA), e seus sais farmaceuticamente usáveis podem encontrar uso como medicamentos, por exemplo, na forma de preparações farmacêuticas. As preparações farmacêuticas podem ser administradas entericamente, tais como oralmente, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, comprimidos revestidos por açúcar, cápsulas de gelatina duras e macias, soluções, emulsões ou suspensões, nasalmente, por exemplo, na forma de *sprays* nasais, retalmente, por exemplo, na forma de supositórios, ou transdermicamente, por exemplo, na forma de ungüentos ou emplastros. A administração pode também ser parenteral, tal como intra-

muscular ou intravenosa, por exemplo, na forma de soluções de injeção.

Para preparar comprimidos, comprimidos revestidos, comprimidos revestidos por açúcar e cápsulas de gelatina duras e macias, os compostos das Fórmulas (I) ou (II), ou preferivelmente da Fórmula (IA) ou (IIA), e sais dos mesmos farmaceuticamente usáveis, podem ser processados com excipientes inorgânicos ou orgânicos, farmaceuticamente inertes. Tais excipientes usados, por exemplo, para comprimidos, comprimidos revestidos e cápsulas de gelatina duras, podem ser lactose, amido de milho, ou derivados do mesmo, talco, ácido esteárico ou sais dos mesmos etc.

Os excipientes adequados para cápsulas de gelatina macias são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semilíquidos ou líquidos, etc.

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

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

Os excipientes adequados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras, polióis semilíquidos ou líquidos, etc.

As preparações farmacêuticas podem adicionalmente também compreender conservantes, solubilizantes, substâncias de aumento de viscosidade, estabilizantes, agentes umectantes, emulsificantes, adoçantes, colorantes, aromatizantes, sais para alterar a pressão osmótica, tampões, revestimentos ou antioxidantes. Elas podem também compreender outras substâncias terapeuticamente valiosas.

A presente invenção também fornece o uso dos compostos das Fórmulas (I) ou (II), ou preferivelmente da Fórmula (IA) ou (IIA), e os sais farmaceuticamente usáveis dos mesmos, no tratamento ou prevenção de hipertensão e parada cardíaca, e também glaucoma, infarto cardíaco, insuficiência renal e reestenose de mamíferos, especialmente de seres humanos.

Os compostos das Fórmulas (I) ou (II), ou preferivelmente da Fórmula (IA) ou (IIA), e os sais farmaceuticamente usáveis dos mesmos,

podem também ser administrados em combinação com um ou mais agentes tendo ação, por exemplo, α - e β -bloqueadores tais como fentolamina, fenoxibenzamina, prazosina, terazosin, tolazina, atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, carteolol etc.; vasodilatores tais como hidralazina, minoxidila, diazoxida, nitroprussida, flosequinan etc.; antagonistas de cálcio tais como amrinona, benciclan, diltiazem, fendilina, flunarizina, nicardipina, nimodipina, perexileno, verapamil, galopamil, nifedipina etc.; inibidores de ACE tais como cilazapril, captopril, enalapril, lisinopril etc.; ativadores de potássio tal como pinacidil; anti-serotoninérgicos tal como cetanserina; inibidores de tromboxano-sintetase; inibidores de neutral endopeptidase (inibidores de NEP); antagonistas de angiotensina II; e também diuréticos tais como hidroclorotiazida, clorotiazida, acetazolamida, amilorida, bumetanida, benztiazida, ácido etacrínico, furosemida, indacrinona, metolazona, espironolactona, triamteren, clortalidona etc.; simpatolíticos tais como metildopa, clonidina, guanabenz, reserpina; e outros agentes que são adequados para o tratamento de hipertensão, parada cardíaca, ou doenças vasculares em seres humanos e animais que são associados com diabetes ou distúrbios renais tal como insuficiência renal aguda ou crônica. Tais combinações podem ser empregadas separadamente ou em preparações que compreendem uma pluralidade de componentes.

Outras substâncias que podem ser usadas em combinação com os compostos das Fórmulas (I) ou (II), ou preferivelmente da Fórmula (IA) ou (IIA), são os compostos de classes (i) a (ix) na página 1 do WO 02/40007 (e também as preferências e exemplos também listados ali) e as substâncias especificadas nas páginas 20 e 21 do WO 03/027091.

A dose pode variar dentro de amplos limites e evidente, deve ser adaptada às circunstâncias individuais em cada caso individual. Em geral, para a administração oral, uma dose diária de cerca de 3 mg a cerca de 3 g, preferivelmente de cerca de 10 mg a cerca de 1 g, por exemplo, cerca de 300 mg, por adulto (70 kg), dividida em preferivelmente 1-3 doses individuais que podem, por exemplo, ser de tamanho igual, podem ser apropriados, embora o limite superior especificado possa também ser excedido se isto for

julgado ser apropriado; tipicamente, as crianças recebem uma dose menor, de acordo com sua idade e peso corporal.

Exemplos

Os exemplos que seguem ilustram a presente invenção. Todas as temperaturas são reportadas em graus *Celsius*, pressões em mbar. A menos que de outro modo estabelecido, as reações ocorrem em temperatura ambiente. A abreviação "Rf = xx (A)" significa, por exemplo, que o valor Rf xx é obtido no sistema de solvente A. A taxa dos solventes relativos de um para o outro é sempre reportada em partes por volume. Os nomes químicos dos intermediários e produtos finais foram obtidos com o auxílio do programa AutoNom 2000 (Nomeclatura Automática).

Gradiente de HPLC Hypersil BDS C-18 (5 μ m); coluna: 4 x 125 mm 90% de água */10% de acetonitrila o* a 0% de água */100% de acetonitrila o* em 5 minutos + 2,5 minutos (1,5 ml/min); *: contendo 0,1% de ácido trifluoroacético

As seguintes abreviaturas são usadas:

Rf relação de distância que uma substância percorre para a distância do eluente frente ao ponto de partida na cromatografia de camada fina

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

m.p. ponto de fusão (temperatura)

Procedimento geral A (deproteção N-tos)

A uma solução agitada de 0,09 mmol "tosilamida" em 10 ml de metanol são adicionados 0,44 mmol sodiodiidrogenfosfato e 0,90 mmol amálgama de sódio (10% Na) em temperatura ambiente. A mistura de reação é agitada durante 2-18 horas, diluída com água e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas são combinadas, lavadas com salmoura e secas sobre sulfato de sódio. O solvente é concentrado sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título.

Procedimento geral B: (deproteção N-p-metoxifenila)

A uma solução agitada de 0,5 mmol "p-metoxianilin" em 10 ml de

acetonitrila o/água (1:1) é adicionada uma solução de 1.43 mol de nitrato de amônia cérico em 5,0 ml de água a 0°C. A mistura é agitada durante 30 minutos, seguidos pela adição de 1,0 g de sulfeto de sódio. Após mais 30 minutos, a mistura é diluída com água e extraída com terc-butilmetil éter. A fase orgânica é seca e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título.

Procedimento geral C: (redução de BH₃)

A uma solução agitada de 1 mmol de "lactama" em 3 ml de tetraidrofurano é misturado com 2-4 mmols de tetraidrofurano de borano (1M em tetraidrofurano) e aquecida para 50°C durante 2-8 horas.

A mistura de reação é extinta pela adição de 10 ml de metanol e concentrada sob pressão reduzida. O composto do título é obtido do resíduo por meio de cromatografia instantânea (SiO₂ 60F).

Procedimento geral D: (Formulação de Amida)

A uma solução agitada de 1,0 mmol de "ácido" e "1,0 mmol de "amina" em 20 ml de diclorometano são adicionados 5,0 mmols de trietilamina e 1,0 mmol de anidrido de cíclico de ácido tri-propilfosfônico [68957-94-8] (50% em acetato de etila) em temperatura ambiente. A mistura de reação é agitada durante 1-3 horas, diluída com diclorometano, lavada com 1N de ácido clorídrico e salmoura. As fases orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de sódio e o solvente é concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título.

Procedimento geral E: (Hidrogenação)

A uma solução agitada de 1 mmol de "substrato" em 15 ml de tetraidrofurano são adicionados 100-200 mg de Pd/C a 10% e a mistura de reação é hidrogenada a 15-20°C. A mistura de reação é filtrada e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título.

Procedimento geral F: (Mesilação)

A uma solução agitada de 1 mmol de "álcool" em 10 ml de diclo-

rometano são adicionados 5 mmols de trietilamina e 2 mmols de metanosulfonila cloreto a 0°C. A mistura de reação é deixada agitar durante uma hora, diluída com diclorometano, lavada com 1N de ácido clorídrico, e seca sobre sulfato de sódio. O solvente é concentrado sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título ou é diretamente usado na seguinte etapa sem qualquer outra purificação.

Exemplo 1

{(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il}-metanol

A uma solução agitada de 0,10 g de éster de etila do ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-2-carboxílico em 10 ml de tetraidrofuranos são adicionados 17,0 mg de hidreto de alumínio de lítio a 0°C. A mistura de reação é agitada durante uma hora nesta temperatura, diluída com terc-butilmetil éter e extinta pela adição de 2,0 ml de solução de sulfato de sódio saturada aquosa. A mistura é deixada aquecer para temperatura ambiente, filtrada e seca sobre sulfato de sódio. O solvente é concentrado sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

a) Éster de etila do ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-2-carboxílico.

De acordo com o procedimento geral B, 0,3 g de éster de etila do ácido (2S,4R,5R)-1,4-bis-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-2-carboxílico são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,15 (diclorometano metanol amônia concentrada a 25% 200:10:1); T_a = 3,53.

b) Éster de etila do ácido (2S,4R,5R)-1,4-bis-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-2-carboxílico

A uma solução agitada de 5,20 g de éster de etila do ácido

(2S,4R,5R)-5-hidróxi-1,4-bis(4-metóxi-fenil)piperidina-2-carboxílico e 5,62 g de éster de 4-(3-metóxi-propil)-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetila de ácido 2,2,2-tricloro-acetimídico em 150 ml de diclorometano é adicionado 1,1 ml de ácido trifluorometanossulfônico a -30°C . A mistura de reação é deixada agitar durante mais uma hora nesta temperatura e em seguida deixada aquecer para 0°C dentro de duas horas. A mistura é extinta pela adição de 2N de hidróxido de sódio, extraída com diclorometano, seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO_2 60F) para fornecer o composto do título como um óleo marrom. $R_f = 0,15$ (EtOAc-heptano 1:1); $T_a = 4,73$.

c) Éster de etila do ácido (2S,4R,5R)-5-hidróxi-1,4-bis(4-metóxi-fenil)piperidina-2-carboxílico

A uma solução agitada de 19,5 g de éster de etila do ácido (S)-1,4-bis-(4-metóxi-fenil)-1,2,3,6-tetraidro-peridina-2-carboxílico em 400 ml de tetraidrofurano são adicionados 56 ml de uma solução de borano-tetraidrofurano (1M) em temperatura ambiente. A mistura de reação é aquecida para 40°C durante 2-6 horas, resfriada até temperatura ambiente, e extinta pela adição de 50 ml de 2N de solução de hidróxido de sódio e 100 ml de 30% de solução de peróxido de hidrogênio. A fase orgânica é separada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO_2 60F) para fornecer o composto do título como um sólido amarelo. $R_f = 0,33$ (EtOAc-heptano 1:1); $T_a = 3,58$.

d) Éster de etila do ácido (S)-1,4-bis-(4-metóxi-fenil)-1,2,3,6-tetraidro-peridina-2-carboxílico

A uma suspensão de 38,0 g de éster de etila do ácido (S)-1-(4-metóxi-fenil)-4-trifluorometanossulfonilóxi-1,2,3,6-tetraidroperidina-2-carboxílico, 18,1 g de ácido 4-metoxifenilborônico, 6,45 g de litocloreto em 300 ml de dimetoxietano são adicionados 100 ml de etanol, 160 ml de 2N de solução de carbonato de sódio e 2,22 g de tetracis(trifenilfosfina)paládio. A mistura de reação é aquecida para 75°C durante 3-6 horas e deixada resfriar para temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação é filtrada e

a massa filtrada é redissolvida em diclorometano e água. A suspensão é filtrada novamente e a fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido incolor. $R_f = 0,25$ (EtOAc-heptano 1:4); $T_a = 5,00$.

5 e) Éster de etila do ácido (S)-1-(4-metóxi-fenil)-4-trifluorometanossulfonilóxi-1,2,3,6-tetraidroperidina-2-carboxílico

A uma solução agitada de 0,94 g de éster de etila do ácido (S)-1-(4-metóxi-fenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetraidro-peridina-2-carboxílico [690224-49-8] em 20 ml de tetraidrofurano é adicionada uma solução de 3,7 ml de L-selectrida (0,5M, Aldrich 17,849-7) a -78°C . A mistura é agitada durante uma hora e uma solução de 1,18 g de N-feniltrifluorometanossulfonimida (Fluka 78175) em 8 ml de tetraidrofurano é adicionado e a mistura é deixada aquecer para temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia instantânea (óxido de alumínio, Fluka 06290) para fornecer o composto do título como um sólido marrom. $R_f = 0,2$ (EtOAc-heptano 1:9); $T_a = 5,14$.

15 f) Éster 4-(3-metóxi-propil)-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetila de ácido 2,2,2-tricloro-acetimídico

A uma solução agitada de 8,50 g de 6-hidroximetil-4-(3-metóxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona em 200 ml de dietiléter é adicionado 1,28 g de hidreto de sódio a 0°C . A mistura é agitada durante uma hora e concentrada à securo sob pressão reduzida para fornecer um óleo marrom, que também não é purificado e diretamente usado na sexta etapa. $R_f = 0,5$ (EtOAc-heptano 1:1).

25 g) 6-hidroximetil-4-(3-metóxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Uma suspensão agitada de 1,79 g de 6-hidroximetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 2,20 ml de 1-clor-3-metoxipropano, 10 g de fluoreto de potássio em óxido de alumínio e 0,033 g de iodeto de potássio em 150 ml de acetônitrilo é aquecida ao refluxo durante 72 horas. A mistura de reação é deixada resfriar para temperatura ambiente, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO_2 60F) para fornecer o composto do título. $R_f = 0,60$ (diclorometano – metanol

9:1); Ta = 2,74.

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

A uma mistura de 6,9 g de éster de metila de ácido 3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carboxílico [604756-32-3] em 230 ml de tetrahydrofurano são adicionados 88,9 ml de diisobutilaluminioideiro (1,5M em tolueno) a -40°C. A mistura de reação é agitada durante 1,5 hora a -40°C a -20°C e despejada em 150 ml de 2N de ácido clorídrico. A fase orgânica é separada, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é cristalizado de etanol para fornecer o composto do título como um sólido bege. Rf = 0,16 (EtOAc-heptano 2:1); Ta = 2,23, ponto de fusão: 186 – 187°C.

Exemplo 2

Éster de etila do ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-2-carboxílico.

De acordo com o procedimento geral B, 0,1 g de éster de etila do ácido (2S,4R,5R)-1,4-bis-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-2-carboxílico (do Exemplo 1b) é usado. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título.

Exemplo 3

(bifenil-3-ilmetil)-amida de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-2-carboxílico

De acordo com o procedimento geral E, 0,05 g de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-[(bifenil-3-ilmetil)-carbomoil]-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]piperidina-1-carboxílico são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

a) Éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-[(bifenil-3-ilmetil)-carbomoil]-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]piperidina-1-carboxílico

De acordo com o procedimento geral D, 0,07 g de éster de 1-benzila de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-

diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]piperidina-1,2-dicarboxílico e 3-fenilbenzilamina são reagidos para fornecer o composto do título como um sólido incolor. Rf = 0,15 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,62.

b) Éster de 1-benzila de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]piperidina-1,2-dicarboxílico

A uma solução de 1,5 g de éster de etila do ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-2-carboxílico (do Exemplo 2) em 60 ml de metanol-tetraidrofurano-água 1:1:1 são adicionados 2,85 ml de uma solução de 1N de litíodróxido a 0°C. A agitação é continuada durante mais duas horas em temperatura ambiente, seguidos pela adição de 40 ml de acetato de etila, 20 ml de solução de carbonato de sódio aquosa saturada e 0,42 ml de clorofornato de benzila. A mistura de reação é agitada durante uma hora, diluída com acetato de etila e a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio. A fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. Rf = 0,13 (EtOAc); Ta = 4,77.

Exemplo 4

{(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il}-(3-fenil-pirolidin-1-il)-metanona

De acordo com o procedimento geral E, 0,08 g de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-2-(3-fenil-pirolidina-1-carbonil)-piperidina-1-carboxílico são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) Éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-2-(3-fenil-pirolidina-1-carbonil)-piperidina-1-carboxílico

De acordo com o procedimento geral D, 0,10 g de éster de 1-benzila de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]piperidina-1,2-dicarboxílico (do Exemplo 3b) e 3-fenilpirolidina são reagidos para fornecer o composto do título

como um sólido incolor. $R_f = 0,15$ (EtOAc-heptano 1:1); $T_a = 5,47$.

Exemplo 5

Metilamida de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-2-carboxílico

- 5 De acordo com o procedimento geral E, 0,06 g de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-2-metilcabamoil-piperidina-1-carboxílico são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

- 10 a) Éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-2-metilcabamoil-piperidina-1-carboxílico

- 15 De acordo com o procedimento geral D, 0,05 g de éster de 1-benzila de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]piperidina-1,2-dicarboxílico (do Exemplo 3b) e metilamin-cloridrato são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. $R_f = 0,50$ (diclorometano-metanol 9:1); $T_a = 4,52$.

Exemplo 6

- 20 Amida de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-2-carboxílico

De acordo com o procedimento geral E, 0,06 g de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-carbamoil-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico são usados para fornecer o composto do título.

- 25 O material de partida é preparado como segue:

- a) Éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-carbamoil-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico

- 30 A uma solução de 0,51 g de éster de 1-benzila de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]piperidina-1,2-dicarboxílico (do Exemplo 3b) em 1ml de diclorometano são adicionados 1,2 ml de trietilamina e 0,79 ml de

cloroformiato de isopropila. A mistura de reação é agitada durante 10 minutos, seguidos pela adição de 2 ml de amônia concentrada a 25%. Após mais 10 minutos a mistura de reação é diluída com diclorometano, lavada com 0,5N de ácido clorídrico e a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,50 (diclorometano-metanol 9:1); T_a = 4,50.

Exemplo 7

10 Ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-2-carboxílico

De acordo com o procedimento geral E, 0,05 g de éster de 1-benzila de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]piperidina-1,2-dicarboxílico (do Exemplo 3b) são usados para fornecer o composto do título.

15 Exemplo 8

Ácido dimetilamida (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-2-carboxílico

20 De acordo com o procedimento geral E, 28,0 mg de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-dimetilcabamoil-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

25 a) Éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-Dimetilcabamoil-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico

30 Similar ao Exemplo 6a, 50,0 mg de éster de 1-benzila de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]piperidin-1,2-dicarboxílico (do Exemplo 3b) são deixados para reagir com dimetilamina para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,04 (diclorometano-metanol 98:2); T_a = 4,85.

Exemplo 9

2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-

benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il}-N-metil-N-quinolin-2-ilmetil-acetamida

De acordo com o procedimento geral E, 50,0 mg de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-2-[(metil-quinolin-2-ilmetil-carbomoil)-metil]-piperidina-1-carboxílico são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

a) Éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-2-[(metil-quinolin-2-ilmetil-carbomoil)-metil]-piperidina-1-carboxílico

De acordo com o procedimento geral D, 42,0 mg de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico e metil-quinolin-2-ilmetil-amina [136727-11-2] são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,50 (diclorometano-metanol 10:1); T_a = 4,69.

b) Éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico

A uma solução de 45 mg de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-diazo-acetil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-1-carboxílico em 10 ml de tetraidrofurano e 1 ml de água são adicionados 0,027 ml de trietilamina e 8,0 mg de trifluoroacetato de prata a -15°C. A mistura de reação é deixada aquecer para temperatura ambiente, agitada durante mais duas horas, diluída com terc-butilmetil éter e seca sobre sulfato de sódio. A fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo marrom. R_f = 0,25 (EtOAc); T_a = 4,82.

c) Éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-diazo-acetil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico

A uma solução de 0,1 g de éster de 1-benzila de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1,2-carboxílico (do Exemplo 3b) em 10 ml de tetraidrofurano são adicionados 0,023 ml de trietilamina e 0,014 ml de cloroformiato de etila a -15°C. A mistura de reação é deixada aquecer para 0°C, agitada durante 30 minutos nesta temperatura e resfriada até -10°C, seguida pela adição de 20 ml de uma solução de diazometano in dietila éter (1,5%). A mistura de reação é deixada aquecer para temperatura ambiente durante a noite, diluída com éster de metila de terc-butila e a fase orgânica é lavada com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio aquoso saturado, seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título após cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) como um óleo amarelo. R_f = 0,16 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 5,12.

Exemplo 10

2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-N-metil-acetamida

De acordo com o procedimento geral E, 52,0 mg de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-2-metilcarbomoilmetil-piperidina-1-carboxílico são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) Éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-2-metilcarbomoilmetil-piperidina-1-carboxílico

Similar ao Exemplo 6a, 50,0 mg de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico (do Exemplo 9b) reagido com metilamina para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,35 (diclorometano-metanol 9:1); T_a = 4,57.

Exemplo 11

2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-N,N-dimetil-acetamida

De acordo com o procedimento geral E, 68,0 mg de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-dimetilcarbomoilmetil-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico são usados para fornecer o composto do título.

5 O material de partida é preparado como segue:

a) Éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-Dimetilcarbomoilmetil-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico

10 Similar ao Exemplo 6a, 50,0 mg de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico (do Exemplo 9b) são reagidos com dimetilamina para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. Rf = 0,40 (diclorometano-metanol 9:1); Ta = 4,82.

Exemplo 12

15 N-benzil-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-acetamida

20 De acordo com o procedimento geral E, 50,0 mg de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-(benzilcabamoil-metil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) Éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-(benzilcabamoil-metil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico

25 De acordo com o procedimento geral D, 50,0 mg de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico (do Exemplo 9b) são reagidos com benzilamina para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. Rf = 0,50 (diclorometano-metanol 9:1); Ta = 5,17.

30

Exemplo 13

N-benzil-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-

benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il}-N-metil-acetamida

De acordo com o procedimento geral E, 50,0 mg de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-[(benzil-metil-carbomoil)-metil]-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) Éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-[(benzil-metil-carbomoil)-metil]-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico

De acordo com o procedimento geral D, 50,0 mg de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico (do Exemplo 9b) reagido com benzil metila amina para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,11 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,47.

Exemplo 14

N-(1H-indol-3-ilmetil)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il}-N-metil-acetamida

De acordo com o procedimento geral E, 50,0 mg de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-[(1H-indol-3-ilmetil)-metil-carbomoil]-metil]-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) Éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-[(1H-indol-3-ilmetil)-metil-carbomoil]-metil]-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico

De acordo com o procedimento geral D, 50,0 mg de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico (do Exemplo 9b) são reagidos com (1H-indol-3-ilmetil)-metil-amina [36284-95-4] para fornecer o composto do título como um óleo incolor. R_f = 0,20 (EtOAc-heptano 2:1); Ta = 5,23.

Exemplo 15

2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-etanol

De acordo com o procedimento geral E, 70,0 mg de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-hidróxi-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) Éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-hidróxi-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico

A uma solução de 0,10 g de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico (do Exemplo 9b) em 8,0 ml de tetraidrofurano é adicionado 0,31 ml de uma solução de tetraidrofurano de borano (1M) a 50°C. A mistura de reação é agitada durante duas horas nesta temperatura, deixada resfriar para temperatura ambiente e extinta pela adição de metanol. A mistura é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo incolor. R_f = 0,50 (EtOAc-heptano 5:1); T_a = 4,95.

Exemplo 16

2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-N-metil-N-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-acetamida

De acordo com o procedimento geral E, 45,0 mg de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-2-[[metil-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-carbomoil]-metil]-piperidina-1-carboxílico são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) Éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-

propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-2-[(metil-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-carbomoil]-metil]-piperidina-1-carboxílico

De acordo com o procedimento geral D, 50,0 mg de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico (do Exemplo 9b) são reagidos com metil-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-amina [137898-62-5] para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. Rf = 0,65 (diclorometano-metanol 9:1); Ta = 4,59.

Exemplo 17

10 2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-N-quinolin-2-ilmetil-acetamida

De acordo com o procedimento geral E, 64,0 mg de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-2-[(metil-quinolin-2-ilmetil-carbomoil)-metil]-piperidina-1-carboxílico são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) Éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-2-[(metil-quinolin-2-ilmetil-carbomoil)-metil]-piperidina-1-carboxílico

20 De acordo com o procedimento geral D, 50,0 mg de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-carboximetil-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico (do Exemplo 9b) são reagidos com metil-quinolin-2-ilmetil-amina [5760-20-3] para fornecer o composto do título como um sólido amarelo. Rf = 0,25 (diclorometano-metanol 9:1); Ta = 4,52.

Exemplo 18

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

30 De acordo com o procedimento geral E, 47,0 mg de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-metóxi-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

a) Éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-metóxi-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico

5 A uma solução de 0,10 g de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-metanossulfonilóxi-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico em 2,0 ml de N,N-dimetilformamida são adicionados 0,060 ml de uma solução de 5M de metóxido de sódio em metanol em temperatura ambiente. A mistu-
10 ra de reação é agitada durante 5 horas, diluída com terc-butilmetil éter, lava-da com 1N de ácido clorídrico e a fase orgânica é seca sobre sulfato de só-dio. A fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é puri-ficado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo ligeiramente marrom. R_f = 0,25 (EtOAc-heptano 1:1);
15 Ta = 5,47.

b) Éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-Metanossulfonilóxi-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico

De acordo com o procedimento geral F, 0,35 g de éster de ben-
20 zila de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-hidróxi-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico (do Exemplo 15a) são usados para fornecer o composto do título como um óleo ligeiramente marrom. R_f = 0,15 (diclorometano-metanol 10:1); Ta = 5,16.

Exemplo 19

25 3-((2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il)-N-metil-propionamida

De acordo com o procedimento geral E, 70,0 mg de éster de benzila de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-2-(2-metilcabamoil-etil)-piperidina-1-
30 carboxílico são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

a) Éster de benzila de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-

propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-2-(2-metilcabamoil-etil)-piperidina-1-carboxílico

Similar ao Exemplo 6a, 80,0 mg de éster de benzila de ácido (2R,4R,5R)-2-(2-carbóxi-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico são reagidos com metilamina para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. $R_f = 0,35$ (diclorometano-metanol 9:1); $T_a = 4,69$.

b) Éster de benzila de ácido (2R,4R,5R)-2-(2-carbóxi-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico

Uma solução de 0,90 g de éster de benzila de ácido (2R,4R,5R)-2-(2-ciano-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico em 20 ml de etanol e 20 ml de 2N de hidróxido de sódio é aquecida para 85°C durante a noite. A mistura de reação é deixada resfriar para temperatura ambiente, acidificada pela adição de 1N de solução de ácido clorídrico e extraída com acetato de etila. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO_2 60F) para fornecer o composto do título como um óleo incolor. $R_f = 0,50$ (diclorometano-metanol 10:1); $T_a = 4,85$.

c) Éster de benzila de ácido (2R,4R,5R)-2-(2-ciano-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico

A uma solução agitada de 0,90 g de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-metanossulfonilóxi-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico (do Exemplo 18b) em 10 ml de dimetilsulfóxido são adicionados 0,25 g de cianeto de sódio e a mistura é aquecida para 50°C durante 4 horas. A mistura de reação é diluída com água, extraída com acetato de etila, seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO_2 60F) para fornecer o composto do título como um óleo incolor. $R_f = 0,30$ (EtOAc-heptano 1:1); $T_a = 5,20$.

Exemplo 20

3-((2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il)-N-fenil-propionamida

De acordo com o procedimento geral E, 0,11 g de éster de benzila de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-2-(2-fenilcabamoil-etil)-piperidina-1-carboxílico são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) Éster de benzila de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-2-(2-fenilcabamoil-etil)-piperidina-1-carboxílico

De acordo com o procedimento geral D, 0,10 g de éster de benzila de ácido (2R,4R,5R)-2-(2-carbóxi-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico (do Exemplo 19b) e anilina são reagidos para fornecer o composto do título como um óleo incolor. R_f = 0,50 (diclorometano-metanol 10:1); T_a = 5,40.

Exemplo 21

N-(2-((2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il)-etil)-benzamida

De acordo com o procedimento geral E, 50,0 mg de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-benzoilamino-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

a) Éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-Benzoilamino-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico

De acordo com o procedimento geral D, 50,0 mg de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-amino-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico são reagidos com ácido benzóico para fornecer o composto do título após cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) como um óleo incolor. R_f = 0,50 (diclo-

rometano-metanol 10:1); Ta = 5,33.

b) Éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-Amino-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetó-xi]-piperidina-1-carboxílico

- 5 A uma solução de 70,0 mg de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-azido-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico em 4,0 ml de tetrahydrofurano e 0,4 ml de água são adicionados 30 mg de trifenilfosfina. A mistura de reação é agitada durante 2 dias em temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo incolor. R_f = 0,05 (diclorometano-metanol 10:1); Ta = 4,27.

- 15 c) Éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-Azido-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico.

- A uma solução de 98,0 mg de éster de benzila de ácido (2S,4R,5R)-2-(2-metanossulfonilóxi-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico (do Exemplo 18b) em N,N-dimetilformamida são adicionados 94 mg de azida de sódio e a mistura resultante é agitada durante 24 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação é diluída com água, extraída com terc-butilmetil éter, seca sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo incolor. R_f = 0,47 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,65.

Exemplo 22

3-{(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il}-N,N-dimetil-propionamida

- De acordo com o procedimento geral E, 75 mg de éster de benzila de ácido (2R,4R,5R)-2-(2-dimetilcabamoil-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) Éster de benzila de ácido (2R,4R,5R)-2-(2-Dimetilcabamoil-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico

5 Similar ao Exemplo 6a, 80,0 mg de éster de benzila de ácido (2R,4R,5R)-2-(2-carbóxi-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico (do Exemplo 19b) são reagidos com dimetilamina para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,35 (diclorometano-metanol 9:1); T_a = 4,93.

10 Exemplo 23

6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-(3-fenóxi-propil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acordo com o procedimento geral E, 90,0 mg de éster de benzila de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-2-(3-fenóxi-propil)-piperidina-1-carboxílico são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

a) Éster de benzila de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-2-(3-fenóxi-propil)-piperidina-1-carboxílico

A uma solução agitada de 120 mg de éster de benzila de ácido (2R,4R,5R)-2-(3-hidróxi-propil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico em 8 ml de tetraidrofurano são adicionados 36,5 mg de trifenilfosfina e 0,052 ml de diisopropilazodicarboxilato em temperatura ambiente. A mistura de reação é agitada durante uma hora e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo incolor. R_f = 0,30 (EtOAc-heptano 1:2); T_a = 6,06.

b) Éster de benzila de ácido (2R,4R,5R)-2-(3-hidróxi-propil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico

Similar ao Exemplo 15a, 0,2 g de éster de benzila de ácido

(2R,4R,5R)-2-(2-carbóxi-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico (do Exemplo 19b) são usados para fornecer o composto do título como um óleo incolor. $R_f = 0,50$ (EtOAc-heptano 5:1); $T_a = 4,91$.

5 Exemplo 24

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

De acordo com o procedimento geral A, 128 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-(3-fenil-propoximetil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

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

A uma solução de 158 mg de [(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-metanol em 8 ml de N,N-dimetilformamida são adicionados 104 mg de hidreto de sódio, 0,048 ml de 1-brom-3-fenilpropano e 193 mg de tetrabutylamonaiodeto em temperatura ambiente. A mistura de reação é agitada durante a noite, diluída com água, extraída com terc-butilmetil éter e a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio. A fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO_2 60F) para fornecer o composto do título como um óleo incolor. $R_f = 0,30$ (EtOAc-heptano 1:2); $T_a = 6,11$.

b) [(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-metanol

Similar ao Exemplo 1, 0,45 g de éster de etila do ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-2-carboxílico são reagidos com hidreto de alumínio de lítio para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. $R_f = 0,3$ (EtOAc-heptano 2:1); $T_a = 4,82$.

c) Éster de etila do ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfo-nil)-piperidina-2-carboxílico

A uma solução de 1,51 g de éster de etila do ácido (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-2-carboxílico (do Exemplo 1a) em 25 ml de diclorometano são adicionados 1,97 ml de trietilamina, 3,5 mg de 4-dimetilaminoperidina e 0,57 g de 4-toluenossulfonilcloreto a 0°C. A mistura de reação é deixada aquecer para temperatura ambiente durante a noite, diluída com água e 1N de ácido clorídrico e a fase orgânica é separada e seca sobre sulfato de sódio. A fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo incolor. R_f = 0,50 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,44.

Síntese alternativa para o Exemplo 24b:

15 [(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-metanol

A uma solução agitada de 17,09 g de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina em 200 ml de tetraidrofurano são adicionados 42 ml de uma solução de 1N de fluoreto de tetrabutilamônia em tetraidrofurano em temperatura ambiente. A mistura de reação é agitada durante duas horas em temperatura ambiente, diluída com água e extraída com terc-butilmetil éter. As fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo claro. R_f = 0,30 (EtOAc-heptano 2:1); Ta = 4,82.

Os materiais de partida são preparados como segue:

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

De acordo com o procedimento geral C, 19,0 g de 6-

[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona são usados para fornecer o composto do título após cromatografia instantânea como um óleo amarelo dorado. R_f = 0,50 (EtOAc-heptano 1:2); T_a = 6,44.

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

A uma solução agitada de 22,65 g de (3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-3-ol, 11,6 g de 6-bromometil-4-(3-metóxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona e 16,56 g de iodeto de amônia de tetrabutila em 200 ml de N,N-dimetilformamida é adicionado 1,63 g de hidreto de sódio em temperatura ambiente. A mistura de reação é agitada durante duas horas em temperatura ambiente, despejada em água gelada e extraída com terc-butilmetil éter. As fases orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo claro. R_f = 0,50 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 6,74.

c) (3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-triisopropil-silaniloximetil-piperidin-3-ol

A uma solução agitada de 19,3 g de (3R,4R,6S)-6-hidroximetil-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-ol em 400 ml de N,N-dimetilformamida é adicionado 10,9 g de imidazol e 6,79 g de triisopropilclorossilano em temperatura ambiente. A mistura de reação é agitada durante a noite, diluída com 1N de ácido clorídrico e extraída com terc-butilmetil éter. As fases orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo claro. R_f = 0,60 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 6,39.

d) (3R,4R,6S)-6-hidroximetil-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfo-nil)-piperidin-3-ol

A uma solução agitada de 108,1 g de [(S)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1,2,3,6-tetraidro-piridin-2-il]-metanol em 1000 ml de tetraidrofurano são adicionados 504 ml de uma solução de borano-tetraidrofurano (1M) em temperatura ambiente. A mistura de reação é aquecida para 40°C durante 2-6 horas, resfriada até temperatura ambiente, e extinta pela adição de 150 ml de 2N de solução de hidróxido de sódio e 150 ml de 30% de solução de peróxido de hidrogênio. A fase orgânica é separada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um sólido branco. R_f = 0,19 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 3,67.

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

A uma solução de 72,0 g de [(S)-4-(4-metóxi-fenil)-1,2,3,6-tetraidro-piridin-2-il]-metanol em 1,5 l de acetato de etila e 1,5 l de 2N de carbonato de sódio aquoso são adicionados 57,7 g de cloreto de p-toluenossulfonila a 0°C. A mistura de reação é agitada durante a noite, extraída com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto é usado para a seguinte etapa sem qualquer outra purificação. R_f = 0,1 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 4,20.

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

A uma suspensão agitada de 10,9 g de hidreto de alumínio de lítio em 1l de tetraidrofurano é adicionada uma solução de 43 g de éster de benzila de ácido (S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetraidro-peridina-2-carboxílico em 1l de tetraidrofurano a 70°C. A mistura de reação é agitada durante mais 3-4 horas nesta temperatura, resfriada até 0°C e extinta pela lenta adição de 12,4 ml de água, 12,4 ml de 2N de hidróxido de sódio e 37 ml de água. A mistura é filtrada e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um sólido branco. R_f = 0,17 (diclorometano-metanol-25% de amônia concentrada 90:10:1); T_a = 2,55.

g) Éster de benzila de ácido (S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetraidro-peridina-2-carboxílico

A uma solução de 1,8 g de éster de 1-terc-butila de éster de 2-benzila de ácido (S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-oxo-3,6-diidro-2H-peridina-1,2-dicarboxílico em 15 ml de 1,4-dioxano são adicionados 1,2 ml de 4N de ácido clorídrico em 1,4-dioxano em temperatura ambiente. A mistura de reação é agitada durante uma hora e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido não totalmente branco. Rf = 0,1 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 3,94.

h) Éster de 1-terc-butila de éster de 2-benzila de ácido (S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-oxo-3,6-diidro-2H-peridina-1,2-dicarboxílico

A uma solução de 2,75 g de éster de 1-terc-butila de éster de 2-benzila 6-oxo-4-(tolueno-4-sulfonilóxi)-3,6-diidro-2H-peridina-1,2-dicarboxílico de ácido em 18 ml de tetraidrofurano são adicionados 1,4 g de ácido 4-metoxifenilborônico, 3,15 g de fosfato de potássio, 0,12 g de 'ic'cl'hexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (X-PHOS) e 22 mg de acetato de paládio sob argônio. A mistura de reação é aquecida para 80°C durante duas horas, resfriada até temperatura ambiente, diluída com acetato de etila e a fase orgânica é lavada com água e seca sobre sulfato de sódio. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um sólido marrom. Rf = 0,35 (EtOAc-heptano 1:2); Ta = 4,95.

i) Éster de 1-terc-butila de éster de 2-benzila de ácido (S)-6-oxo-4-(tolueno-4-sulfonilóxi)-3,6-diidro-2H-peridina-1,2-dicarboxílico

Similar ao Exemplo 24c, 9.43 g de éster de 1-terc-butila de éster de 2-benzila de ácido (2S)-4,6-dioxo-piperidina-1,2-dicarboxílico [176436-10-5] são reagidos com cloreto de sulfonila de p-tolueno para fornecer o composto do título como um óleo amarelo Rf = 0,64 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,20.

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

A uma solução de 74,0 g de 6-hidroximetil-4-(3-metóxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (do Exemplo 1g) em 600 ml de clorofórmio são

adicionados 58 ml de bromotrimetilsilano em temperatura ambiente. A mistura de reação é agitada durante 30 minutos e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um sólido não totalmente branco. R_f = 0,46 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 4,03.

Exemplo 25

N-{2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-etil}-acetamida

De acordo com o procedimento geral A, 50 mg de N-{2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etil}-acetamida são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

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

A uma solução de 131 mg de 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etilamina em 3 ml de diclorometano são adicionados 0,124 ml de trietilamina e 0,015 ml de cloreto de acetila. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos e diluída com diclorometano e água. As fases são separadas e a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo marrom. Ta = 4,67.

b) 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etilamina

A uma solução agitada de 189 mg 6-[(3R,4R,6R)-6-(2-azido-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina em 20 ml de metanol são adicionados 3,2 mg de Pd/C a 10% e a mistura de reação é hidrogenada em temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura de reação é filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instan-

tânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. Ta = 4,30.

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

5 Similar ao Exemplo 21c, 235 mg de éster de 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etila do ácido metanossulfônico são reagidos com azida de sódio para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. Rf = 0,46 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,53.

10 d) Éster de 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etila do ácido metanossulfônico

De acordo com o procedimento geral F, 200 mg de 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etanol são reagi-
15 dos para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. Rf = 0,20 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,12.

e) 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etanol

20 Similar ao Exemplo 15a, 0,75 g de ácido [(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético são reduzidos para fornecer o composto do título obtido como uma espuma incolor. Rf = 0,1 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 4,83.

25 f) Ácido [(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético

Similar ao Exemplo 19b, 0,5 g de [(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetontriilo são usados para fornecer o composto do
30 título como uma espuma verde. Rf = 0,33 (EtOAc-heptano 5:1); Ta = 4,76.

g) [(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetonitrila

Similar ao Exemplo 19c, 0,5 g de éster de 4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetila de ácido (2S,4R,5R)-metanossulfônico são usados para fornecer o composto do título. Rf = 0,26 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,20.

h) Éster de 4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetila de ácido (2S,4R,5R)-metanossulfônico

De acordo com o procedimento geral F, 225 mg de [(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-metanol (do Exemplo 24b) são usados para fornecer o composto do título. Rf = 0,45 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,15.

Exemplo 26

15 6-[(3R,4R,6S)-6-benziloximetil-4-(4-metóxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acordo com o procedimento geral A, 74 mg de 6-[(3R,4R,6S)-6-benziloximetil-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) 6-[(3R,4R,6S)-6-benziloximetil-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Similar ao Exemplo 24a, 80 mg de [(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidina-2-il]-metanol (do Exemplo 24b) são reagidos com benzilbromide para fornecer após cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) o composto do título como um óleo branco. Rf = 0,38 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,91.

30 Exemplo 27

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

De acordo com o procedimento geral A, 72,0 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-fenoximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título.

5 O material de partida é preparado como segue:

a) 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-fenoximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

A uma solução agitada de 76,0 mg de éster de 4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetila de ácido (2S,4R,5R)-metanossulfônico (do Exemplo 25h) em 2ml de N,N-dimetilformamida são adicionados 9,0 mg de hidreto de sódio e 42,0 mg de fenol. A mistura de reação é aquecida para 90°C durante 3 horas, deixada resfriar para temperatura ambiente, diluída com água e extraída com terc-butilmetil éter. As fases orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,28 (EtOAc-heptano 1:2); Ta = 5,90.

Exemplo 28

20 6-[(3R,4R,6S)-6-(3-metóxi-fenoximetil)-4-(4-metóxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acordo com o procedimento geral A, 9,6 mg de 6-[(3R,4R,6S)-6-(3-metóxi-fenoximetil)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) 6-[(3R,4R,6S)-6-(3-metóxi-fenoximetil)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

30 Similar ao Exemplo 27a, 54 mg de éster de 4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetila de ácido (2S,4R,5R)-metanossulfônico (do E-

xemplo 25h) são reagidos com 3-metoxifenol para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. $R_f = 0,24$ (EtOAc-Heptano 1:2); $T_a = 5,82$.

Exemplo 29

5 (R,S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-propan-2-ol (mistura ditereomérica)

De acordo com o procedimento geral A, 54 mg de (R,S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ol (mistura diastereomérica) são usados para fornecer o composto do título como uma mistura de diastereômeros.

Os materiais de partida são preparados como segue:

15 a) (R,S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ol (mistura diastereomérica)

A uma solução agitada de 0,5 g de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ona em 8,0 ml de tetraidrofurano é adicionado 1,5 ml de uma solução de 1M de complexo de tetraidrofurano de borano em temperatura ambiente. A mistura de reação é agitada durante 3 horas, extinta com 60 ml de metanol e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO_2 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. $R_f = 0,53$ (EtOAc-heptano 5:1); $T_a = 4,95$ e $5,06$.

25 b) 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ona

A uma solução agitada de 0,79 g de N-metóxi-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-acetamida em 10 ml de tetraidrofurano é adicionado 1,3 ml de uma solução de 3M de brometo de magnésio de metila em tetraidrofurano a 0°C . A mistura de reação é agitada

durante uma hora, diluída com uma solução aquosa de 1N de hidrogenossulfato de potássio, extraída com terc-butilmetil éter. As fases orgânicas são combinadas e secas sobre sulfato de sódio. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,20 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 5,14.

c) N-metóxi-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-acetamida

De acordo com o procedimento geral D, 0,79 g de ácido [(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético (do Exemplo 25f) são reagidos com hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina para fornecer o composto do título como uma espuma incolor. R_f = 0,44 (EtOAc-heptano 5:1); T_a = 5,00.

15 Exemplo 30

6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-((R,S)-2-metóxi-propil)-piperidin-3-ilóxi-metil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina (mistura diastereomérica)

De acordo com o procedimento geral A, 77,0 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-((R,S)-2-metóxi-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

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

A uma solução de 87 mg de (R,S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ol (mistura diastereomérica) (do Exemplo 29a) em 2,0 ml de N,N-dimetilformamida são adicionados 59 mg de hidreto de sódio e 0,110 ml de iodeto de metila a 0°C. A mistura de reação é agitada durante uma hora, diluída com 1N de ácido clorídrico e extraída com

terc-butilmetil éter. As fases orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,30 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 5,50.

5 Exemplo 31

(R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2-metil-propionitrila (mistura diastereomérica)

De acordo com o procedimento geral A, 72,0 mg de (R,S)-3-
10 [(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propionitrila (mistura diastereomérica) são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

a) (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propionitrila (mistura diastereomérica)
15

Similar ao Exemplo 19c, 249 mg de éster de (R,S)-2-
[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etila
20 do ácido metanossulfônico (mistura diastereomérica) são usados para fornecer o composto do título como um óleo ligeiramente vermelho. R_f = 0,25 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 5,25.

b) Éster de (R,S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etila do ácido metanossulfônico (mistura diastereomérica)
25

De acordo com o procedimento geral F, 210 mg de (R,S)-1-
[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ol (mistura diastereomérica) (do Exemplo 29a) são usados para fornecer o composto
30 do título como um óleo amarelo. R_f = 0,27 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 5,23.

Exemplo 32

6-[(3R,4R,6R)-6-(2-benzilóxi-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-

(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acordo com o procedimento geral A, 66 mg de 6-[(3R,4R,6R)-6-(2-benzilóxi-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) 6-[(3R,4R,6R)-6-(2-benzilóxi-etil)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]-oxazina

Similar ao Exemplo 24a, 80 mg de 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etanol (do Exemplo 25e) são reagidos com benzilbrometo para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,3 (EtOAc-heptano 1:2); T_a = 5,85.

Exemplo 33

15 N-{2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-etil}-N-metil-acetamida

De acordo com o procedimento geral A, 72 mg de N-{2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etil}-N-metil-acetamida são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

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

25 A uma solução de 82 mg de N-{2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etil}-acetamida (do Exemplo 25a) em 2,0 ml de N,N-dimetilformamida são adicionados 59 mg de hidreto de sódio e 0,110 ml de iodeto de metila a 0°C. A mistura de reação é agitada durante uma hora, diluída com 1N de ácido clorídrico e extraída com terc-butilmetil éter. As fases orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (Si-

30

O₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,49 (diclorometano-metanol 10:1); Ta = 4,83.

Exemplo 34

6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-((R)-2-metóxi-propil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acordo com o procedimento geral A, 61 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-((R)-2-metóxi-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

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

De acordo com o Exemplo 30a, 63 mg de 1-[4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-(R)-2-ol (diastereômero 1) são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. Ta = 5,58.

b) (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ol (diastereômero 1)

e

(S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ol (diastereômero 2)

Similar ao Exemplo 29a, 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ona (do Exemplo 29b) é usada para fornecer o composto do título. Os diastereômeros são separados por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F).

Diastereômero 1: óleo amarelo; R_f = 0,18 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,10.
Diastereômero 2: óleo amarelo; R_f = 0,09 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 4,98.

Exemplo 35

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

De acordo com o procedimento geral A, 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-((S)-2-metóxi-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina é usado para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

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

Similar ao Exemplo 30a, 1-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-(S)-2-ol (diastereômero 2) (do Exemplo 34b) é usado para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. Ta = 5,54.

Exemplo 36

6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-((R)-2-metilsulfanil-propil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina (diastereômero 1)

A uma solução de 92 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-((R)-2-metilsulfanil-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina (diastereômero 1) em 2,0 ml de dimetoxietano são adicionados 100 mg de naftaleno e 20 mg de sódio. A mistura de reação é sonicada durante 10 minutos, diluída com água e extraída com diclorometano. As fases orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

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

A uma solução de 103 mg de ácido metanossulfônico éster (S)-

2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etila em 2,0 ml de N,N-dimetilformamida são adicionados 19,5 mg de metanotio-

- 5 A mistura de reação é resfriada até temperatura ambiente, diluída com água, e extraída com diclorometano. As fases orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo laranja. R_f = 0,53 (EtOAc-heptano 5:1); Ta = 5,81.

- 10 b) Éster de (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etila do ácido metanossulfônico

- De acordo com o procedimento geral F, 0,58 g de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-(S)-2-ol (diastereômero 15 2) (do Exemplo 34b) é usado para fornecer o composto do título como um óleo marrom. R_f = 0,53 (EtOAc-Heptano 5:1); Ta = 5,28.

Exemplo 37

- 20 N-((R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-1-metil-etil)-acetamida

De acordo com o procedimento geral A, 70 mg de N-((R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil)-acetamida são usados para fornecer o composto do título.

- 25 Os materiais de partida são preparados como segue:

- a) N-((R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil)-acetamida

- De acordo com o procedimento geral D, 80 mg de (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etilamina 30 são reagidos com ácido acético para fornecer o composto do título como um

óleo marrom. Rf = 0,17 (EtOAc-heptano 5:1); Ta = 4,67.

b) (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etilamina

- 5 Similar ao Exemplo 21b, 90 mg de 6-[(3R,4R,6R)-6-((R)-2-azido-propil)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são reduzidos para fornecer o composto do título como um óleo escuro. Rf = 0,17 (EtOAc-heptano 5:1); Ta = 4,42.

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

- Similar ao Exemplo 21c, 150 mg de éster de (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etila do ácido metanosulfônico (diastereômero 2) (do Exemplo 36b) são usados para fornecer o composto do título como um óleo verde. Rf = 0,24 (EtOAc-heptano 1:2); Ta = 5,76.

Exemplo 38

- 20 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-((S)-2-metilsulfanil-propil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

- De acordo com o procedimento geral A, 48 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-((S)-2-metilsulfanil-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

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

- 30 Similar ao Exemplo 36a, 108 mg de éster de (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etila do ácido metanos-

sulfônico são usados para fornecer o composto do título como um óleo laranja. Rf = 0,53 (EtOAc-heptano 5:1); Ta = 5,80.

b) Éster de (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-

5 metil-etila do ácido metanossulfônico

Similar ao Exemplo 36b, 0,36 g de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-(R)-2-ol (diastereômero 1) (do Exemplo 34b) é usado para fornecer o composto do título como um óleo marrom. Rf = 0,53 (EtOAc-heptano 5:1); Ta = 5,28.

Exemplo 39

6-[(3R,4R,6R)-6-((R)-2-etilsulfanil-propil)-4-(4-metóxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acordo com o procedimento geral A, 60 mg de 6-[(3R,4R,6R)-6-(R)-2-etilsulfanil-propil)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) 6-[(3R,4R,6R)-6-((R)-2-etilsulfanil-propil)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Similar ao Exemplo 36a, 90 mg de éster (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etila do ácido metanossulfônico (do Exemplo 36a) são reagidos com etanotiolato de sódio para fornecer o composto do título como um óleo ligeiramente amarelo. Rf = 0,50 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,96.

Exemplo 40

((R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-1-metil-etil)-dimetil-amina

De acordo com o procedimento geral A, 58 mg de ((R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-

benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(toluol-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil}-
dimetil-amina são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

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

A uma solução de 40 mg de (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-
5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(toluol-4-
sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etilamina (do Exemplo 37b) em 1ml de tetra-
10 drofurano são adicionados 0,065 ml de ácido fórmico e 0,065 ml de solução
de formaldeído aquosa (37%) e a mistura de reação resultante é aquecida
para 80°C durante uma hora. A mistura de reação é diluída com acetato de
etila, lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e as fases orgânicas
combinadas são separadas e secas sobre sulfato de sódio. O resíduo é puri-
15 ficado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto
do título como um óleo marrom. R_f = 0,20 (EtOAc-Heptano 1:1); Ta = 4,58.

Exemplo 41

- N-[(R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-
benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-1-metil-etil)-2,2-dimetil-
20 propionamida

De acordo com o procedimento geral A, 8,0 mg de N-[(R)-2-
[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-
benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil}-
2,2-dimetil-propionamida são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

- a) N-[(R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-
2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-
etil)-2,2-dimetil-propionamida

A uma solução de 50 mg de (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-
30 5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(toluol-4-
sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etilamina (do Exemplo 37b) em 5,0 ml de diclo-
rometano são adicionados 0,057 ml de N,N-diisopropiletilamina e 0,010 ml

de pivaloilcloreto em temperatura ambiente. A mistura de reação é agitada durante a noite, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como uma espuma incolor. R_f = 0,50 (EtOAc-heptano 5:1); Ta = 5,26.

5 Exemplo 42

6-[(3R,4R,6R)-6-((R)-2-imidazol-1-il-propil)-4-(4-metóxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acordo com o procedimento geral A, 18 mg de 6-[(3R,4R,6R)-6-((R)-2-imidazol-1-il-propil)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) 6-[(3R,4R,6R)-6-((R)-2-imidazol-1-il-propil)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

A uma solução de 50 mg de éster de (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etila do ácido metanosulfônico (diastereômero 2) (do Exemplo 36b) em 0,2 ml de N-metilpirolidina são adicionados 48 mg de imidazol e a mistura de reação é aquecida durante 3 dias a 70°C. A mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo incolor. R_f = 0,40 (diclorometano-metanol 10:1); Ta = 4,58.

25 Exemplo 43

6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-((R,S)-2-pirolidin-1-il-propil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina (mistura diastereomérica)

De acordo com o procedimento geral A, 130 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-((R,S)-2-pirolidin-1-il-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

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

5 A uma solução de 100 mg de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ona (do Exemplo 29b) em 5 ml de etanol são adicionados 0,026 ml de pirolidina, 0,009 ml de ácido acético e 31 mg de sódio cianoboroidreto. A mistura de reação é agitada durante a noite, diluída com diclorometano e lavada com 1N de hidróxido de sódio aquoso. As fases orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (Si-O₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo incolor. R_f = 0,50 (diclorometano-metanol 2:1); Ta = 4,67.

15 De acordo com o processo descrito no Exemplo 43, os seguintes compostos são preparados de uma maneira similar:

Exemplos:

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

20 59 Dietil-((R,S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-1-metil-etil)-amina

63 Isobutil-((R,S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-1-metil-etil)-metil-amina

Exemplo 44

25 Isopropil-(2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-etil)-amina

De acordo com o procedimento geral A, 110 mg de isopropil-(2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etil)-amina
30 são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

a) Isopropil-(2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-

2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etil)-amina

A uma solução de 100 mg de 2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etilamina em 3 ml de etanol são adicionados 0,006 ml de acetona, 0,009 ml de ácido acético e 0,032 g de boroidreto de ciano de sódio. A mistura de reação é agitada durante a noite em temperatura ambiente, diluída com terc-butilmetil éter, lavada com 1N de hidróxido de sódio e as fases orgânicas são combinadas e secas sobre sulfato de sódio. O produto bruto é obtido como um óleo amarelo turvo, que é usado na próxima etapa sem qualquer outra purificação. R_f = 0,23 (EtOAc-heptano 2:1); T_a = 4,59.

b) 2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etilamina

A uma solução de 1,9 g de [(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetotrilo (do Exemplo 25g) em 30 ml de tetraidrofurano são adicionados 11,0 ml de uma solução de 1M de tetraidrofurano de borano. A mistura de reação é agitada durante a noite, extinta com metanol e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,09 (diclorometano-metanol-25% amônia concentrada 200:10:1); T_a = 4,32.

Exemplo 45

N-(2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-etil)-2-(tetraidro-piran-4-il)-isobutiramida

De acordo com o procedimento geral A, 160 mg de N-{2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etil}-2-(tetraidro-piran-4-il)-isobutiramida são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) N-[2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etil]-2-(tetraidro-piran-4-il)-isobutiramida

De acordo com o procedimento geral D, 100 mg de 2-
 5 [(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etilamina (do Exemplo 44b) são reagidos com ácido 2-metil-2-(tetraidro-piran-4-il)-propiónico [16386-97-3] para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,40 (diclorometano-metanol-25% amônia concentrada
 10 200:20:1); T_a = 3,87.

Exemplo 46

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

De acordo com o procedimento geral A, 40 mg de 6-
 15 [(3R,4R,6R)-6-((S)-2-imidazol-1-il-propil)-4-(4-metóxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) (3R,4R,6R)-6-((S)-Imidazol-1-il-propil)-4-(4-metóxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina
 20

Similar ao Exemplo 42a, éster de (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etila do ácido metanossulfônico (do Exemplo 38b) são reagidos com imidazol para fornecer o composto do título
 25 como um óleo incolor. R_f = 0,22 (diclorometano-metanol 10:1); T_a = 4,60.

Exemplo 47

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

De acordo com o procedimento geral A, 100 mg de 6-
 30 [(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

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

- 5 A uma solução de 0,126 g de 1,2,4 sal de sódio de triazol em N,N-dimetilformamida é adicionado 0,1 g de éster de (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etila do ácido metanosulfônico (diastereômero 2) (do Exemplo 36b) e a mistura resultante é agitada durante 2 dias em temperatura ambiente. A mistura de reação é diluída com água, extraída com acetato de etila e a fase orgânica é separada e seca sobre sulfato de sódio. A fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo incolor. R_f = 0,50 (EtOAc-heptano 5:1); T_a = 4,76.

Exemplo 48

6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-((S)-2-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

- 20 De acordo com o procedimento geral A, 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-((S)-2-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

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

- 30 Similar ao Exemplo 47a, empregando-se éster de (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etila do ácido metanossulfônico (do Exemplo 38b) para fornecer o composto do título como um óleo incolor. R_f = 0,13 (EtOAc-heptano 5:1); T_a = 4,84.

Exemplo 49

6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acordo com o procedimento geral A, 26,0 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

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

A uma solução agitada de 0,12 g de (R)-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propionitrila e 0,0043 g de óxido dibutitina em 4,0 ml de tolueno é adicionado 0,44 ml de trimetilsililazida. A mistura de reação é aquecida para 125°C durante a noite, concentrado sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo marrom. R_f = 0,7 (diclorometano-metanol 9:1); T_a = 4,71

b) (R)-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propionitrila

Similar ao Exemplo 31, empregando-se éster de (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etila do ácido metanossulfônico (diastereômero 2) (do Exemplo 36b) para fornecer o composto do título como um óleo marrom. R_f = 0,58 (EtOAc-heptano 2:1); T_a = 5,18.

Exemplo 50

6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[(S)-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acordo com o procedimento geral A, 0,096 g 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[(S)-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-

piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina é usado para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

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

Similar ao Exemplo 49, 0,1 g de (S)-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propionitrila são usados para fornecer o composto do título como um óleo marrom. R_f = 0,7 (diclorometano-metanol 9:1); T_a = 4,71.

- b) (S)-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propionitrila

Similar ao Exemplo 31, empregando-se éster de (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etila do ácido metanossulfônico (do Exemplo 38b) para fornecer o composto do título como um óleo marrom. R_f = 0,58 (EtOAc-heptano 2:1); T_a = 5,18.

20 Exemplo 51

1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol

De acordo com o procedimento geral A, 0,095 g de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

- a) 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol

0,34 ml de uma solução de brometo de magnésio de metila (3M em éter) são adicionados a uma solução de 0,17 g de éster de metila de áci-

do [(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético em 3 ml de tetraidrofurano a 0°C. A mistura de reação é preparada após 3 horas extinguindo-se com 1N de solução de bissulfato de potássio aquosa e extra-
 5 indo com terc-butilmetil éter (3X). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (Si-O₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo turvo. R_f = 0,12 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,11.

- 10 b) Éster de metila de ácido [(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético

4 ml de uma solução de diazometano em éter (0,2 M) são adicionados em gotas a uma solução de 0,12 g de ácido [(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético (do Exemplo 25f) em 2 ml de metanol a 0°C. A mistura de reação é preparada após 3,5 horas extinguindo-se com sulfato de magnésio sólido para decompor qualquer excesso de diazometano, filtrando e concentrando sob pressão reduzida para fornecer o
 15 composto do título bruto como um sólido amarelo pálido que foi usado na seguinte etapa sem qualquer outra purificação. R_f = 0,78 (EtOAc); Ta = 5,26.

Exemplo 52

(S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-3-metil-butan-2-ol

25 De acordo com o procedimento geral A, 0,058 g de (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-butan-2-ol (diastereômero 1) é usado para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

- 30 a) (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-butan-2-ol (diastereômero 1)

e

(R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-butan-2-ol (diastereômero 2)

- 5 Similar ao Exemplo 34b, 0,16 g de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-butan-2-ona reduzida para fornecer o composto do títulos.

Diastereômero 1: óleo incolor; R_f = 0,26 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,40.

- 10 Diastereômero 2: óleo incolor; R_f = 0,19 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,50.

b) 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-butan-2-ona

- 15 Uma mistura de 0,19 g de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-but-3-en-2-ona e 0,044 g de Pd/C a 10% em 5 ml de etanol é hidrogenada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação é clarificada por filtração e concentrada para fornecer o composto do título bruto como um óleo marrom-claro que é usado na próxima etapa sem qualquer outra purificação. R_f = 0,30 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,54.

- 20 c) 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-but-3-en-2-ona

- 25 Similar ao Exemplo 29b, 0,20 g de N-metóxi-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-acetamida (do Exemplo 29c) são reagidos com brometo de magnésio de isopropila (0,5M em tetraidrofurano) para fornecer o composto do título bruto como um óleo marrom amarelado que é usado na próxima etapa sem qualquer outra purificação. R_f = 0,22 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,49.

- 30 Exemplo 53

(R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-3-metil-butan-2-ol

- De acordo com o procedimento geral A, 0,024 g de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-butan-2-ol (diastereômero 2) (do Exemplo 52a) são usados para fornecer o composto do título.

Exemplo 54

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

- De acordo com o procedimento geral A, 100 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-((S)-2-pirazol-1-il-propil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título.

- O material de partida é preparado como segue:

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

- Similar ao Exemplo 42a, éster de (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etila do ácido metanossulfônico (do Exemplo 38b) é reagido com o sal de sódio de pirazol para fornecer o composto do título como um sólido incolor. R_f = 0,62 (EtOAc); T_a = 5,07.

Exemplo 55

6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[(R)-2-(5-metil-tetrazol-2-il)-propil]-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

- De acordo com o procedimento geral A, 62 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[(R)-2-(5-metil-tetrazol-2-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina (regiosômero 1) são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[(R)-2-(5-metil-tetrazol-2-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina (regiosômero 1)

e

5 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[(R)-2-(5-metil-tetrazol-1-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina (regiosômero 2)

Similar ao Exemplo 42a, éster de (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etila do ácido metanossulfônico (diastereômero 2) (do Exemplo 36b) é reagido com o sal de sódio de 5-metiltetrazol para fornecer uma mistura de regiosômeros consistindo nos compostos do títulos e separação subsequente dos regiosômeros por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F).

15 Regiosômero 1: óleo incolor; R_f = 0,25 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,07.
Regiosômero 2: sólido cristalino; R_f = 0,08 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 4,92.

Exemplo 56

6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[(R)-2-(5-metil-tetrazol-1-il)-propil]-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

20 De acordo com o procedimento geral A, 44 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[(R)-2-(5-metil-tetrazol-1-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina (regiosômero 2) (do Exemplo 55a) são usados para fornecer o composto do título.

25 Exemplo 57:

6-[(3R,4R,6R)-6-[2-(2-metóxi-etóxi)-2-metil-propil]-4-(4-metóxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acordo com o procedimento geral A, 64,2 mg de 6-[(3R,4R,6R)-6-[2-(2-metóxi-etóxi)-2-metil-propil]-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,28 (diclorometano-metanol-25% amônia concentrada

200:20:1); Ta = 4,56.

Os materiais de partida são preparados como segue:

a) 6-[(3R,4R,6R)-6-[2-(2-metóxi-etóxi)-2-metil-propil]-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-

5 benzo[1,4]oxazina

A uma solução de 100 mg de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol em 0,7 ml de tetraidrofurano são adicionados 35 mg de hidreto de sódio (55% dispersão em óleo). A mistura de reação é agitada durante 30 minutos e em seguida 47 µl de éter de metila de 2-cloroetila e 10 mg iodeto de amônia de tetrabutila são adicionados. A mistura é agitada a 70°C durante 5 horas. Durante este tempo, a adição de hidreto de sódio e éter de metila de 2-cloroetila é repetida (5x). A mistura é tratada com 2 ml água e extraída com 50 ml de acetato de etila (2x). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e secas com sulfato de sódio. A camada orgânica é filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,13 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,58.

20 b) 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol

A uma solução de 700 mg de éster de metila de ácido [(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético em 10 ml de tetraidrofurano a 0°C é adicionado 1,43 ml de brometo de magnésio de metila (3M solução em éter). Após 2,5 horas a mistura de reação é tratada com 1N de bissulfato de potássio aquoso e extraída com 60 ml de acetato de etila (2x). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e secas com sulfato de sódio. A camada orgânica é filtrada e evaporada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como uma espuma branca. R_f = 0,10 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,11.

c) Éster de metila de ácido [(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético

A uma solução de 2,03 g de ácido [(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético (do Exemplo 25f) em 50 ml de metanol a 0°C é adicionada uma solução de 0,1M de diazometano em éter até a conversão ao éster de metila estar completa. A mistura de reação é tratada com sulfato de magnésio para destruir o excesso de diazometano. Os sólidos são removidos por filtração e a camada orgânica é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,24 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 5,24.

Exemplo 60:

15 Éster de 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-1,1-dimetil-etila do ácido dimetil-carbâmico

De acordo com o procedimento geral A, 35 mg de éster de 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1,1-dimetil-etila do ácido dimetil-carbâmico são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) Éster de 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1,1-dimetil-etila do ácido dimetil-carbâmico

A uma solução de 120 mg de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol (do Exemplo 57b) em 0,5 ml de tetraidrofurano são adicionados 80 mg de hidreto de potássio (35% dispersão em óleo). A mistura de reação é agitada durante uma hora e em seguida 163 µl cloreto de dimetilcarbamoíla são adicionados. A mistura é agitada em

temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura é tratada com 2 ml de água e extraída com 50 ml de acetato de etila (2x). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e secas com sulfato de sódio. A camada orgânica é filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um sólido amarelo. R_f = 0,45 (EtOAc-heptano 2:1); T_a = 5,59.

De acordo com o processo descrito no Exemplo 60, os seguintes compostos são preparados de uma maneira similar:

Exemplos:

10 70 Éster de (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil]-propila de ácido dimetil-carbâmico

Partindo de (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol (diastereômero 2) (do Exemplo 64d).

15 71 Éster de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil]-propila de ácido dimetil-carbâmico

Partindo de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol (diastereômero 1) (do Exemplo 64d).

86 Éster de (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil]-2-metil-propila de ácido dimetil-carbâmico

25 Partindo de (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-butan-2-ol (diastereômero 1) (do Exemplo 52a).

87 Éster de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil]-2-metil-propila de ácido dimetil-carbâmico

30 Partindo de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-

piperidin-2-il]-3-metil-butan-2-ol (diastereômero 2) (do Exemplo 52a).

Exemplo 61

1-((R,S)-2-((2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il)-1-metil-etil)-pirolidin-2-ona

- 5 De acordo com o procedimento geral A, 0,035 g de 1-((R,S)-2-((2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il)-1-metil-etil)-pirolidin-2-ona são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

- 10 a) 1-((R,S)-2-((2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il)-1-metil-etil)-pirolidin-2-ona

- 15 De acordo com o procedimento geral D, 0,116 g de ácido 4-((R,S)-2-((2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il)-1-metil-etilamino)-butírico são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,23 (diclorometano-metanol 9:1); T_a = 4,90.

- 20 b) Ácido 4-((R,S)-2-((2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il)-1-metil-etilamino)-butírico

- 25 Analogamente ao Exemplo 43a, 0,100 g de 1-((2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il)-propan-2-ona (do Exemplo 29b) e 0,164 g de ácido 4-amino-butírico são reagidos para fornecer o composto do título como uma "pasta" amarela. R_f = 0,02 (metanol); T_a = 4,40.

De acordo com o processo descrito no Exemplo 61, o seguinte composto é preparado de uma maneira análoga:

Exemplo:

- 62 1-((R ou S)-2-((2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il)-1-metil-etil)-pirolidin-2-ona

Exemplo 64

6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-butil]-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acordo com o procedimento geral A, 184 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-butil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

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

Similar ao Exemplo 49a, empregando-se (R)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butironitrila para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,25 (diclorometano- metanol 10:1); Ta = 4,76.

b) (R)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butironitrila

Similar ao Exemplo 19c, 363 mg de ácido metanossulfônico éster de (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propila na presença de 274 mg de cianeto de tetrabutilamônia são usados para fornecer o composto do título como um óleo incolor. R_f = 0,35 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,26.

c) Éster de (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propila de ácido metanossulfônico

De acordo com o procedimento geral F, 100 mg de (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol (diastereômero 2) são usados para fornecer o composto do título como um óleo marrom. Ta = 5,22.

d) (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol
(diastereômero 1)

e

5 (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol
(diastereômero 2)

Similar ao Exemplo 29a, 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ona é usado para fornecer o compostos do
10 título. Os diastereômeros são separados por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F).

Diastereômero 1: óleo incolor; R_f = 0,60 (EtOAc-heptano 5:1); Ta = 5,11;

Diastereômero 2: óleo incolor; R_f = 0,50 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,01;

15 e) 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ona

Similar ao Exemplo 29b, 1,0 g de N-metóxi-2-[4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-acetamida (do Exemplo 29c) na presença de
20 brometo de magnésio de etila são usados para fornecer o composto do título após cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) como um óleo incolor. R_f = 0,20 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,13.

De acordo com o processo descrito no Exemplo 64, o seguinte composto é preparado de uma maneira análoga:

25 Exemplo:

91 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-flúor-fenil)-6-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-butil]-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Exemplo 65

N-etil-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida
30

De acordo com o procedimento geral A, 100 mg de N-etil-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-

benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

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

De acordo com o procedimento geral D, 150 mg de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico e 1,0 g de etilamina são usados para fornecer o composto do título como um óleo marrom. Rf = 0,13 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,14.

b) Ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico

A uma solução de 8,62 g de éster de metila de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico em 20 ml de tetraidrofurano e 50 ml de etanol são adicionados 60 ml de uma solução de hidróxido de sódio a 20%. A mistura de reação é agitada durante 4 horas a 65°C. Os solventes orgânicos são evaporados sob pressão reduzida e a solução restante é acidificada com ácido clorídrico aquoso a 6M até o pH 2. Esta mistura é extraída com 200 ml de acetato de etila (3x). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e secas com sodiassulfato. A camada orgânica é filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como uma espuma incolor. Rf = 0,27 (EtOAc-heptano 3:1); Ta = 5,10.

c) Éster de metila de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico

A uma solução de 5,75 ml de isobutirato de metila em 28 ml de tetraidrofurano a -78°C são adicionados 100 ml de uma solução de diisopro-

pilamida de lítio a 0,5M e a mistura de reação é agitada durante 30 minutos a -78°C. Em seguida 17,74 ml de hexametiltiofosforamida são adicionados a -78°C e a mistura é agitada durante mais 30 minutos. Uma solução de 8,66 g de 6-[(3R,4R,6S)-6-bromometil-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidin-3-iloimetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina em 28 ml de tetraidrofurano é em seguida adicionada em gotas ao "enolato" a -78°C e a solução é agitada durante 30 minutos. A mistura de reação é deixada aquecer para -12°C e agitada nesta temperatura durante mais 40 minutos. A solução é extinta com ácido clorídrico aquoso a 1M e extraída com 200 ml de acetato de etila (3x). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e secas com sulfato de sódio. A camada orgânica é filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como uma espuma incolor. R_f = 0,29 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 5,65.

15 d) 6-[(3R,4R,6S)-6-Bromometil-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidin-3-iloimetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

A uma solução de 11,18 g de éster (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonyl)-piperidin-2-ilmetila de ácido metanossulfônico (do Exemplo 25h) em 40 ml de dimetilformamida é adicionado 13,78 g de brometo de lítio e a mistura de reação é agitada durante 14 horas a 65°C. A mistura de reação é deixada aquecer até a temperatura ambiente e 50 ml de água são adicionados. Esta mistura é extraída com 300 ml de terc-butilmetil éter (3x). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e secas com sulfato de sódio. A camada orgânica é filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como uma espuma incolor. R_f = 0,39 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 5,68.

Exemplo 66

30 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[(S)-2-(1H-tetrazol-5-il)-butil]-piperidin-3-iloimetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acordo com o procedimento geral A, 34 mg de 6-[(3R,4R,6S)-

4-(4-metóxi-fenil)-6-[(S)-2-(1H-tetrazol-5-il)-butil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

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

Similar ao Exemplo 49a, (S)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butironitrila é usada para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,22 (diclorometano-metanol 10:1); T_a = 4,77.

- 15 b) (S)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butironitrila

Similar ao Exemplo 19c, 123 mg de éster de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propila de ácido metanosulfônico na presença de 93 mg de cianeto de tetrabutilamônio são usados para fornecer o composto do título como um óleo incolor. R_f = 0,32 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 5,28.

- 20 c) Éster de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propila de ácido metanossulfônico

25 De acordo com o procedimento geral F, 100 mg de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol (diastereômero 1) (do Exemplo 64d) são usados para fornecer o composto do título como um óleo marrom. T_a = 5,38.

30 De acordo com o processo descrito no Exemplo 66, o seguinte composto é preparado de uma maneira análoga:

Exemplo:

89 6-((3R,4R,6S)-4-(4-fluor-fenil)-6-[(S)-2-(1H-tetrazol-5-il)-butil]-piperidin-3-iloximetil)-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Exemplo 67

5 Éster de (R)-2-((2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il)-1-metil-etila do ácido dimetil-carbâmico

De acordo com o procedimento geral A, 112 mg de éster de (R)-2-((2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il)-1-metil-etila
10 do ácido dimetil-carbâmico são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) Éster de (R)-2-((2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il)-1-metil-etila do ácido dimetil-carbâmico (diastereômero 1)

15 A uma solução de 100 mg de (R)-1-((2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il)-propan-2-ol (diastereômero 1) (do Exemplo 34b) em 10 ml de tetraidrofurano são adicionados 35 mg de hidreto de potássio e 0,14 ml de cloreto de N,N-dimetilcarbomoila em temperatura ambiente. A mistura de reação é agitada durante mais uma hora, diluída com água e extraída com terc-butilmetil éter. As fases orgânicas combinadas são secas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto do título bruto. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,37 (EtOAc-heptano 2:1); Ta = 5,44.
20
25

Exemplo 68

Éster de (S)-2-((2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il)-1-metil-etila do ácido dimetil-carbâmico

30 De acordo com o procedimento geral A, 100 mg de éster de (S)-2-((2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il)-1-metil-etila

do ácido dimetil-carbâmico são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) Éster de (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-

5 metil-etila do ácido dimetil-carbâmico

A uma solução de 100 mg de (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ol (diastereômero 2) (do Exemplo 34b) em 10 ml de tetraidrofurano são adicionados 34 mg de hidreto de po-
10 tássio e 0,14 ml de cloreto de N,N-dimetilcarbomoila em temperatura ambi-
ente. A mistura de reação é agitada durante mais uma hora, diluída com á-
gua e extraída com terc-butilmetil éter. As fases orgânicas combinadas são
secas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto do
título bruto. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F)
15 para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,41 (EtOAc-
heptano 2:1); T_a = 5,47.

Exemplo 69

6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[(S)-3-metil-2-(1H-tetrazol-5-il)-butil]-
piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina
20 (diastereômero 1)

De acordo com o procedimento geral A, 100 mg de 6-
[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[(S)-3-metil-2-(1H-tetrazol-5-il)-butil]-1-
(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-
benzo[1,4]oxazina (diastereômero 1) são usados para fornecer o composto
25 do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

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

30 Similar ao Exemplo 49a, empregando-se (S)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-
metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-
ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-3-metil-butironitrila para for-

necer os compostos do título como um óleo ligeiramente marrom. Rf = 0,20 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 4,86.

b) (S)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-3-metil-butironitrila

5 Similar ao Exemplo 19c, 370 mg de éster de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-2-metil-propila de ácido metanossulfônico na presença de 275 mg de cianeto de tetrabutylamônio em
10 acetonitrila são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. Rf = 0,30 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,38.

c) Éster de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-2-metil-propila de ácido metanossulfônico

15 De acordo com o procedimento geral F, são 400 mg de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-3-metil-butan-2-ol (do Exemplo 53) usados para fornecer o composto do título como um óleo incolor. Rf = 0,29 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,34.

20 Exemplo 72

Ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico

De acordo com o procedimento geral A, 100 mg de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (do Exemplo 65b) são usados para fornecer o composto do título.

Exemplo 73

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

30 De acordo com o procedimento geral A, 46 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-

benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butyl)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-

5 benzo[1,4]oxazina

Similar ao Exemplo 55a, 90 mg de éster de (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propila de ácido metanosulfônico (do Exemplo 64c) e 116 mg de sal de sódio de 1,2,4-triazol em 1 ml de N,N-dimetilformamida são agitados a 40°C durante a noite. A mistura de reação é diluída com água e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas são combinadas, secas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,20 (EtOAc-heptano 2:1); Ta = 4,85.

De acordo com o processo descrito no Exemplo 73, os seguintes compostos são preparados de uma maneira similar:

Exemplos:

88 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-flúor-fenil)-6-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butyl)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

75 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-((S)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butyl)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Partindo de éster de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propila de ácido metanossulfônico (do Exemplo 66c).

De acordo com o processo descrito no Exemplo 75, o seguinte composto é preparado de uma maneira análoga:

Exemplo:

94 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-flúor-fenil)-6-((S)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butyl)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Exemplo 74

Ácido (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-

2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2-metil-propiónico (mistura diastereomérica)

De acordo com o procedimento geral A, 150 mg de ácido (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propiónico são usados para fornecer o composto do título após cromatografia instantânea como um óleo amarelo. $R_f = 0,07$ (diclorometano-metanol-25% de amônia concentrada 100:20:1); $T_a = 3,66$ e $3,77$.

O material de partida é preparado como segue:

10 a) Ácido (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propiónico (mistura diastereomérica)

Uma solução agitada de 1,1 g de (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propionitrila (mistura diastereomérica) (do Exemplo 31a) em 20 ml de etanol e hidróxido de sódio a 2N é aquecida para 80°C durante 2 dias. Após hidrólise completa, a mistura de reação é acidificada pela adição de ácido clorídrico a 2N e extraída com diclorometano. As fases orgânicas são combinadas, secas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. $R_f = 0,20$ (EtOAc-heptano 2:1); $T_a = 4,85$.

Exemplo 76

25 (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2-metil-N-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida (mistura diastereomérica)

De acordo com o procedimento geral A, 104 mg de (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-N-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida (mistura diastereomérica) são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-N-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida (mistura diastereomérica)

De acordo com o procedimento geral D, 85 mg de ácido (R,S)-3-
 5 [(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propiónico (mistura diastereomérica) (do Exemplo 74a) e 14 mg de 4-aminotetraidrofurano são usados para fornecer o composto do título após cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) como um óleo amarelo. R_f = 0,23 (E-
 10 tOAc-heptano 2:1); T_a = 4,91.

Exemplo 77

(R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2-metil-N-[(S)-1-(tetraidro-furan-2-il)-metil]-propionamida (mistura diastereomérica)

De acordo com o procedimento geral A, 100 mg de (R,S)-3-
 15 [(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-N-[(S)-1-(tetraidro-furan-2-il)-metil]-propionamida (mistura diastereomérica) são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-N-[(S)-1-(tetraidro-furan-2-il)-metil]-propionamida (mistura diastereomérica)

De acordo com o procedimento geral D, 100 mg de ácido (R,S)-
 25 3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propiónico (mistura diastereomérica) (do Exemplo 74a) e 16 mg de (S)-tetraidrofurfurilamina são usados para fornecer o composto do título após cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) como um óleo amarelo. R_f = 0,22 e 0,19 (EtOAc-
 30 heptano 4:1); T_a = 5,06.

Exemplo 78

(R,S)-N-(2-carbamoil-2-metil-propil)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-

metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2-metil-propionamida (mistura diastereomérica)

De acordo com o procedimento geral A, 93 mg de (R,S)-N-(2-carbamoil-2-metil-propil)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propionamida (mistura diastereomérica) são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) (R,S)-N-(2-carbamoil-2-metil-propil)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propionamida (mistura diastereomérica)

De acordo com o procedimento geral D, 100 mg de ácido (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propiónico (mistura diastereomérica) (do Exemplo 74a) e 19 mg de 3-amino-2,2-dimetil-propionamida são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. $R_f = 0,16$ (EtOAc); $T_a = 4,62$.

Exemplo 79

3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-N-[(S)-1-(tetraidro-furan-2-il)-metil]-propionamida

De acordo com o procedimento geral A, 97 mg de 3-[(2S,5R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-N-[(S)-1-(tetraidro-furan-2-il)-metil]-propionamida são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-N-[(S)-1-(tetraidro-furan-2-il)-metil]-propionamida

De acordo com o procedimento geral D, 110 mg de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-

benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionico (do Exemplo 65b) e 20 mg de (S)-tetraidrofurfurilamina são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. $R_f = 0,35$ (EtOAc-heptano 8:1); $T_a = 5,12$.

- 5 De acordo com o processo descrito no Exemplo 79, os seguintes compostos são preparados de uma maneira similar:

Exemplos:

80 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-N-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida

85 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-1-morfolin-4-il-propan-1-ona

132 N-(2-Dimetilamino-etil)-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida

133 N-(3-Dimetilamino-propil)-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida

20 Exemplo 81:

3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionitrila

De acordo com o procedimento geral A (a 0°C), 100 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionitrila são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionitrila

Uma suspensão de 500 mg de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-

(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionico (do Exemplo 65b), 111,2 mg de cloreto de amônia e 0,7 ml de trietilamina em 5 ml de tetraidrofurano são resfriados até -10°C e 1,21 ml de uma solução de T3P® (50% em acetato de etila) é adicionado em gotas. A mistura de reação é aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 8 horas. A suspensão resultante é agitada a 70°C durante 2 dias. Durante este tempo, a adição de 111,2 mg de cloreto de amônio, 0,7 ml de trietilamina e 1,21 ml de uma solução de T3P® (50% em acetato de etila) é repetida duas vezes. A mistura de reação é extinta pela adição de 5 ml de água e extraída com 50 ml de acetato de etila (3x). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e secas com sulfato de sódio. A camada orgânica é filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como uma espuma incolor. R_f = 0,12 (EtOAc-heptano 1:2); T_a = 5,42.

15 Exemplo 82:

6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[2-metil-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acordo com o procedimento geral A, 45,7 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[2-metil-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

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

A uma solução de 140 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionitrila (do Exemplo 81a) em 3 ml de tolueno são adicionados 0,55 ml de azida de trimetilsilila e 5,3 mg de óxido de estanho de dibutila e a mistura é refluxada durante 24 horas. Durante este tempo, a adição de 0,55 ml de azida de trimetilsilila e 5,3 mg de óxido de estanho de dibutila é repetida duas vezes. A mistura de reação é aquecida

para temperatura ambiente e hidrolisada com 2 ml de ácido clorídrico aquoso a 1N. Esta mistura é extraída com 50 ml de dicloroetano (3x) e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e secas com sulfato de sódio. A camada orgânica é filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,15 (EtOAc-heptano 3:1); Ta = 4,87.

Exemplo 83

6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acordo com o procedimento geral A, 150 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

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

Similar ao Exemplo 49a, 200 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propionitrila são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo viscoso. R_f = 0,10 (EtOAc-heptano 4:1); Ta = 4,71.

b) 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propionitrila

Similar ao Exemplo 19c, 2,75 g de éster de 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etila do ácido metanossulfônico (do Exemplo 25d) são usados para fornecer o composto do título como um óleo incolor.

Exemplo 84

(R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-

benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2-metil-1-morfolin-4-il-propan-1-ona (mistura diastereomérica)

De acordo com o procedimento geral A, 108 mg de (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo-
5 [1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-1-morfolin-4-il-propan-1-ona (mistura diastereomérica) são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-1-morfolin-4-il-propan-1-ona (mistura diastereomérica)

De acordo com o procedimento geral D, 100 mg de ácido (R,S)-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo-
15 [1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propiónico (mistura diastereomérica) (do Exemplo 74a) e 14 mg de morfolina são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,23 (EtOAc-heptano 4:1); T_a = 5,01 e 5,08.

Exemplo 90

6-[(3R,4R,6S)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-6-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acordo com o procedimento geral A, 50 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-6-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]-oxazina são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

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

A uma solução agitada de 180 mg de 4-[(2S,4R,5R)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-2-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-fenol e 104 mg de 3-metoxipropilcloreto em N,N-dimetilformamida são adicionados 147 mg de

carbonato de cézio. A suspensão é aquecida para 60°C durante a noite, diluída com água e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas são combinadas, secas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto do título bruto. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo marrom. R_f = 0,40 (EtOAc-heptano 5:1); Ta = 4,81.

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

10 A uma solução agitada de 200 mg de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina (do Exemplo 49a) em N,N-dimetilformamida são adicionados 470 mg de etanotiolato de sódio e a suspensão resultante é aquecida até 130°C durante a noite. A mistura de
15 reação é diluída com solução de ácido clorídrico a 1N e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas são combinadas, secas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto do título bruto. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo marrom. R_f = 0,40 (EtOAc-heptano 5:1); Ta = 4,81.

20 Exemplo 92:

1-(2-{[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il}-1,1-dimetil-etil)-3-(tetraidro-piran-4-il)-uréia

De acordo com o procedimento geral A, 138,7 mg de 1-{2-
25 [(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1,1-dimetil-etil}-3-(tetraidro-piran-4-il)-uréia são usados para fornecer o composto do título como uma espuma branca. R_f = 0,15 (diclorometano-metanol-25% de amônia concentrada 200:10:1); Ta = 3,79.

30 Os materiais de partida são preparados como segue:

a) 1-{2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1,1-dimetil-

etil}-3-(tetraidro-piran-4-il)-uréia

A uma solução de 150 mg de 6-[(3R,4R,6S)-6-(2-isocianato-2-metil-propil)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina em 1 ml de tetraidrofurano é adicionado 228 mg de 4-amino-tetraidro-pirano e a mistura é agitada durante duas horas em temperatura ambiente. O solvente é evaporado sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo incolor. R_f = 0,31 (EtOAc-heptano 7:1); T_a = 4,91.

10 b) 6-[(3R,4R,6S)-6-(2-isocianato-2-metil-propil)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

A uma solução de 290,2 mg de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (do Exemplo 65b) e 0,14 ml de trietilamina em 4 ml de tetraidrofurano são adicionados 80 µl de cloroformiato de etila a 0°C e a mistura é agitada durante uma hora a 0°C. Em seguida uma solução de 523 mg de azida de sódio em 2 ml de água é adicionada em gotas e a mistura de reação é agitada a 0°C durante mais 45 minutos. A mistura é aquecida para temperatura ambiente e diluída com 2 ml de água. Esta mistura é extraída com 50 ml de acetato de etila (3x) e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com água (2x) e secas com sulfato de sódio. A camada orgânica é filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F, EtOAc-heptano 1:1) para fornecer a azida de acila correspondente como óleo incolor. O resíduo é redissolvido em 2 ml de tolueno e aquecido até 115°C durante uma hora. O tolueno é evaporado sob pressão reduzida produzindo o composto do título bruto como um óleo marrom. T_a = 5,77.

De acordo com o processo descrito no Exemplo 92, os seguintes compostos são preparados de uma maneira similar:

Exemplos:

93 3-(2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-

benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il)-1,1-dimetil-etil)-1,1-dimetil-uréia
 99 (2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-
benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il)-1,1-dimetil-etil)-amida de ácido
morfolina-4-carboxílico.

5 Exemplo 95

6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-fenilmetanossulfonilmetil-piperidin-3-
iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acordo com o procedimento geral C, 60 mg de 6-
 [(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-fenil-metanossulfonilmetil-piperidin-3-
 10 iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona são usados para
 fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

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

15 De acordo com o procedimento geral A, 157 mg de 6-
 [(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-fenil-metanossulfonilmetil-1-(tolueno-4-
 sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
 são usados para fornecer o composto do título como uma espuma branca.
 R_f = 0,28 (diclorometano-metanol 20:1); T_a = 3,77.

20 b) 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-fenil-metanossulfonilmetil-1-(tolueno-4-
sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

A uma solução de 160 mg de 6-[(3R,4R,6S)-6-benzilsulfanilmetil-
 4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-
 25 propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona em clorofórmio são adicionados 128 mg
 de ácido 3-cloro-peroxibenzóico e a mistura resultante é agitada durante
 uma hora em temperatura ambiente. A mistura de reação é diluída com hi-
 dróxido de sódio aquoso a 0,5M (40 ml), extraída com terc-butilmetil éter. A
 fase orgânica é separada, seca com sulfato de sódio e concentrada sob
 30 O₂ 60F) para fornecer o composto do título como uma espuma branca. R_f =
 0,33 (EtOAc-heptano 2:1); T_a = 5,07.

c) 6-[(3R,4R,6S)-6-benzilsulfanilmetil-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-

piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

A uma mistura agitada de 28 mg de hidreto de sódio em 8 ml de N,N-dimetilformamida é adicionado 0,070 ml de mercaptano de benzila. Após 15 minutos, 200 mg de éster de (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetila de ácido metanossulfônico são adicionados e a mistura de reação é agitada durante 3 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação é diluída com bicarbonato de sódio aquoso a 1M (50 ml), extraída com terc-butilmetil éter e a fase orgânica é separada e seca sobre sulfato de sódio. A fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo incolor. R_f = 0,27 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,75.

d) Éster de (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetila de ácido metanossulfônico

De acordo com o procedimento geral F, 5 g de 6-[(3R,4R,6S)-6-hidroximetil-4-(4-metóxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona são usados para fornecer o composto do título como uma espuma branca. R_f = 0,27 (EtOAc-heptano 2:1); Ta = 4,81.

e) 6-[(3R,4R,6S)-6-hidroximetil-4-(4-metóxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

A uma solução agitada de 14,8 g de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (do Exemplo 24b-b) em 200 ml de tetraidrofurano são adicionados 34,6 ml de uma solução de fluoreto de tetrabutilamônio a 1N em tetraidrofurano a 5°C. A mistura de reação é agitada durante duas horas em temperatura ambiente, diluída com água e extraída com terc-butilmetil éter. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como uma espuma branca. R_f = 0,20 (EtOAc-heptano 2:1); Ta = 4,54.

De acordo com o processo descrito no Exemplo 95, os seguintes compostos são preparados de uma maneira similar:

Exemplos:

- 96 6-[(3R,4R,6S)-6-Metanossulfonilmetil-4-(4-metóxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina
 5
 97 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-(2-metil-propano-2-sulfonilmetil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

Exemplo 98

- ((R)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-1-metil-etil)-piridin-2-il-amina
 10

De acordo com o procedimento geral A, 73 mg de ((R)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil)-piridin-2-il-amina são usados para fornecer o composto do título.

- 15 O material de partida é preparado como segue:

a) ((R)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil)-piridin-2-il-amina

- Uma mistura agitada de 96 mg de (R)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etilamina (do Exemplo 37b), 21 mg de terc-butóxido de sódio, 0,022 ml de 2-cloro-peridina e 1,0 ml de tolueno é colocada em um "tubo schlenk" sob argônio. A esta mistura é adicionada uma solução de 2,7 mg de acetato de paládio (II), 5,1 mg de 1,3-bis(difenilfosfino)propano em 0,4 ml de tolueno. A mistura de reação é agitada durante 2 dias a 70°C. A mistura resultante é diluída com água (25 ml), extraída com terc-butilmetil éter e a fase orgânica é separada e seca sobre sulfato de sódio. A fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,09 (diclorometano-metanol-25% de amônia concentrada 200:10:1); T_a = 4,62.

Exemplo 100

6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[(R)-2-((2-metil-2H-tetrazol-5-il))-butil]-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acordo com o procedimento geral A, 0,099 g de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[(R)-2-((2-metil-2H-tetrazol-5-il) ou (1-metil-1H-tetrazol-5-il))-butil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina (regiosômero 1) são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

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

e

6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[(R)-2-((1-metil-1H-tetrazol-5-il))-butil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina (regiosômero 2)

Uma solução preparada recentemente de diazometano/dietiléter (de Diazald®) é adicionada em gotas a uma solução de 0,201 g de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[(R)-2-(1H-tetrazol-5-il)-butil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]-oxazina (do Exemplo 64a) em 8 ml de metanol a 0°C. Após 2,5 horas, sulfato de magnésio sólido é adicionado para decompor qualquer excesso de diazometano e em seguida a mistura de reação é concentrada. O resíduo resultante é suspenso em diclorometano, filtrada e reconcentrada. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título junto com este regiosômero N-metilado.

Diastereômero 1, regiosômero 1: óleo marrom; R_f = 0,19 (EtOAc-heptano 2:1); Ta = 5,19.

Diastereômero 1, regiosômero 2: óleo amarelo; R_f = 0,26 (EtOAc-heptano 2:1); Ta = 5,38.

De acordo com o processo descrito no Exemplo 100, o seguinte composto é preparado de uma maneira análoga:

Exemplo:

101 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[(R)-2-((1-metil-1H-tetrazol-5-il) ou (2-metil-2H-tetrazol-5-il))-butil]-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

5 Partindo de 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-[(R)-2-((1-metil-1H-tetrazol-5-il) ou (2-metil-2H-tetrazol-5-il))-butil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina (regiosômero 2) (do Exemplo 100a).

Exemplo 102

10 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-propionamida

De acordo com o procedimento geral A, 100 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-propionamida são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

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

25 De acordo com o procedimento geral D, 196 mg de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (do Exemplo 65b) e 37 mg de 1-metil-piperidin-4-ilamina são usados para fornecer o composto do título como um óleo incolor. R_f = 0,24 (diclorometano-metanol 10:1); T_a = 4,47.

Exemplo 103

30 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-N-piperidin-4-il-propionamida

De acordo com o procedimento geral A, 90 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-

ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-N-piperidin-4-il-propionamida são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

- 5 a) 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-N-piperidin-4-il-propionamida

De acordo com o procedimento geral E, 160 mg de éster de benzila de ácido 4-{3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionilamino}-piperidina-1-carboxílico são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. Rf = 0,50 (diclorometano-metanol 5:1); Ta = 4,55.

- 15 b) Éster de benzila de ácido 4-{3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionilamino}-piperidina-1-carboxílico

De acordo com o procedimento geral D, 224 mg de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionico (do Exemplo 65b) e 87 mg de éster de benzila de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico são usados para fornecer o composto do título como um óleo incolor. Rf = 0,18 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,53.

Exemplo 104

- 25 (S ou R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-1-(2H-tetrazol-5-il)-etanol

De acordo com o procedimento geral A, 230 mg de (S ou R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-(2H-tetrazol-5-il)-etanol são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

- 30 a) (S ou R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-(2H-tetrazol-5-il)-etanol

Similar ao Exemplo 49a, 1,0 g de (R,S)-2-hidróxi-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propionitrila (mistura diastereomérica) são usados para fornecer o composto do título como uma espuma
5 incolor após separação dos diastereômeros por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F). R_f = 0,15 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 4,54.

b) (R,S)-2-hidróxi-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propionitrila (mistura diastereomérica)

10 A uma solução agitada de 3,7 g de [(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetaldeído em 50 ml de diclorometano são adicionados 3,03 g de cianeto de trimetilsilila e 1,36 g de brometo de zinco em temperatura ambiente. A mistura de reação é agitada durante a noite,
15 diluída com diclorometano e água e a fase orgânica é separada e seca. A fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é subsequentemente dissolvido em 25 ml de metanol seguido pela adição de 2,5 g de fluoreto de potássio. A mistura de reação é agitada durante duas horas, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia
20 instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,25 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 4,93.

c) [(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetaldeído

A uma solução agitada de 4,29 g de 2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etanol (do Exemplo 25e) em 6,0 ml de dimetilsulfóxido e 30 ml de diclorometano a 0°C são adicionados 4,80 ml de trietilamina e 3,60 g de complexo de trióxido sulfúrico de piridina. A mistura de reação é deixada agitar durante mais 3 horas nesta temperatura e em
25 seguida deixada aquecer até a temperatura ambiente, diluída com água e acidificada pela adição de solução de bissulfato de potássio a 1N e subsequentemente extraída com éter de dietila. As fases orgânicas são secas,
30

concentradas sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo incolor. R_f = 0,21 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 4,82.

Exemplo 105

- 5 (R,S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-1(S, R)-(2H-tetrazol-5-il)-etanol (mistura diastereomérica)

De acordo com o procedimento geral A, 950 mg de (R,S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-(2H-tetrazol-5-il)-etanol (mistura diastereomérica) são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

- a) (R,S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-(2H-tetrazol-5-il)-etanol (mistura diastereomérica)

Similar ao Exemplo 49a, 1.0 g de 2-hidróxi-3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1(S,R)-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propionitrila (mistura diastereomérica) (do Exemplo 104b) são usados para fornecer o composto do título após cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) como uma mistura de diastereômeros como um óleo marrom. R_f = 0,10 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 4,54.

Exemplo 106

- 25 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona

Similar ao Exemplo 102, 1-metilpiperazina é reagido com ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (do Exemplo 65b) para fornecer 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona

que é subsequente deprotegido de acordo com o procedimento geral A para fornecer o composto do título.

Exemplo 107

3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo-
5 [1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-1-piperazin-1-il-propan-1-ona

Similar ao Exemplo 102, piperazina é reagida com ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-etóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (do Exemplo 65b) para fornecer 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-
10 5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfo-nil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-1-piperazin-1-il-propan-1-ona que é subsequente deprotegido de acordo com o procedimento geral A para fornecer o composto do título.

Exemplo 108

15 ((S)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-1-metil-etil)-(1H-tetrazol-5-il)-amina

De acordo com o procedimento geral A, 159 mg de N-((S)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-
20 benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil)-4-metil-N-(1H-tetrazol-5-il)-benzenossulfonamida são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

a) N-((S)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-
25 2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil)-4-metil-N-(1H-tetrazol-5-il)-benzenossulfonamida

Similar ao procedimento 49a, 435 mg de N-((S)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil)-4-metil-N-(ciano)-
30 benzenossulfonamida são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,17 (diclorometano-metanol-25% de amônia concentrada = 100:10:1); T_a = 5,37.

b) N-[(S)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etil]-4-metil-N-(ciano)-benzenossulfonamida

A uma solução agitada de 399 mg de (S)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etilamina em 5 ml de diclorometano são adicionados 0,12 ml de trietilamina e 66 mg de cianogenbrometo em temperatura ambiente. A mistura de reação é agitada durante duas horas, seguido pela adição de 0,32 ml de trietilamina, 178 mg de cloreto de 4-toluenossulfonila e 7 mg de 4-N-dimetilaminopiperidina. A mistura de reação é aquecida para 50°C durante 4 horas e subsequente lavada com solução de ácido clorídrico a 1N e extraída com diclorometano. As fases orgânicas são combinadas, secas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,6 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,71.

c) (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etilamina

Similar ao Exemplo 37b, 1,52 g de 6-[(3R,4R,6R)-6-((S)-2-azido-propil)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são reduzidos para fornecer o composto do título como um óleo incolor. R_f = 0,45 (diclorometano-metanol-25% amônia concentrada 200:20:1); Ta = 4,41.

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

Similar ao Exemplo 37c, 150 mg de éster de (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etila do ácido metanosulfônico (do Exemplo 38b) são usados para fornecer o composto do título como um óleo verde. R_f = 0,33 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,71.

De acordo com o processo descrito no Exemplo 108, o seguinte composto é preparado de uma maneira análoga:

Exemplo:

109 ((R)-2-((3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-
5 2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il)-1-metil-etil)-(1H-tetrazol-5-il)-
amina

Partindo de (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1-metil-etilamina (do Exemplo 37b)

10 Exemplo 110

(R,S)-1-metóxi-3-((2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-
diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il)-2-metil-propan-2-ol (mis-
tura diastereomérica)

De acordo com o procedimento geral A, 200 mg de (R,S)-1-metóxi-3-((2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il)-2-metil-propan-2-ol (mistura diastereomérica) são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) (R,S)-1-metóxi-3-((2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-
20 diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il)-2-metil-propan-2-ol (mis-
tura diastereomérica)

A uma solução agitada de 1,0 g de (R,S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ona (de Exemplo 29b)
25 em 15 ml de metanol são adicionados 360 mg de trimetilsulfoxonioiodeto e 273 mg de hidróxido de sódio e a mistura de reação é aquecida para 70°C durante 1 dia. A mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é absorvido em água e diclorometano. A fase orgânica é seca e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título bruto.
30 O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,39 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 5,09.

Exemplo 111

(R,S)-4-metóxi-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2-metil-butan-2-ol (mistura diastereomérica)

5 De acordo com o procedimento geral A, 65 mg de (R,S)-4-metóxi-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-butan-2-ol (mistura diastereomérica) são usados para fornecer o composto do título.

10 Os materiais de partida são preparados como segue:

a) (R,S)-4-metóxi-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-butan-2-ol (mistura diastereomérica)

15 Similar ao Exemplo 29b, 4-metóxi-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ona é reagido com brometo de magnésio de metila para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,22 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 5,12.

20 b) 4-metóxi-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ona

A uma solução agitada de 0,5 g de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-but-3-en-2-ona em 1,5 ml de metanol são
25 adicionados 38 mg de 2,8,9-tri-sec-butil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfobiciclo[3.3.3]undecano e a mistura de reação é aquecida para 35°C durante 1 dia. A mistura de reação é diluída com solução ácido clorídrico a 1N e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas são combinadas, secas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto do título bruto.
30 O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,25 (EtOAc-heptano 2:3); T_a = 5,16.

c) 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-but-3-en-2-ona

Similar ao Exemplo 29b, empregando-se N-metóxi-2-
5 [(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-acetamida (de Exemplo 29c) e magnesiobrometo de vinila para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,50 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,23.

10 Exemplo 112

(R,S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-3-[1,2,4]triazol-1-il-propan-2-ol (mistura diastereomérica)

De acordo com o procedimento geral A, 200 mg de (R,S)-1-
15 [(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-3-[1,2,4]-triazol-1-il-propan-2-ol (mistura diastereomérica) são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

20 a) (R,S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-3-[1,2,4]triazol-1-il-propan-2-ol (mistura diastereomérica)

A uma solução agitada de 200 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-((R,S)-2-metil-oxiranilmetil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina (mistura diastereomérica) em 2,0 ml de N,N-dimetilformamida são adicionados 310 mg do sal de sódio de 1,2,4-triazol e a mistura de reação é aquecida para 40°C durante a noite. A mistura de reação é diluída com água e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas são combinadas, secas e concentradas sob
25
30 pressão reduzida para fornecer o composto do título bruto. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,15 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 4,61.

b) 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-((R,S)-2-metil-oxiranilmetil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina (mistura diastereomérica)

A uma solução agitada de 331 mg de iodeto de trimetilsulfoxônio em 5,0 ml de dimetilsulfóxido são adicionados 56 mg de hidreto de sódio seguidos pela adição de 912 mg de 1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ona (de Exemplo 29b) em temperatura ambiente. A mistura de reação é agitada durante 3 horas, diluída com ácido clorídrico a 1N e extraída com terc-butilmetil éter. As fases orgânicas são secas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto do título bruto. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,19 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,29.

15 Exemplo 113

(3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propil)-(tetraidro-piran-4-il)-amina

De acordo com o procedimento geral A, 182 mg de {3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propil)-(tetraidro-piran-4-il)-amina são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

25 a) {3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propil)-(tetraidro-piran-4-il)-amina

Similar ao Exemplo 43a, 430 mg de 3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionaldeído e 79 mg de 4-aminotetraidropirano são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,05 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 4,65.

b) 3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionaldeído

Similar ao Exemplo 104c, 390 mg de 3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propan-1-ol são usados para fornecer o composto do título como óleo amarelo. Ta = 5,50.

c) 3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propan-1-ol

De acordo com o procedimento geral C, 500 mg de ácido 3-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (de Exemplo 65b) são usados para fornecer o composto do título como uma espuma amarela. Rf = 0,20 (EtOAc-heptano 1:2); Ta = 5,26.

Exemplo 114

6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acordo com o procedimento geral A, 400 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-(2-morfolin-4-il-etil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

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

Similar ao Exemplo 43a, 400 mg de [(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetaldeído e 112 mg de morfolina são usados para fornecer o composto do título como um óleo incolor. Rf = 0,20 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 4,44.

b) [(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-

benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetaldeído

Similar ao Exemplo 104c, 800 mg de 2-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etanol (de Exemplo 25e) são usados para
5 fornecer o composto do título como um óleo incolor. Rf = 0,30 (EtOAc-heptano 1:2); Ta = 4,98.

Exemplo 115

3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2,2,N-trimetil-propionamida

10 De acordo com o procedimento geral A, 170 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2,N-trimetil-propionamida são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

15 a) 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2,N-trimetil-propionamida.

De acordo com o procedimento geral D, 150 mg de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-
20 propiônico de (de Exemplo 65b) e metilamina são usados para fornecer o composto do título como um óleo marrom. Rf = 0,18 (EtOAc-heptano 5:1); Ta = 4,97.

De acordo com o processo descrito no Exemplo 115, o seguinte
25 composto é preparado de uma maneira análoga:

144 N-etil-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida

Exemplo 116

N-(2-metóxi-etil)-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-
30 propionamida

De acordo com o procedimento geral A, 180 mg de N-(2-metóxi-

etil)-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

- 5 a) N-(2-metóxi-etil)-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida.

De acordo com o procedimento geral D, 150 mg de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo-
10 [1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionico (de Exemplo 65b) e 2-metoxietilamina são usados para fornecer o composto do título como um óleo marrom. $R_f = 0,18$ (EtOAc-heptano 5:1); $T_a = 5,05$.

Exemplo 117

- 15 (Bifenil-3-ilmetil)-amida de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-2-carboxílico

De acordo com o procedimento geral E, éster de benzila de ácido (2R,4R,5R)-(2-[bifenil-3-ilmetil]-carbamoil)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-
20 metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

- a) Éster de metila de ácido (2R,4R,5R)-2-[(bifenil-3-ilmetil)-carbamoil]-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1-carboxílico
25

De acordo com o procedimento geral D, 445 mg de éster de 1-benzila de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1,2-dicarboxílico e 128 mg de 3-fenilbenzilamina são usados para fornecer o composto do título como
30 uma espuma incolor. $R_f = 0,23$ (EtOAc-heptano 1:1); $T_a = 5,62$.

- b) Éster de 1-benzila de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1,2-dicarboxílico

Uma solução de 0,370 g de éster de 2-etila de éster de 1-benzila de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1,2-dicarboxílico em 18 ml de metanol-tetraidrofurano-água 1:1:1 é resfriada até 0°C. Litioidróxido (0,050 g) é adicionado e a mistura é deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada durante 16 horas nesta temperatura. A mistura é acidificada com ácido clorídrico a 1M e extraída com diclorometano (2x). As fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por meio de cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o produto como uma cera vermelha clara. R_f = 0,25 (EtOAc-heptano-ácido acético 20:10:1); T_a = 4,95.

c) éster de 2-etila de éster de 1-benzila de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1,2-dicarboxílico

O composto do título é obtido como um óleo amarelo claro de acordo com o procedimento geral C partindo de 0,403 g de éster de 2-etila de éster de 1-benzila de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1,2-dicarboxílico. R_f = 0,25 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 5,55.

d) éster de 2-etila de éster de 1-benzila de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1,2-dicarboxílico

O composto do título é preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 119a Partindo de 1,150 g de éster de 2-etila de éster de 1-benzila de ácido (2S,4R,5R)-5-hidróxi-4-(4-metóxi-fenil)-piperidina-1,2-dicarboxílico. Os diastereômeros formados são separados por cromatografia instantânea (SiO₂ F60). O diastereômero desejado é obtido como uma cera amarela. R_f = 0,10 (EtOAc-heptano 1:1), T_a = 5,34

e) éster de 2-etila de éster de 1-benzila de ácido (2S,4R,5R)-5-hidróxi-4-(4-metóxi-fenil)-piperidina-1,2-dicarboxílico

Uma mistura de 1,2 g (2S,4R,5R)-5-hidróxi-4-(4-metóxi-fenil)-piperidina-2-carboxílico éster de etila do ácido em 40 ml de acetato de etila,

20 ml de solução de carbonato de sódio aquosa saturada e 0,42 ml de cloroformiato de benzila é agitada durante uma hora a 0°C, diluída com acetato de etila e a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio. A fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,3 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 4,34.

f) éster de etila do ácido (2S,4R,5R)-5-hidróxi-4-(4-metóxi-fenil)-piperidina-2-carboxílico

De acordo com o procedimento geral B, éster de etila do ácido (2S,4R,5R)-5-hidróxi-1,4-bis-(4-metóxi-fenil)-piperidina-2-carboxílico (de Exemplo 1c) são usados para obter o composto do título. R_f = 0,1 (diclorometano-metanol 20:1); T_a = 2,66.

Exemplo 118

{(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo-[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il}-((R,S)-3-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona (mistura diastereomérica)

De acordo com o procedimento geral E, 330 mg de éster de benzila de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-2-((R,S)-3-fenil-pirrolidina-1-carbonil)-piperidina-1-carboxílico (mistura diastereomérica) são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) éster de benzila de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-2-((R,S)-3-fenil-pirrolidina-1-carbonil)-piperidina-1-carboxílico (mistura diastereomérica)

De acordo com o procedimento geral D, 445 mg de éster de 1-benzila de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1,2-dicarboxílico (de Exemplo 117b) e 135 mg de 3-fenilpirrolidina racêmica são usados para fornecer o composto do título como uma espuma incolor. R_f = 0,10 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 5,58.

Exemplo 119

éster de etila do ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-2-carboxílico

O composto do título é preparado de acordo com o procedimento geral B partindo de éster de etila do ácido (2R,4R,5R)-1,4-bis-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-2-carboxílico.

Os materiais de partida são preparados como segue:

a) Éster de etila do ácido (2R,4R,5R)-1,4-Bis-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-2-carboxílico

Uma solução de 1.000 g de éster de etila do ácido (2S,4R,5R)-5-hidróxi-1,4-bis-(4-metóxi-fenil)-piperidina-2-carboxílico e 0,783 g de 6-bromometil-4-(3-metóxi-propil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona em 15 ml de N,N-dimetilformamida seca é resfriada até -20°C. 0,100 G de hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo) é adicionado e a mistura de reação é aquecida para temperatura ambiente durante 8 horas. A reação é extinta por adição de solução de ácido clorídrico aquosa a 1M. O sólido precipitado é isolado por filtragem e também purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F). R_f = 0,29 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,20.

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

Bromotrimetilsilano (11,7 ml) é adicionado em gotas a uma solução de 15,0 g 6-hidroximetil-4-(3-metóxi-propil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (de Exemplo 1h) em 150 ml de clorofórmio durante 10 minutos. A solução de reação é deixada repousar em temperatura ambiente durante 30 minutos e é em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um sólido cinza. R_f = 0,55 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 4,09.

Exemplo 120

(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il}-metanol

O composto do título é preparado de acordo com o Exemplo 1, partindo de 0,126 g de éster de etila do ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-

5-[4-(3-metóxi-propil)-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-2-carboxílico (de Exemplo 119).

Exemplo 121

Ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-

5 benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-2-carboxílico

O composto do título é preparado de acordo com o procedimento geral E Partindo de 0,035 g de éster de benzila de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-1,2-dicarboxílico (de Exemplo 117b).

10 Exemplo 122

Dimetilamida de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-3-metóxi-propil)-3,4-dihidr-2Hbenzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-2-carboxílico

O composto do título é preparado de acordo com o Exemplo 8 partindo de 0,051 g éster de 1-benzila de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]piperidin-1,2-dicarboxílico (de Exemplo 117b).

Exemplo 123

Metilamida de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-3-metóxi-propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidina-2-carboxílico

20 O composto do título é preparado de acordo com o Exemplo 5 partindo de 0,051 g de éster de 1-benzila de ácido (2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]piperidina-1,2-dicarboxílico (de Exemplo 117b).

Exemplo 124

25 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2,2,N,N-tetrametil-propionamida

De acordo com o procedimento geral A, 170 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2,N,N-tetrametil-propionamida são usados para fornecer o composto do título.

30

O material de partida é preparado como segue:

a) 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-

benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2,N,N-tetrametil-propionamida

De acordo com o procedimento geral D, 150 mg de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionico (de Exemplo 65b) e dimetilamina são usados para fornecer o composto do título como um óleo marrom. Rf = 0,45 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,27.

De acordo com o processo descrito no Exemplo 124, os seguintes compostos são preparados de uma maneira análoga:

132 N-(2-dimetilamino-etil)-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida

133 N-(3-dimetilamino-propil)-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida

Exemplo 125

4-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2-metil-butan-2-ol

De acordo com o procedimento geral A, 327 mg de 4-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-butan-2-ol são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

a) 4-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-butan-2-ol

Similar ao Exemplo 29b, 200 mg de 4-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ona e 0,5 ml de brometo de metil-magnésio (solução em tetraidrofurano a 1N) são usados para fornecer o composto do título como um óleo bege. Rf = 0,12 (EtOAc-heptano 1:1); Ta =

5,14.

b) 4-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ona

Similar ao Exemplo 29b, 1,68 g de N-metóxi-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-propionamida e 4,3 ml de de brometo de metilmagnésio (solução em tetraidrofurano a 1N) são usados para fornecer o composto do título como um óleo incolor. Rf = 0,23 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,25.

10 c) N-metóxi-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-propionamida

De acordo com o procedimento geral D, 1,65 g de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propiónico e 271 mg de cloridrato de N,O-dimetilidroxilamina são usados para fornecer o composto do título como um óleo bege. Rf = 0,18 (EtOAc-heptano 2:1); Ta = 5,09.

20 d) ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propiónico

Similar ao procedimento 74a, 1,62 g de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propionitrila (de Exemplo 81a) são usados para fornecer o composto do título como um óleo marrom. Rf = 0,25 (EtOAc); Ta = 4,85.

Exemplo 126

6-[(3R,4R,6S)-6-(3(R,S)-metóxi-butil)-4-(4-metóxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina (mistura diastereomérica)

30 De acordo com o procedimento geral A, 210 mg de 6-[(3R,4R,6S)-6-(3-metóxi-butil)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

(mistura diastereomérica) são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

a) 6-[(3R,4R,6S)-6-(3-metóxi-butil)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

5 (mistura diastereomérica)

Similar ao Exemplo 30a, 550 mg de 4-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol (mistura diastereomérica) são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. Rf = 0,30

10 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,60.

b) 4-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol
(mistura diastereomérica)

Similar ao procedimento 29a, 800 mg de 4-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ona e 3,0 ml de complexo de borano-tetraidrofurano (tetraidrofurano a 1N) são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. Rf = 0,22 (EtOAc-heptano 2:1); Ta = 5,00.

20 c) 4-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ona

Similar ao Exemplo 29b, 1,68 g de N-metóxi-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-propionamida na presença de brometo de magnésio de metila são usados para fornecer o composto do título após cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) como um óleo incolor. Rf = 0,23 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,25.

25 d) N-metóxi-3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-propionamida

30 De acordo com o procedimento geral D, 1,65 g de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-

benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propiónico são reagidos com cloridrato de N,O-dimetilidroxilamina para fornecer o composto do título como um óleo cinza. Rf = 0,18 (EtOAc-heptano 5:1); Ta = 5,09.

- 5 e) Ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propiónico

Similar ao Exemplo 19b, 1,62 g de 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propionitrila (de Exemplo 83b) são usados para fornecer o composto do título como um óleo marrom. Rf = 0,25 (EtOAc); Ta = 4,85.

Exemplo 127

3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2,2,N-trimetil-propionamida

- 15 De acordo com o procedimento geral A, 290 mg de 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2,N-trimetil-propionamida são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

- 20 a) 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2,N-trimetil-propionamida

- 25 De acordo com o procedimento geral D, 250 mg de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. Rf = 0,05 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,10.

- b) Ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico
- 30

Similar ao Exemplo 72b, 806 mg de éster de 3-metóxi-propila de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-

diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. $R_f = 0,17$ (EtOAc-heptano 1:1); $T_a = 5,25$.

c) éster de 3-metóxi-propila de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico

A uma solução agitada de 702 mg de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-hidróxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico em 5 ml N,N-dimetilformamida são adicionados 1,34 g de carbonato de cézio e 890 mg de cloreto de 3-metoxipropila. A mistura de reação é aquecida para 50°C durante a noite, diluída com ácido clorídrico a 1N e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são secas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto do título bruto. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. $T_a = 5,86$.

d) Ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-hidróxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico

A uma solução agitada de 1,1 g de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (de Exemplo 65b) em 10 ml de N,N-dimetilformamida é adicionado 1,35 g de etanotiolato de sódio e a mistura de reação é aquecida para 95°C durante 2 dias. A mistura de reação é diluída com solução de ácido clorídrico a 1N e extraída com terc-butilmetil éter. As fases orgânicas são combinadas, secas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto do título bruto. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo incolor. $R_f = 0,10$ (EtOAc-heptano 1:1); $T_a = 4,67$.

Exemplo 128

1-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-

benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol

De acordo com o procedimento geral A, 153 mg de 1-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol são usados para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

a) 1-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol

10 Similar ao Exemplo 29b, 1,56 g de 1-[4-(4-metóxi-fenil)-5-[(2S,4R,5R)-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ona são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,18 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,14.

15 b) 1-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2-ona

Similar ao Exemplo 104c, 3,2 g de 1-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-2(R;S)-ol (mistura diastereomérica) são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,14 (EtOAc-heptano 1:1).

20 c) 1-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propan-25 2(R,S)-ol (mistura diastereomérica)

Similar ao Exemplo 29b, 4,0 g de [(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetaldeído são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,53 (EtOAc-heptano 5:1); Ta = 5,05.

30 d) [(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetaldeído

A uma solução agitada de 8,30 g de (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-

fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetonitrila em 80 ml de diclorometano são adicionados 18,7 ml de uma solução de hidreto de alumínio de diisobutila (diclorometano a 1,0 M) a -30°C. A mistura de reação é deixada aquecer para -5°C durante um período de 5 horas e subsequêntemente resfriada novamente até -30°C durante a noite. A mistura de reação é diluída com diclorometano, extinta pela adição de 50 ml de solução de ácido tartárico a 1N e 50 ml de solução de sal Rochelles a 1N. A mistura é filtrada, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo marrom. R_f = 0,29 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 5,14.

e) [(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(toluol-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acetonitrila

Similar ao Exemplo 19c, 0,5 g de éster de (2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetila de ácido metanossulfônico (de Exemplo 25h) são usados para fornecer o composto do título. R_f = 0,26 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 5,20.

Exemplo 129

20 6-[(3R,4R,6S)-6-[2-(2-metóxi-etóxi)-2-metil-propil]-4-(4-metóxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acordo com o procedimento geral A, 100 mg de 6-[(3R,4R,6S)-6-[2-(2-metóxi-etóxi)-2-metil-propil]-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) 6-[(3R,4R,6S)-6-[2-(2-metóxi-etóxi)-2-metil-propil]-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

30 Similar ao Exemplo 30a, 350 mg de 1-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol (de Exemplo 128a) e

774 mg de éter de 2-cloroetilmetila são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,26 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 5,69.

Exemplo 130

5 Éster de 2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-1,1-dimetil-etila do ácido dimetil-carbâmico

De acordo com o procedimento geral A, 100 mg de éster de 2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1,1-dimetil-etila do ácido dimetil-carbâmico são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

15 a) Éster 2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1,1-dimetil-etila do ácido dimetil-carbâmico

Similar ao Exemplo 30a, 335 mg de 1-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol (de Exemplo 128a) e 0,5 g de N,N-dimetilcarbamoilcloreto na presença de 137 mg de hidreto de potássio são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. T_a = 5,62.

Exemplo 131

25 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2,2,N-trimetil-propionamida

De acordo com o procedimento geral A, 6,60 g de 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2,N-trimetil-propionamida são usados para fornecer o composto do título.

30 Os materiais de partida são preparados como segue:

a) 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-

2,2,N-trimetil-propionamida

De acordo com o procedimento geral D, 7,00 g de ácido 3-
 [(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-
 2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-
 5 dimetil-propionico são usados para fornecer o composto do título como um
 óleo amarelo. R_f = 0,13 (EtOAc-heptano 5:1); T_a = 4,85.

b) Ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-
 3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-
 il]-2,2-dimetil-propionico

10 De acordo com o procedimento descrito no Exemplo 65b-d,
 11,92 g 6-[(3R,4R,6S)-6-bromometil-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-1-
 (tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-
 benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título como um
 óleo amarelo. R_f = 0,25 (EtOAc); T_a = 5,01.

15 c) 6-[(3R,4R,6S)-6-bromometil-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-1-(tolueno-4-
 sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-
 benzo[1,4]oxazina

De acordo com o Exemplo 65d, 13,81 g de éster de (2S,4R,5R)-
 4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-
 20 benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetila de áci-
 do metanossulfônico são usados para fornecer o composto do título como
 um óleo amarelo. R_f = 0,34 (EtOAc-heptano 2:1); T_a = 5,55.

d) éster de (2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-
 3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-
 25 ilmetila de ácido metanossulfônico

De acordo com o procedimento geral F, 14,34 g de [(2S,4R,5R)-
 4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-
 benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-metanol são
 usados para fornecer o composto do título como um óleo marrom. R_f = 0,22
 30 (EtOAc-heptano 4:1); T_a = 5,02.

e) [(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-
 diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-

metanol

De acordo com o Exemplo 24b, 18,14 g de 6-[(3R,4R,6S)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,13 (EtOAc-heptano 3:1); T_a = 4,76.

f) 6-[(3R,4R,6S)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acordo com o Exemplo 57a, 25,83 g de {4-[(2S,4R,5R)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-4-il]-fenil}-metanol são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,31 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 6,65.

g) 4-[(2S,4R,5R)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-4-il]-fenil}-metanol

De acordo com o procedimento geral C, 30,35 g de ácido 4-[(2S,4R,5R)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-4-il]-benzóico são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,19 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 6,03.

h) Ácido 4-[(2S,4R,5R)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-4-il]-benzóico

De acordo com o Exemplo 65b, 33,15 g de éster de metila de ácido 4-[(2S,4R,5R)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-4-il]-benzóico são usados para fornecer o composto do título como uma espuma branca. R_f = 0,20 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 6,30.

i) éster de metila de ácido 4-[(2S,4R,5R)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-

triisopropilsilaniloximetil-piperidin-4-il]-benzóico

De acordo com o Exemplo 24b (alternativa b), 33,24 g éster de metila de ácido de 4-[(2S,4R,5R)-5-hidróxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-4-il]-benzóico são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,43 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 6,79.

j) Éster de metila de ácido 4-[(2S,4R,5R)-5-hidróxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-triisopropilsilaniloximetil-piperidin-4-il]-benzóico

De acordo com o Exemplo 24b (alternativa c), 24,19 g de éster de metila de ácido 4-[(2S,4R,5R)-5-hidróxi-2-hidroximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-benzóico são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. R_f = 0,45 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 6,46.

k) éster de metila de ácido 4-[(2S,4R,5R)-5-hidróxi-2-hidroximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-benzóico

A uma solução de 6 g de éster de 4-[(2S,4R,5R)-5-hidróxi-2-hidroximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-fenila de ácido trifluorometanossulfônico em 42 ml de N,N-dimetilformamida e 32 ml de metanol são adicionados 3,1 ml de trietilamina, 245 mg de acetato de paládio(II) e 454 mg de 1,3-bisdifenilfosfinopropano. A mistura de reação é carregada em uma autoclave e submetida a uma pressão de monóxido de carbono de 7 MPa (70 bar) e subsequente aquecida para 70°C. A mistura de reação é mantida durante 5 horas sob àquelas condições de reação seguido por concentração da mistura sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo escuro. R_f = 0,38 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 3,75.

l) éster de 4-[(2S,4R,5R)-5-hidróxi-2-hidroximetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-fenila de ácido trifluór-metanossulfônico

A uma solução de 29,39 g de (3R,4R,6S)-6-hidroximetil-4-(4-hidróxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-ol em 170 ml de diclorometano são adicionados 29,23 g de sulfonimida de N-feniltrifluorometano e 11,55 ml de trietilamina. A mistura de reação é agitada durante duas horas em temperatura ambiente, diluída com solução de bicarbonato de sódio e extraída com

diclorometano. As fases orgânicas são combinadas, secas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como sólido branco. R_f = 0,27 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 4,46.

5 m) (3R,4R,6S)-6-hidroximetil-4-(4-hidróxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-ol

De acordo com o Exemplo 90b, 25 g (3R,4R,6S)-6-hidroximetil-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-ol (de Exemplo 24b-c) são usados para fornecer o composto do título como uma espuma branca. R_f = 10 0,20 (EtOAc-heptano 2:1); T_a = 3,22.

De acordo com o processo descrito no Exemplo 131, os seguintes compostos são preparados de uma maneira análoga:

15 136 N-etil-3-((2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida

empregando-se etilamina em vez de metilamina.

137 3-((2S,4R,5R)-4-(4-metoximetil-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il)-2,2,N-trimetil-propionamida
empregando-se metiliodeto em vez de 1-bromo-2-metóxi-etano.

20 138 N-((S)-2-hidróxi-propil)-3-((2S,4R,5R)-4-(4-metoximetil-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida

empregando-se metiliodeto em vez de 1-bromo-2-metóxi-etano e (S)-1-amino-propan-2-ol [2799-17-9] em vez de metilamina.

25 139 N-((R)-2-hidróxi-propil)-3-((2S,4R,5R)-4-(4-metoximetil-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida

empregando-se metiliodeto em vez de 1-bromo-2-metóxi-etano e (R)-1-amino-propan-2-ol [2799-16-8] em vez de metilamina.

30 140 N-(2-metóxi-etil)-3-((2S,4R,5R)-4-(4-metoximetil-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida

empregando-se metiliodeto em vez de 1-bromo-2-metóxi-etano e 2-metóxi-etilamina [199-87-3] em vez de metilamina.

Exemplo 134

5 éster de metila de ácido (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil]-propil)-carbâmico

De acordo com o procedimento geral D, éster de metila de ácido {(R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propil)-carbâmico é usado para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

a) éster de metila de ácido {(R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propil)-carbâmico

15 A uma solução de 403 mg de (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propilamina em 4 ml de diclorometano são adicionados 0,4 ml de trietilamina e 0,145 ml de metilcloroformiato em temperatura ambiente. A mistura de reação é agitada durante 3 horas, diluída com diclorometano, lavada com água e a fase orgânica é separada, seca e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o material bruto. O material bruto é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como óleo amarelo. R_f = 0,47 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 5,23.

25 b) (R)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propilamina

De acordo com o procedimento geral E, 1,7 g de 6-[(3R,4R,6R)-6-(R)-2-azido-butil)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são hidrogenados para fornecer o composto do título após a cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) como um óleo marrom. R_f = 0,14 (diclorometano-metanol-amônia

concentrada a 25%. 200:10:1); Ta = 4,52.

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

A uma solução de 2,55 g de éster de (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-propila de ácido metanosulfônico (diastereômero 2) (de Exemplo 64c) em 5,0 ml de N,N dimetilformamida é adicionado 1,81 g de azida de sódio e a mistura é aquecida para 80°C durante a noite. A mistura de reação é diluída com água e extraída com terc-butilmetil éter. As fases orgânicas são combinadas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto do título bruto que é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como óleo amarelo. R_f = 0,14 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 4,52.

Exemplo 135

15 6-[(3R,4R,6S)-6-(2-metóxi-2-metil-propil)-4-(4-metóxi-fenil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acordo com o procedimento geral A, 100 mg de 6-[(3R,4R,6S)-6-(2-metóxi-2-metil-propil)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título.

O material de partida é preparado como segue:

a) 6-[(3R,4R,6S)-6-(2-metóxi-2-metil-propil)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

25 A uma solução de 60 mg de 1-[4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol (de Exemplo 128) em N,N-dimetilformamida são adicionados 25 mg de hidreto de sódio e 0,2 ml de iodeto de metila. A mistura de reação é agitada durante 2 dias em temperatura ambiente, acidificada com ácido clorídrico a 1 N e extraída com terc-butilmetil éter. As fases orgânicas são combinadas, secas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea

(SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título como óleo amarelo. R_f = 0,21 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 5,70.

Exemplo 141

5 6-[(3R,4R,6R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-6-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acordo com o procedimento geral A, 300 mg de 6-[(3R,4R,6R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina são usados para fornecer o composto do título.

10 Os materiais de partida são preparados como segue:

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

15 Similar ao Exemplo 127c 500 mg de 4-[(2R,4R,5R)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-4-il]-fenol e 1-bromo-2-metóxi-etano são usados para fornecer o composto do título como óleo amarelo. R_f = 0,19 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 5,08.

20 b) 4-[(2R,4R,5R)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-4-il]-fenol

25 Similar ao Exemplo 90b, 1,8 g 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina (de Exemplo 73a) são usados para fornecer o composto do título como óleo amarelo. R_f = 0,21 (EtOAc-heptano 1:1); T_a = 4,34.

Exemplo 142

30 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoximetil-fenil)-6-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acordo com o procedimento geral A, 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metoximetil-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina é

usado para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

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

Similar ao Exemplo 131c, {4-[(2R,4R,5R)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-4-il]-fenil}-metanol e metiliodeto são usados para fornecer o composto do título que é identificado com base no seu valor Rf.

b) {4-[(2R,4R,5R)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-4-il]-fenil}-metanol

De acordo com o procedimento descrito no Exemplo 131d-g, 4-[(2R,4R,5R)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-2-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-4-il]-fenol (de Exemplo 141b) é usado para fornecer o composto do título que é identificado com base no seu valor Rf.

De acordo com o processo descrito no Exemplo 142, o seguinte composto é preparado de uma maneira análoga:

6-[(3R,4R,6R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-6-((R)-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

empregando-se 1-bromo-2-metóxi-etano em vez de metiliodeto.

Exemplo 145

Éster de 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-1,1-dimetil-etila do ácido dimetil-carbâmico

De acordo com o procedimento geral A, 0,44 g de éster de 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1,1-dimetil-etila do ácido dimetil-carbâmico são usados para fornecer o compos-

to do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

a) éster de 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-1,1-dimetil-etila do ácido dimetil-carbâmico

De acordo com o Exemplo 60a partindo de 0,7 g de 1-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol são usados para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. Rf = 0,28 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,70.

b) 1-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2-metil-propan-2-ol

De acordo com o Exemplo 51a, 1,05 g de éster de 3-metóxi-propila de ácido [(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético são usados para fornecer o composto do título como um óleo incolor. Rf = 0,22 (EtOAc-heptano 1:1); Ta = 5,24.

c) éster de 3-metóxi-propila de ácido [(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilme-tóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético

De acordo com o procedimento descrito no Exemplo 90a-b (empregando-se 4 equivalentes de carbonato de cézio e 2,2 equivalentes de 3-metoxipropilcloreto), 1,17 g de éster de metila de ácido [(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético (de Exemplo 51b) é usado para fornecer o composto do título como um óleo amarelo. Ta = 5,46.

Exemplo 146

(R)-2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-butiramida

De acordo com o procedimento geral A, (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-

benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-butiramida é usado para fornecer o composto do título, que é identificado com base no seu valor Rf.

Os materiais de partida são preparados como segue:

- 5 a) (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-butiramida

e

- 10 (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-butiramida

- De acordo com o procedimento geral D, ácido 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butírico (mistura diastereomérica) e metilamina (8M em etanol) são usados para fornecer os compostos do título, que são identificados por seus valores Rf.

- b) ácido(R,S)-2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butírico (mistura diastereomérica)

- 20 De acordo com o Exemplo 19b, 2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butironitrila (mistura diastereomérica) é usado para fornecer o composto do título, que é identificado com base nos seus valores Rf.

- 25 c) 2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butironitrila (mistura diastereomérica)

- De acordo com o procedimento descrito no Exemplo 64b-e, N-metóxi-2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-acetamida (mistura diastereomérica) é usado para fornecer o composto do título, que é identificado com base nos seus valores Rf.

d) N-metóxi-2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sul-fonil)-piperidin-2-il]-N-metil-acetamida

De acordo com o Exemplo 29c, ácido [(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético é usado para fornecer o composto do título, que é identificado com base no seu valor R_f.

e) Ácido [(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético

De acordo com o procedimento descrito no Exemplo 19b-c, éster de (2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetila de ácido metanossulfônico (de Exemplo 131d) é usado para fornecer o composto do título, que é identificado com base no seu valor R_f.

De acordo com o processo descrito no Exemplo 146, os seguintes compostos são preparados de uma maneira análoga:

151 (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil]-N,N-dimetil-butiramida

empregando-se dimetilamina em vez de metilamina.

152 (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil]-butiramida
em vez das condições do Exemplo 146a, as condições do Exemplo 6a são usadas.

158 (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-butiramida

partindo de ácido [(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético (de Exemplo 156f)

168 (R)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-

benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-butiramida

partindo de N-metóxi-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-acetamida (de Exemplo 29c).

5 Exemplo 147

3-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2,2,N-trimetil-propionamida

De acordo com o procedimento geral A, 3-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2,N-trimetil-propionamida é usado para fornecer o composto do título que é identificado com base no seu valor R_f.

Os materiais de partida são preparados como segue:

15 a) 3-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2,N-trimetil-propionamida

De acordo com o procedimento geral D, metilamina (8M em etanol) e ácido 3-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico são usados para fornecer o composto do título que é identificado com base no seu valor R_f.

20 b) Ácido 3-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico

De acordo com o Exemplo 65b, éster de metila de ácido 3-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico é usado para fornecer o composto do título que é identificado com base no seu valor R_f.

30 c) Éster de metila de ácido 3-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-

sulfonil)-piperidin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico

A uma solução agitada de 0,157 mmol de diisopropilamida de lítio (0,5 M em THF) foi adicionado a -78°C 0,150 mmol de éster de metila de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propiónico (dissolvido em 0,3 ml THF). Após agitar durante 30 minutos 0,11 mmol de metiliodeto foi adicionado a -78°C e a mistura de reação é deixada aquecer até a temperatura ambiente. Esta solução foi em seguida novamente adicionada a uma solução de 0,157 mmol diisopropilamida de lítio (0,5 M em THF) a -78°C e agitada durante mais 30 minutos. 0,11 mmol de metiliodeto foi adicionado a -78°C e a mistura de reação é deixada aquecer até a temperatura ambiente. A mistura de reação é hidrolisada com HCl a 0,5M e extraída três vezes com terc-butilmetil éter. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio e o solvente é removido sob pressão reduzida. O composto do título é purificado por meio de cromatografia instantânea (SiO₂ F60) e é identificado com base no seu valor R_f.

d) Éster de metila de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propiónico

De acordo com o Exemplo 51b, ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propiónico é usado para fornecer o composto do título que é identificado com base no seu valor R_f.

e) Ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propiónico

De acordo com o procedimento descrito no Exemplo 19b-c, éster de 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etila do ácido metanossulfônico é usado para fornecer o composto do título

que é identificado com base no seu valor Rf.

f) Éster de 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etila do ácido metanossulfônico

5 De acordo com o procedimento geral F, 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etanol é usado para fornecer o composto do título que é identificado com base no seu valor Rf.

10 g) 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etanol

De acordo com o procedimento geral C, ácido [(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético (de Exemplo 146e) é usado para fornecer o composto do título que é identificado com base no seu valor Rf.

De acordo com o processo descrito no Exemplo 147, os seguintes compostos são preparados de uma maneira análoga:

20 148 3-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2,2,N,N-tetrametil-propionamida

empregando-se dimetilamina em vez de metilamina.

159 3-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2,2,N-trimetil-propionamida

partindo de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propiónico (de Exemplo 156c)

30 160 3-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-2,2,N,N-tetrametil-propionamida

partindo de ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propiónico (de Exemplo 156c) e empregando-se dime-tilamina em vez de metilamina.

5 Exemplo 149

(S)-2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-butiramida

De acordo com o procedimento geral A, (S)-2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-butiramida é usado para fornecer o composto do título.

Os materiais de partida são preparados como segue:

a) (S)-2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-butiramida

e

(R)-2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-butiramida

De acordo com o procedimento geral D, ácido 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butírico (mistura diastereomérica) e metilamina (8M em etanol) são usados para fornecer os compostos do título, que são identificados por seus valores R_f.

b) Ácido 2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butírico (mistura diastereomérica)

De acordo com o Exemplo 65b, éster de metila de ácido 2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butírico (mistura diastereomérica) é usado para fornecer o composto do título, que é identificado com base nos seus valores R_f.

c) Éster de metila de ácido 2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-butírico (mistura diastereomérica)

De acordo com o Exemplo 65c (empregando-se butirato de metila em vez de isobutirato de metila), 6-[(3R,4R,6S)-6-bromometil-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina (de Exemplo 131c) é usado para fornecer o composto do título, que é identificado com base nos seus valores R_f.

De acordo com o processo descrito no Exemplo 149, os seguintes compostos são preparados de uma maneira análoga:

155 (S)-2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil]-butiramida

em vez de condições do Exemplo 149a, condições do Exemplo 6a são usadas.

162 (S)-2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-butiramida

partindo de ácido 2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil]-butírico (mistura diastereomérica).

Os materiais de partida são preparados como segue:

a) Ácido 2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil]-butírico (mistura diastereomérica)

De acordo com o Exemplo 65b, éster de 3-metóxi-propila de ácido 2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil]-butírico (mistura diastereomérica) é usado para fornecer o composto do título que é identificado com base nos seus valores R_f.

b) Éster de 3-metóxi-propila de ácido 2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-

piperidin-2-ilmetil}-butírico (mistura diastereomérica)

De acordo com o procedimento descrito no Exemplo 90a-b (empregando-se 4 equivalentes de carbonato de cézio e 2,2 equivalentes de 3-metoxipropilcloreto), éster de metila de ácido 2-((2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil}-butírico (mistura diastereomérica) é usado para fornecer o composto do título que é identificado com base nos seus valores Rf.

c) Éster de metila de ácido 2-((2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil}-butírico (mistura diastereomérica)

De acordo com o Exemplo 65c, 6-[(3R,4R,6S)-6-bromometil-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina (de Exemplo 65d) e butirato de metila são usados para fornecer o composto do título que é identificado com base nos seus valores Rf.

166 (S)-2-((2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil)-N-metil-butiramida

partindo de 6-[(3R,4R,6S)-6-bromometil-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina (de Exemplo 65d).

Exemplo 150

(R)-2-((2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil)-N-metil-butiramida

De acordo com o procedimento geral A, (R)-2-((2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil)-N-metil-butiramida (de Exemplo 149a) é usado para fornecer o composto do título.

De acordo com o processo descrito no Exemplo 150 e 149, os seguintes compostos são preparados de uma maneira análoga:

153 (R)-2-((2S,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil)-butiramida

em vez de condições do Exemplo 159a, condições do Exemplo 6a são usa-

das.

163 (R)-2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-butiramida

5 partindo de ácido 2-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil]-butírico (mistura diastereomérica) (de Exemplo 162a).

165 (R)-2-[(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-butiramida

10 partindo de 6-[(3R,4R,6S)-6-bromometil-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina (de Exemplo 65d).

Exemplo 156

15 (S)-4-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-butan-2-ol

20 De acordo com o procedimento geral A, (S)-4-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol é usado para fornecer o composto do título que é identificado com base nos seus valores Rf.

Os materiais de partida são preparados como segue:

a) (R)-4-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol

25 e

(S)-4-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol

30 De acordo com o procedimento geral C, 4-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ona é usado para fornecer os compostos do título que são identificados com base no seu valor Rf.

b) 4-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ona

De acordo com o procedimento descrito no Exemplo 29b-c, ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propiónico é usado para fornecer o composto do título que é identificado com base no seu valor R_f.

c) Ácido 3-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-propiónico

De acordo com o procedimento descrito no Exemplo 19b-c, éster de 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etila do ácido metanossulfônico é usado para fornecer o composto do título que é identificado com base no seu valor R_f.

d) Éster de 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etila do ácido metanossulfônico

De acordo com o procedimento geral F, 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etanol é usado para fornecer o composto do título que é identificado com base no seu valor R_f.

e) 2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-etanol

De acordo com o procedimento geral C, ácido [(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético é usado para fornecer o composto do título que é identificado com base no seu valor R_f.

f) Ácido [(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-

diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético

De acordo com o Exemplo 65b, éster de 3-metóxi-propila de ácido [(2R,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-acético (de Exemplo 145c) é usado para fornecer o composto do título que é identificado com base no seu valor Rf.

De acordo com o processo descrito no Exemplo 156, o seguinte composto é preparado de uma maneira análoga:

10 157 (R)-4-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-il]-butan-2-ol

partindo de (R)-4-[(2S,4R,5R)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-butan-2-ol (de Exemplo 156a).

15 Exemplo 164

(S)-2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-butiramida

De acordo com o procedimento geral A, (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-[4-(2-metóxi-etoximetil)-fenil]-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-butiramida (de Exemplo 146a) é usado para fornecer o composto do título, que é identificado com base no seu valor Rf.

De acordo com o processo descrito no Exemplo 164 e 146, o seguinte composto é preparado de uma maneira análoga:

25 167 (S)-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-piperidin-2-ilmetil]-N-metil-butiramida

partindo de N-metóxi-2-[(2R,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-il]-N-metil-acetamida (de Exemplo 29c).

30 Exemplo 169

6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-(tetraidro-piran-4-ilmetil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

De acordo com o procedimento geral A, 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-(tetraidro-piran-4-ilmetil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina é usado para fornecer o composto do título.

5 Os materiais de partida são preparados como segue:

a) 6-[(3R,4R,6R)-4-(4-metóxi-fenil)-6-(tetraidro-piran-4-ilmetil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

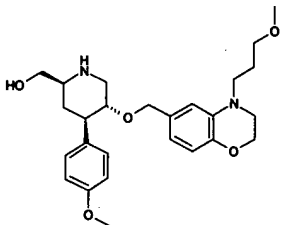
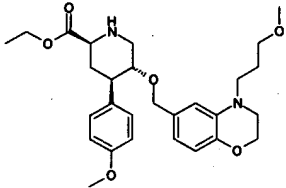
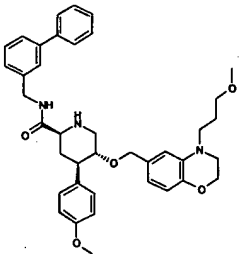
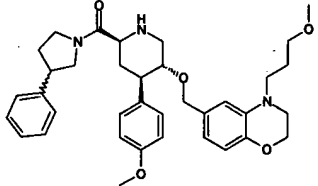
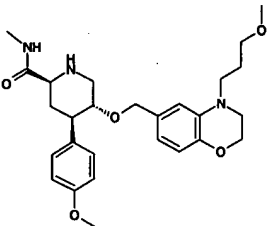
De acordo com o procedimento geral E (empregando-se etanol
10 como solvente), 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-(tetraidro-piran-4-ilidenometil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina é usado para fornecer o composto do título, que é identificado com base em seu valor R_f.

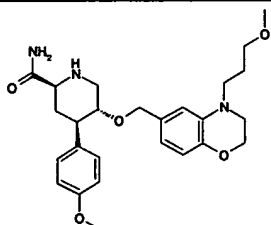
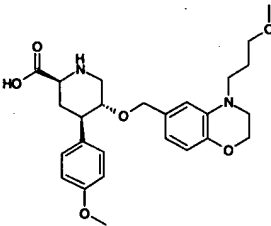
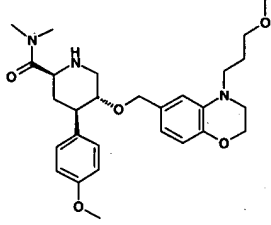
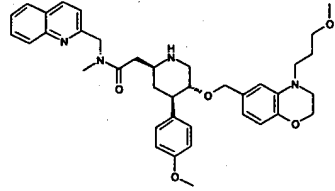
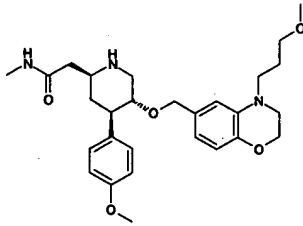
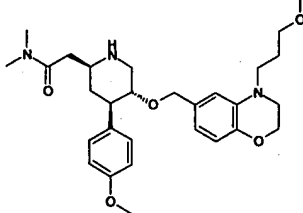
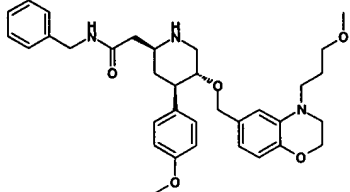
b) 6-[(3R,4R,6S)-4-(4-metóxi-fenil)-6-(tetraidro-piran-4-ilidenometil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina

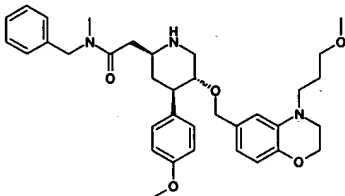
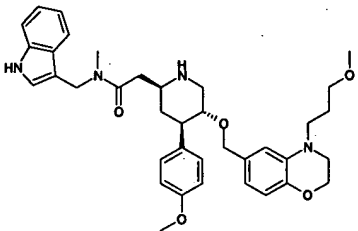
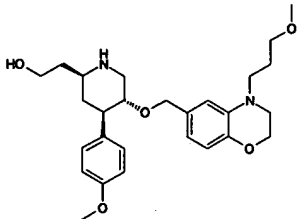
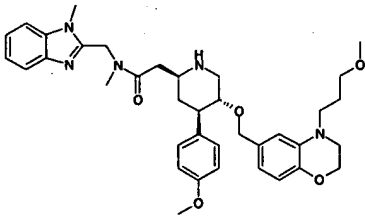
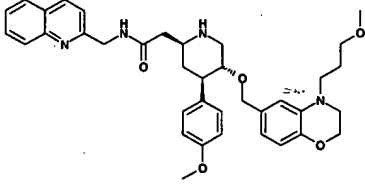
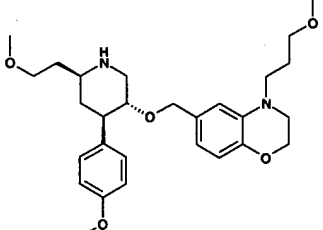
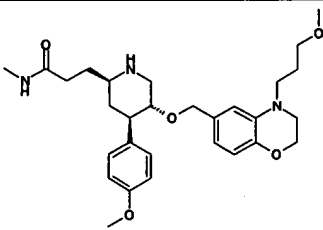
Uma suspensão de 2,3 mmols de brometo [(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-trifenil-fosfônio e 7,5 ml de
20 tetraidrofurano a 0°C é tratada com 3,2 mmols de n-butil-lítio (1,6M em hexano). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente durante uma hora, e é em seguida tratada com uma solução de tetraidro-piran-4-ona em 2,5 ml de tetraidrofurano. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente durante 4 horas, em seguida despejada em solução de cloreto de
25 amônio a 1M e extraída com terc-butilmetil éter. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea (SiO₂ 60F) para fornecer o composto do título, que é identificado com base no seu valor R_f.

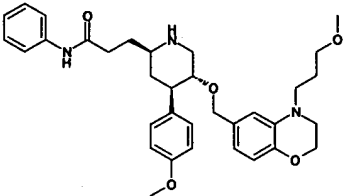
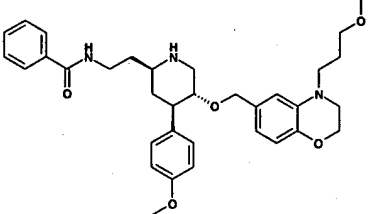
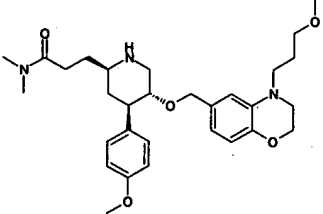
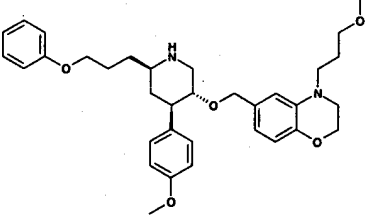
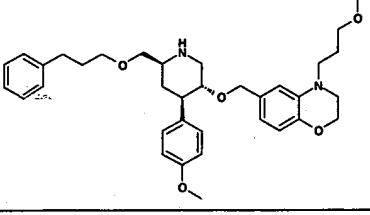
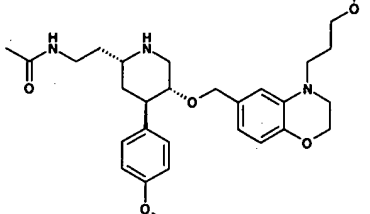
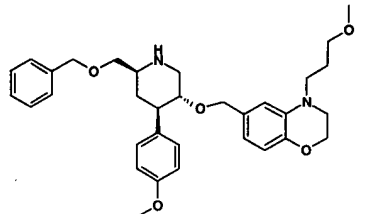
30 c) Brometo de [(2S,4R,5R)-4-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetóxi]-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-trifenil-fosfônio

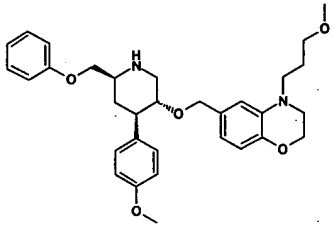
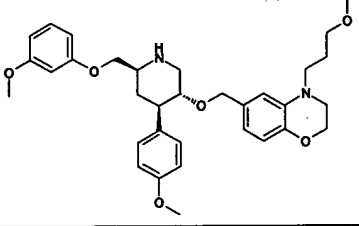
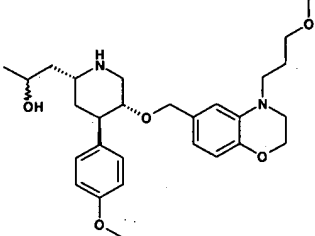
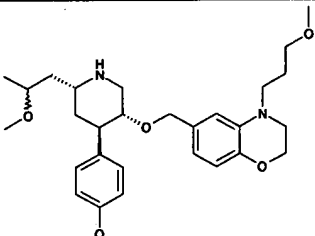
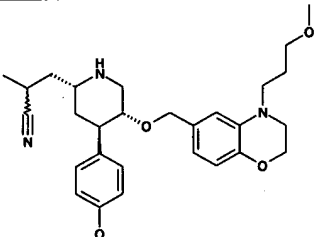
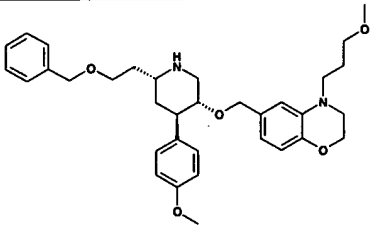
Uma solução de 3 mmols de 6-[(3R,4R,6S)-6-bromometil-4-(4-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-3-iloximetil]-4-(3-metóxi-propil)-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazina (de Exemplo 65d) em 5 ml de acetonitrila é tratada com 3,6 mmols de fosfina de trifenila e agitada a 70°C durante 12 horas. A mistura de reação é resfriada até temperatura ambiente, e o sólido é filtrado para fornecer o composto do título, que é identificado com base no seu valor R_f.

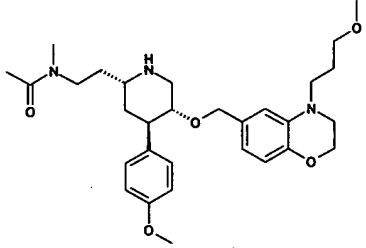
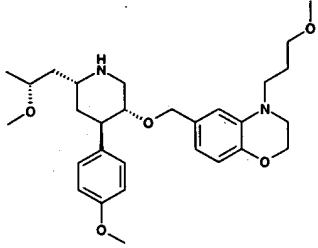
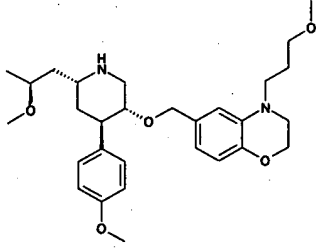
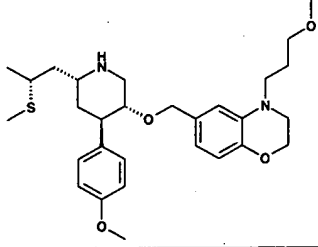
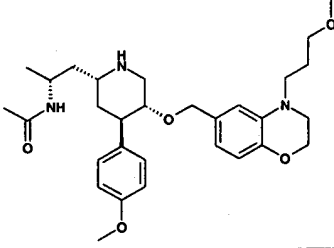
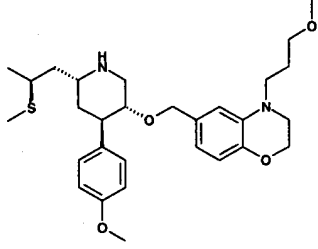
Nº	Estrutura	Aparência	R _f (Sistema)	Ta (Procedimento)
1		óleo incolor	0,15 (A)	3,00
2		óleo amarelo	0,10 (B)	3,80
3		sólido incolor	0,20 (C)	4,47
4		espuma incolor	0,15 (C)	4,27
5		óleo amarelo	0,28 (D)	3,39

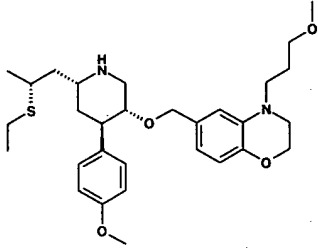
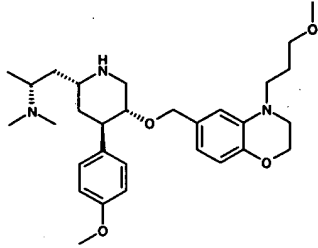
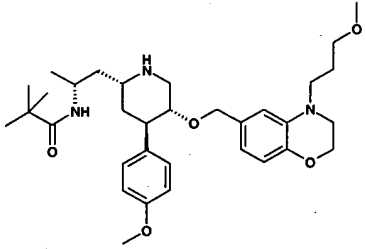
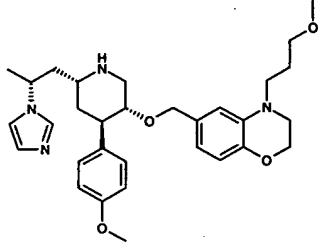
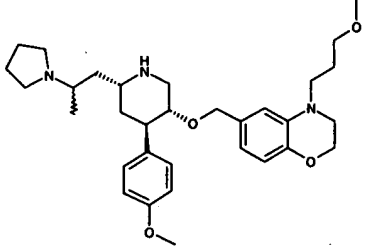
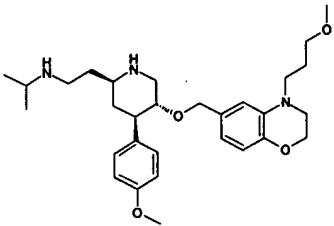
Nº	Estrutura	Aparência	R _f (Sistema)	Ta (Procedimento)
6		óleo amarelo	0,30 (D)	3,31
7		sólido branco	0,64 (E)	3,44
8		óleo amarelo	0,37 (D)	3,52
9		óleo amarelo	0,25 (A)	3,57
10		óleo amarelo	0,40 (D)	3,38
11		óleo laranja	0,30 (D)	3,60
12		óleo marrom	0,25 (A)	3,57

Nº	Estrutura	Aparência	R _f (Siste- ma)	Ta (Procedimento)
13		óleo marrom	0,33 (A)	4,19
14		óleo amarelo	0,25 (A)	4,16
15		óleo incolor	0,17 (A)	3,44
16		óleo amarelo	0,40 (D)	3,47
17		óleo amarelo	0,40 (D)	3,43
18		óleo incolor	0,10 (A)	3,74
19		óleo amarelo	0,15 (D)	3,39

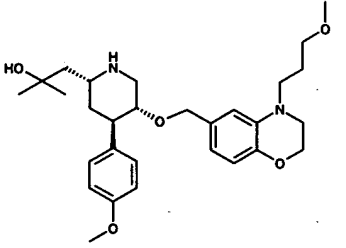
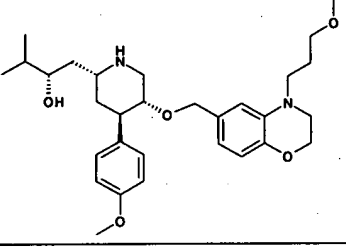
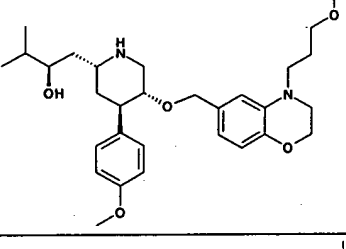
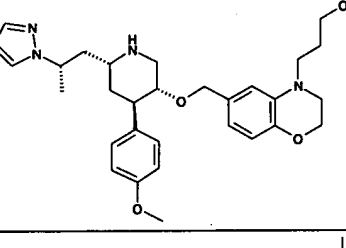
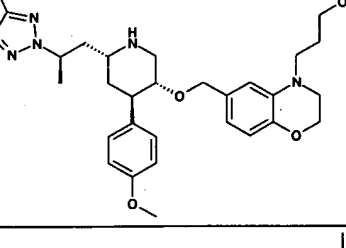
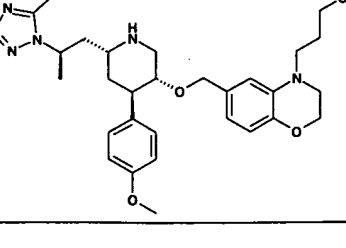
Nº	Estrutura	Aparência	R _f (Sistema)	Ta (Procedimento)
20		óleo escuro	0,30 (F)	4,03
21		óleo incolor	0,17 (A)	3,98
22		óleo amarelo	0,15 (D)	3,39
23		óleo amarelo	0,60 (D)	4,41
24		óleo amarelo	0,45 (G)	4,66
25		óleo amarelo	0,08 (H)	3,54
26		óleo amarelo	0,36 (G)	4,33

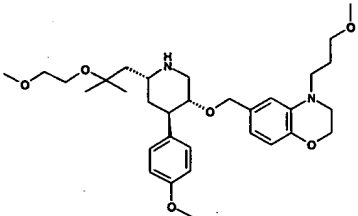
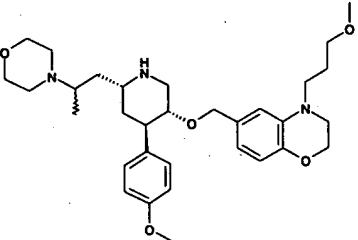
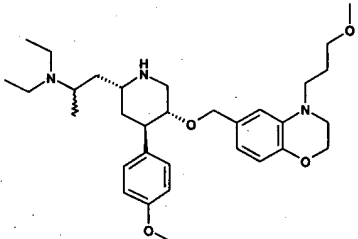
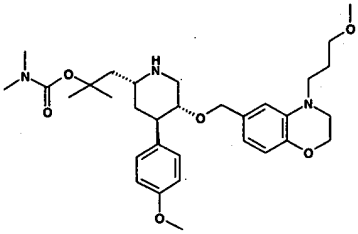
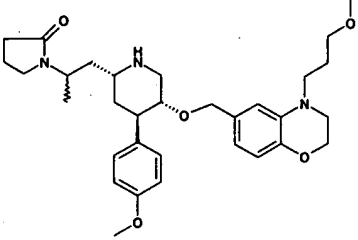
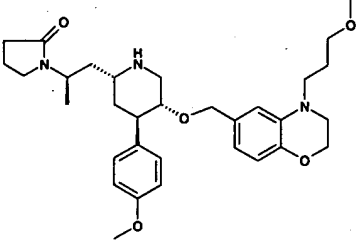
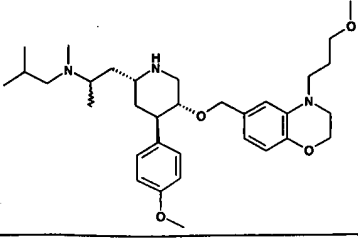
Nº	Estrutura	Aparência	R _f (Sistema)	Ta (Procedimento)
27		óleo incolor	0,28 (B)	4,25
28		óleo incolor	0,30 (B)	4,27
29		óleo amarelo	0,30 (A)	3,68/3,74
30		óleo amarelo	0,34 (A)	4,15
31		óleo verde	0,17 (F)	3,98
32		óleo amarelo	0,06 (B)	4,56

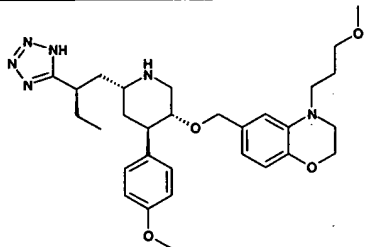
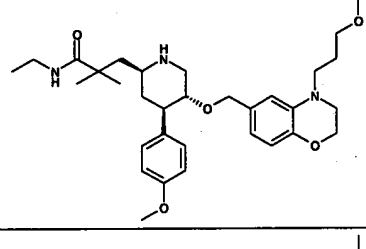
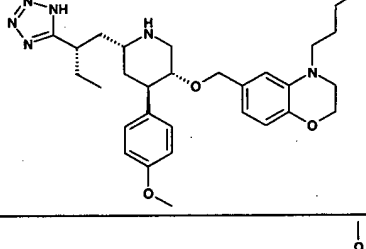
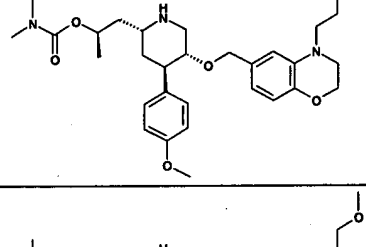
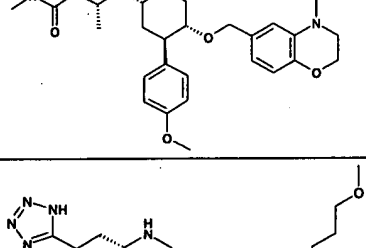
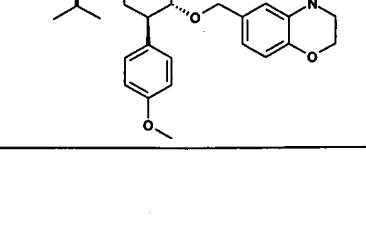
Nº	Estrutura	Aparência	R _f (Sistema)	Ta (Procedimento)
33		óleo amarelo	0,19 (F)	3,74
34		óleo incolor	0,34 (A)	4,31
35		óleo incolor	0,34 (A)	4,31
36		óleo vermelho	0,04 (C)	4,43
37		óleo incolor	0,17 (A)	3,92
38		óleo amarelo	0,12 (D)	4,45

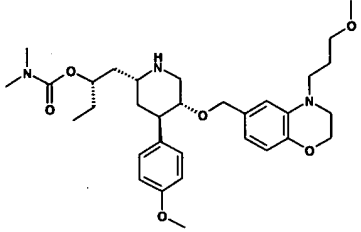
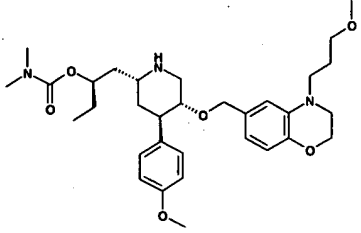
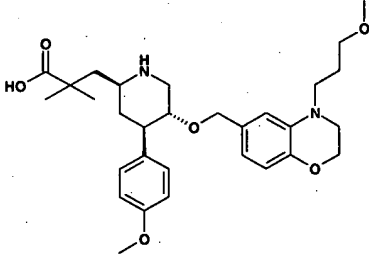
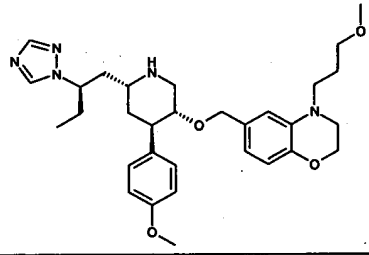
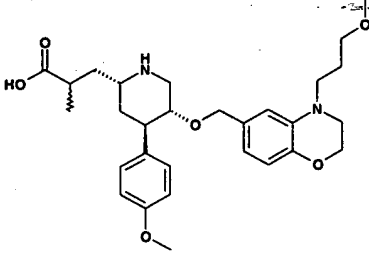
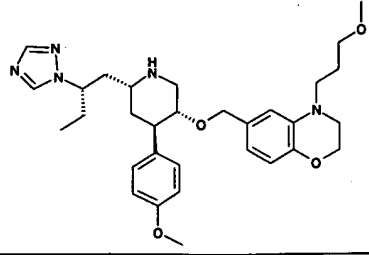
Nº	Estrutura	Aparência	R _f (Sistema)	Ta (Procedimento)
39		óleo amarelo	0,05 (I)	4,61
40		óleo vermelho	0,01 (B)	3,21
41		óleo amarelo	0,35 (F)	4,32
42		óleo incolor	0,09 (A)	3,23
43		óleo incolor	0,05 (J)	3,36
44		óleo incolor	0,01 (C)	3,31

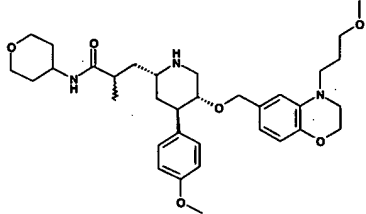
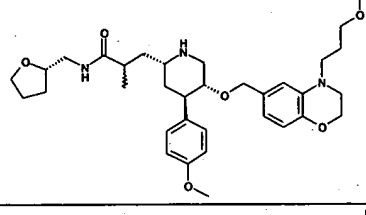
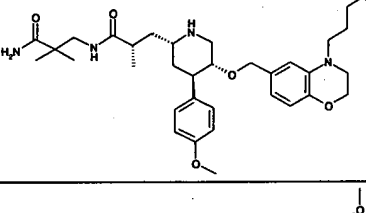
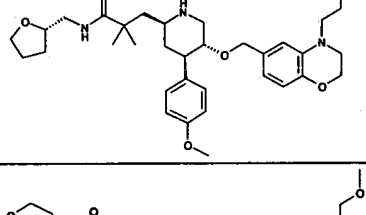
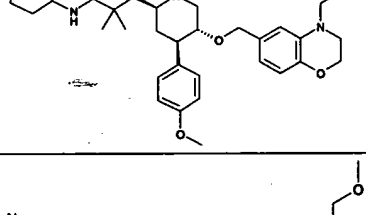
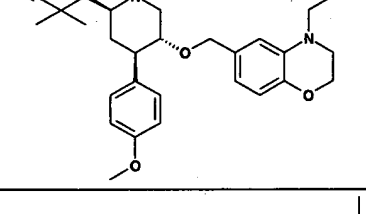
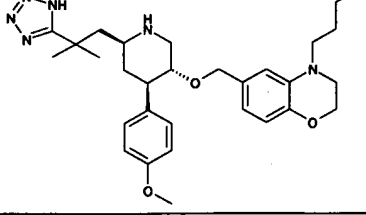
Nº	Estrutura	Aparência	R _f (Sistema)	Ta (Procedimento)
45		óleo amarelo	0,4 (D)	3,87
46		óleo amarelo	0,13 (K)	3,32
47		óleo incolor	0,10 (K)	3,57
48		óleo incolor	0,13 (K)	3,63
49		cristais amarelos	0,10 (L)	3,60
50		cristais amarelos	0,10 (L)	3,60

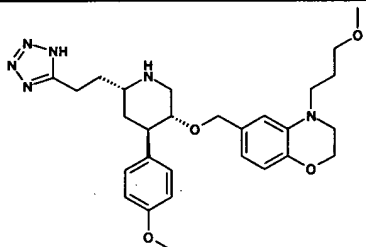
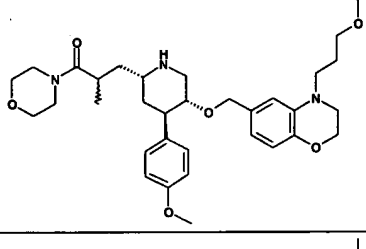
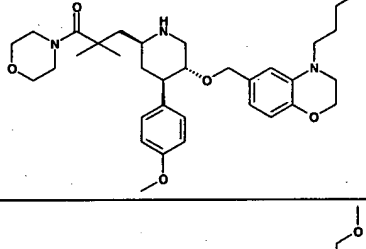
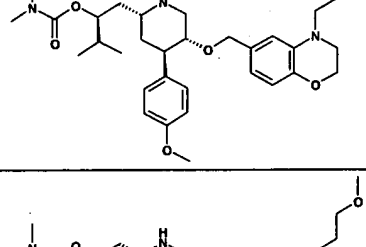
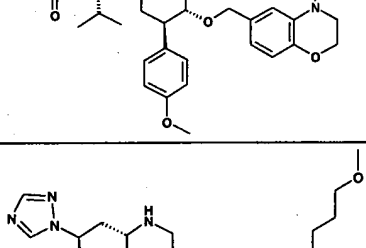
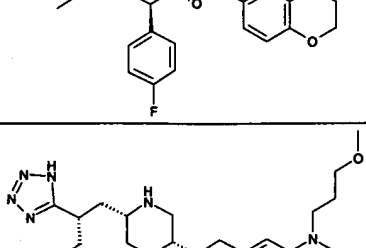
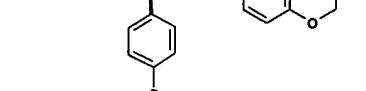
Nº	Estrutura	Aparência	R _f (Sistema)	Ta (Procedimento)
51		óleo amarelo	0,40 (D)	3,96
52		óleo amarelo- escuro	0,30 (M)	4,05
53		óleo incolor	0,25 (A)	4,16
54		óleo amarelo	0,25 (A)	3,92
55		óleo amarelo	0,15 (A)	3,72
56		óleo amarelo	0,5 (M)	3,93

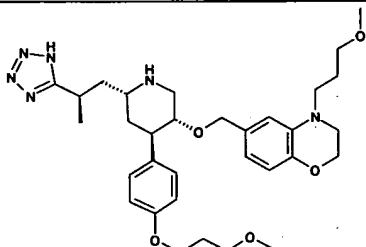
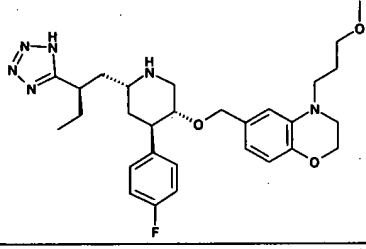
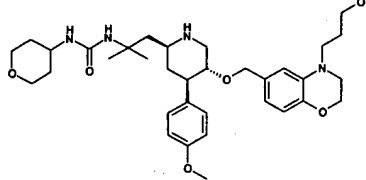
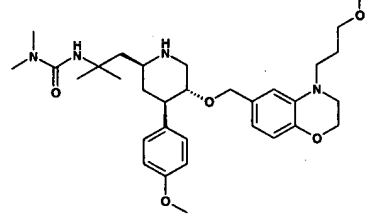
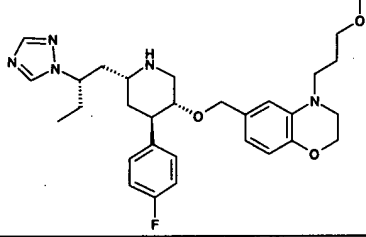
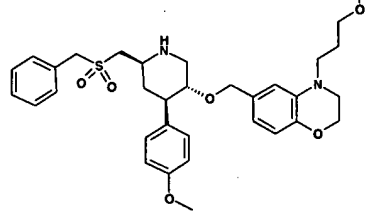
Nº	Estrutura	Aparência	R _f (Sistema)	Ta (Procedimento)
57		óleo amarelo	0,28 (D)	4,56
58		óleo amarelo	0,40 (M)	3,34
59		óleo amarelo	0,35 (N)	3,43
60		óleo amarelo	0,36 (D)	4,27
61		óleo amarelo	0,30 (M)	3,90
62		óleo amarelo	0,28 (M)	3,67
63		óleo amarelo	0,46 (M)	3,59

Nº	Estrutura	Aparência	R _f (Sistema)	Ta (Procedimento)
64		óleo amarelo	0,17 (M)	3,67
65		óleo incolor	0,40 (D)	3,92
66		óleo amarelo	0,16 (M)	3,74
67		óleo incolor	0,48 (D)	4,25
68		óleo incolor	0,48 (D)	4,08
69		óleo incolor	0,20 (O)	3,78

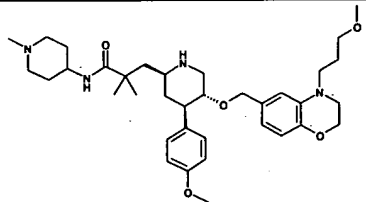
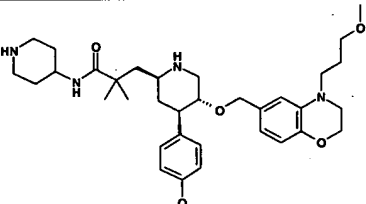
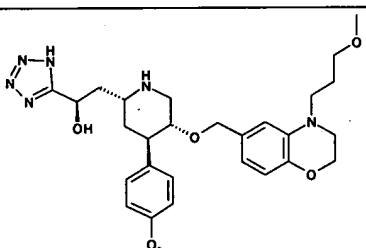
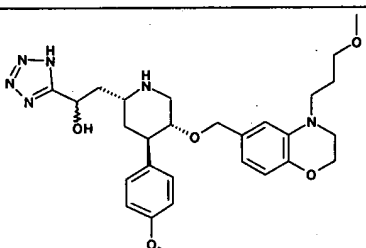
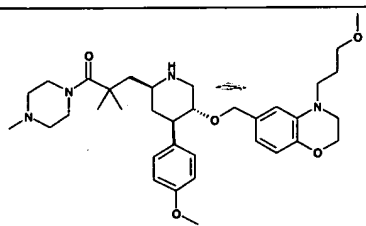
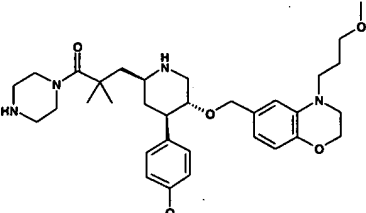
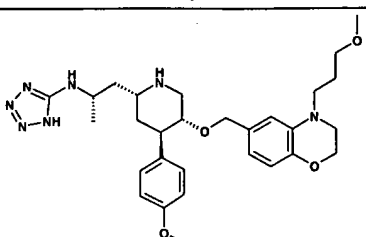
Nº	Estrutura	Aparência	R _f (Sistema)	Ta (Procedimento)
70		óleo amarelo	0,50 (D)	4,16
71		óleo amarelo	0,57 (D)	4,34
72		óleo marrom	0,21 (D)	3,81
73		óleo incolor	0,23 (A)	3,72
74		óleo marrom	0,07 (D)	3,69
75		óleo incolor	0,47 (M)	3,78

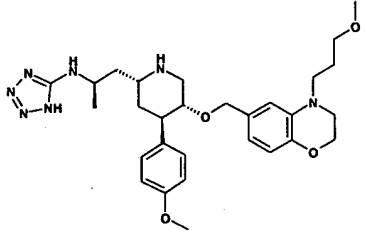
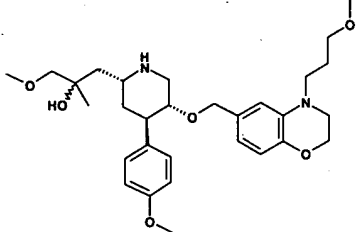
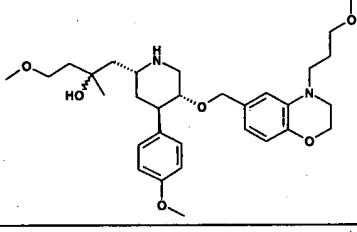
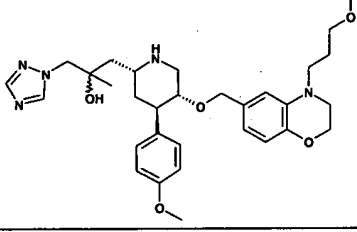
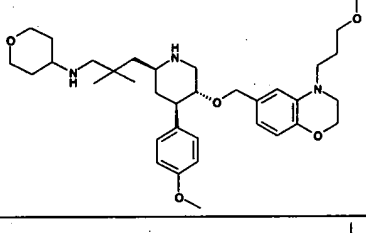
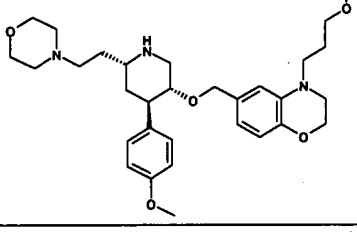
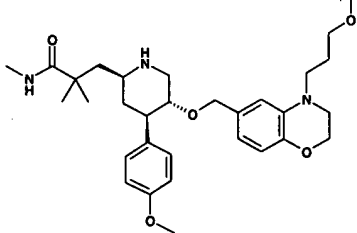
Nº	Estrutura	Aparência	R _f (Sistema)	Ta (Procedimento)
76		óleo amarelo	0,11 (D)	3,63
77		óleo amarelo	0,19 (D)	3,78
78		óleo amarelo	0,31 (D)	3,53
79		óleo incolor	0,31 (P)	4,05
80		Espuma branca	0,31 (P)	3,89
81		espuma branca	0,34 (D)	3,98
82		óleo amarelo	0,25 (O)	3,75

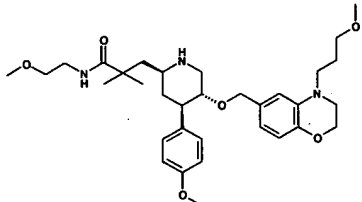
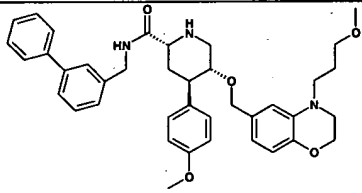
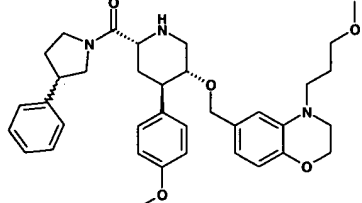
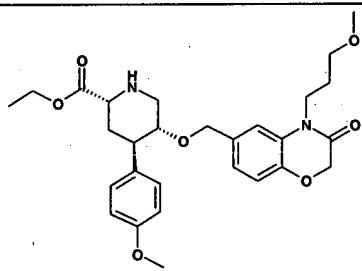
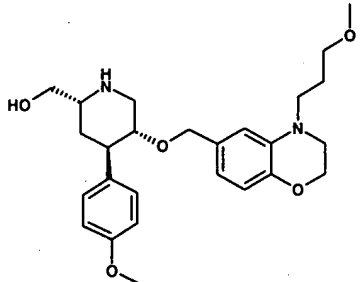
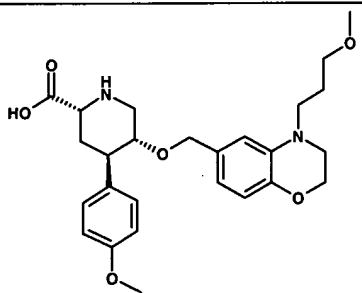
Nº	Estrutura	Aparência	R _f (Sistema)	Ta (Procedimento)
83		óleo marrom	0,25 (Q)	3,54
84		óleo amarelo	0,26 (D)	3,80
85		espuma branca	0,16 (D)	0,16
86		óleo amarelo	0,45 (D)	4,49
87		óleo amarelo	0,35 (D)	4,37
88		óleo marrom	0,45 (M)	3,92
89		óleo vermelho	0,20 (M)	3,90

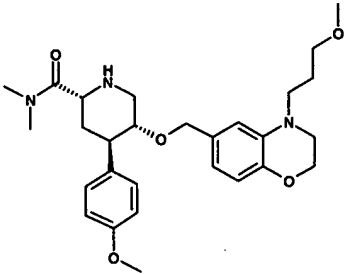
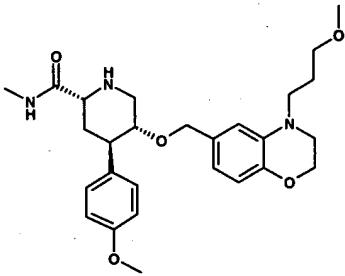
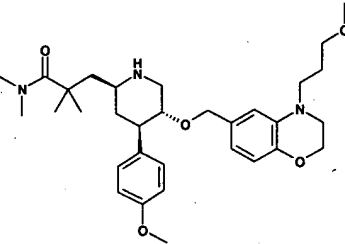
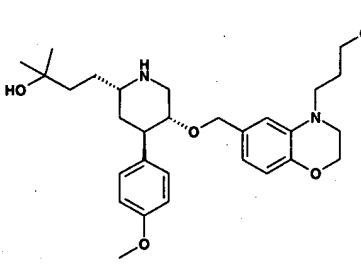
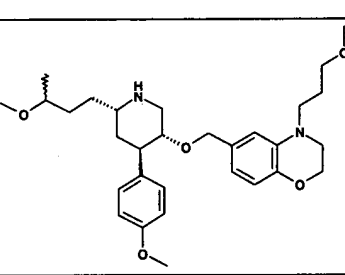
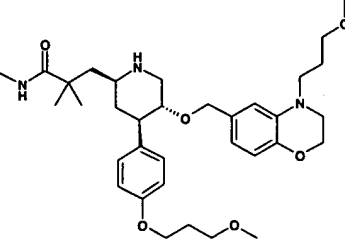
Nº	Estrutura	Aparência	R _f (Sistema)	Ta (Procedimento)
90		óleo marrom	0,30 (A)	3,57
91		óleo vermelho	0,29 (M)	3,85
92		espuma branca	0,15 (D)	3,79
93		espuma branca	0,38 (D)	4,02
94		óleo amarelo	0,36 (M)	3,93
95		óleo incolor	0,26 (R)	4,07

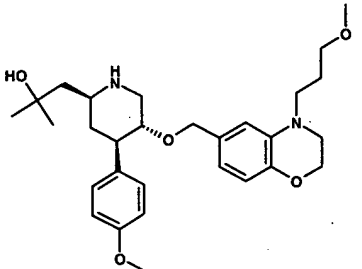
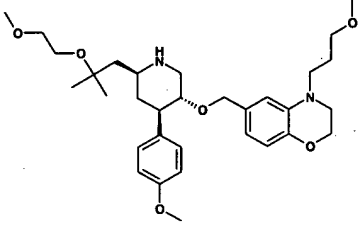
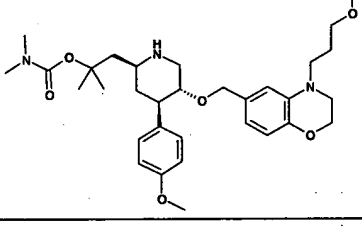
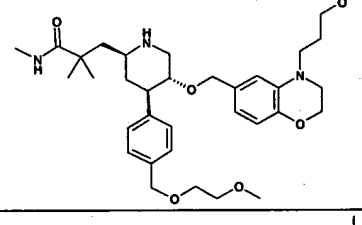
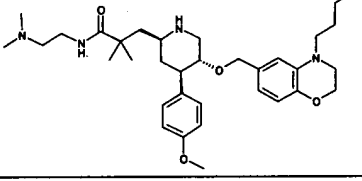
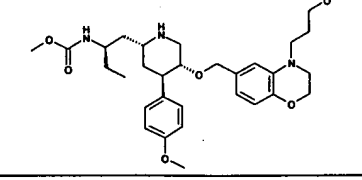
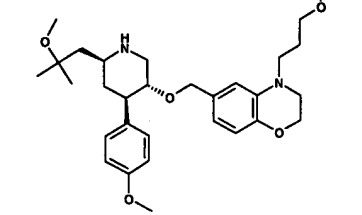
Nº	Estrutura	Aparência	R _f (Sistema)	Ta (Procedimento)
96		óleo incolor	0,19 (R)	3,54
97		óleo incolor	0,21 (R)	3,86
98		espuma branca	0,11 (S)	3,42
99		óleo amarelo	0,24 (C)	3,81
100		óleo amarelo	0,35 (M)	3,88
101		óleo amarelo	0,30 (M)	4,05

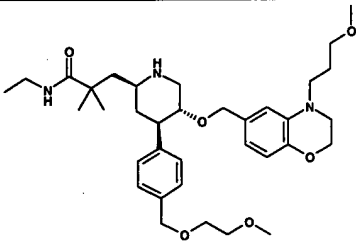
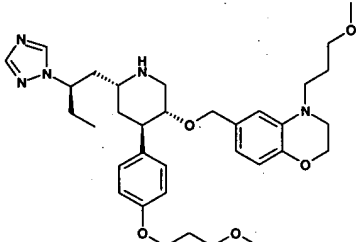
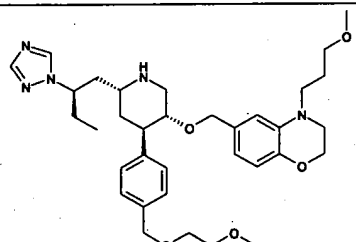
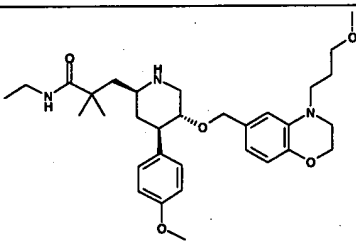
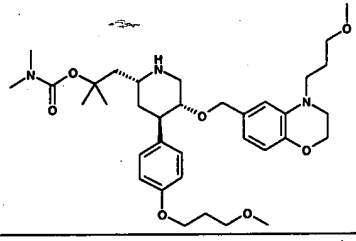
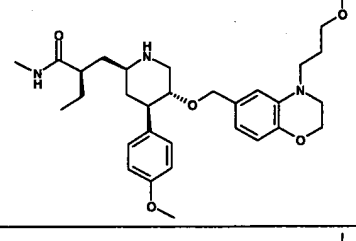
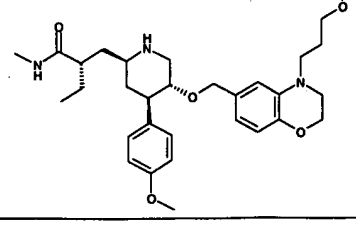
Nº	Estrutura	Aparência	R _f (Sistema)	Ta (Procedimento)
102		óleo incolor	0,15 (G)	3,23
103		óleo incolor	0,5 (U)	3,22
104		óleo amarelo	0,45 (J)	3,48
105		Espuma amarela	0,45 (J)	3,49
106		óleo incolor	0,25 (K)	3,36
107		óleo incolor	0,20 (K)	3,32
108		cristais beges	0,28 (A)	3,52

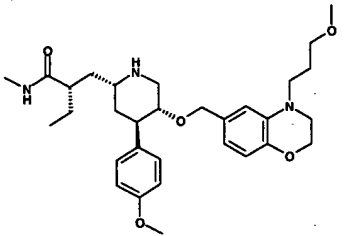
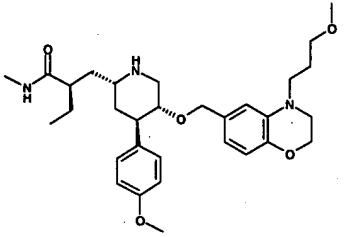
Nº	Estrutura	Aparência	R _f (Sistema)	Ta (Procedimento)
109		cristais beges	0,25 (A)	3,60
110		óleo amarelo	0,33 (A)	3,91
111		óleo amarelo	0,24 (A)	4,03
112		óleo amarelo	0,19 (A)	3,59
113		óleo amarelo	0,31 (J)	3,32
114		óleo incolor	0,20 (C)	3,18
115		óleo incolor	0,16 (C)	3,77

Nº	Estrutura	Aparência	R _f (Sistema)	Ta (Procedimento)
116		óleo incolor	0,16 (C)	3,79
117		espuma branca	0,20 (C)	4,55
118		espuma branca	0,15 (C)	4,33
119		óleo incolor	0,14 (T)	3,62
120		óleo amarelo	0,17 (D)	3,09
121		sólido branco	0,41 (E)	3,43

Nº	Estrutura	Aparência	R _f (Sistema)	Ta (Procedimento)
122		sólido esbranqui- çado	0,33 (D)	3,63
123		óleo amarelo	0,43 (D)	3,46
124		óleo incolor	0,40 (D)	4,03
125		óleo incolor	0,30 (D)	3,81
126		óleo amarelo	0,24 (D)	4,10
127		óleo incolor	0,05 (D)	3,96

Nº	Estrutura	Aparência	R _f (Sistema)	Ta (Procedimento)
128		óleo amarelo	0,17 (C)	3,86
129		óleo amarelo	0,26 (C)	4,31
130		óleo amarelo	0,18 (V)	4,03
131		óleo incolor	0,19 (W)	3,69
132		óleo incolor	0,27 (X)	3,22
134		óleo amarelo	0,18 (C)	4,03
135		óleo amarelo	0,30 (D)	4,17

Nº	Estrutura	Aparência	R _f (Sistema)	Ta (Procedimento)
136		óleo laranja	0,38 (M)	3,98
141		óleo amarelo	0,12 (C)	3,83
143		óleo laranja	0,35 (M)	3,67
144		óleo incolor	0,40 (D)	3,92
145		óleo amarelo	0,22 (D)	4,27
165		óleo amarelo	0,43 (M)	3,67
166		óleo amarelo	0,28 (D)	3,68

Nº	Estrutura	Aparência	R _f (Sistema)	Ta (Procedimento)
167		óleo amarelo	0,60 (X)	3,75
168		óleo amarelo	0,64 (X)	3,69

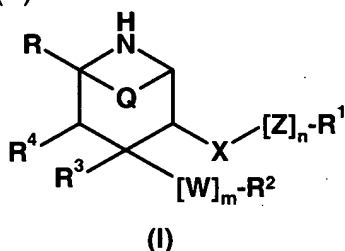
Sistemas eluentes de cromatografia de película fina:

- A diclorometano-metanol = 10:1
- B EtOAc
- C diclorometano-metanol-amônia concentrada a 25%. = 200:10:1
- 5 D diclorometano-metanol-amônia concentrada a 25%. = 200:20:1
- E diclorometano-metanol-água-ácido acético concentrado. = 150:54:10:1
- F diclorometano-metanol = 20:1
- G diclorometano-metanol = 5:1
- H diclorometano-metanol = 1:1
- 10 I EtOAc-heptano = 5:1
- J diclorometano-metanol-amônia concentrada a 25%. = 100:10:1
- K diclorometano-metanol-amônia concentrada a 25%. = 10:1:0,1
- L EtOAc-heptano = 1:1
- M diclorometano-metanol = 9:1
- 15 N diclorometano-metanol-amônia concentrada a 25%. = 40:10:1
- O diclorometano-metanol-ácido acético concentrado = 100:10:1
- P diclorometano-metanol-amônia concentrada a 25%. = 90:10:1
- Q diclorometano-metanol-ácido acético concentrado. = 100:10:2
- R diclorometano-metanol = 30:1
- 20 S diclorometano-metanol-amônia concentrada a 25%. = 600:20:1
- T diclorometano-metanol-amônia concentrada a 25%. = 200:5:1
- U diclorometano-metanol-amônia concentrada a 25%. = 5:1:0,1

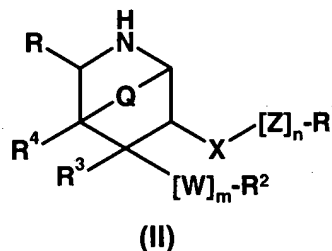
- V tolueno-EtOAc-trietilamina = 5:3:0,2
- W diclorometano-metanol-amônia concentrada a 25%. = 200:15:1
- X diclorometano-metanol-amônia concentrada a 25%. = 200:40:1

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (I) ou (II):



(I)



(II)

na qual:

- 5 R é C₂₋₈-alquenila, C₁₋₈-alquila, C₂₋₈-alquinila, C₀₋₈-alquil-carbonil-amino-C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₈-alquila, C₁₋₈-alquil-sulfonil-C₁₋₈-alquila, não alquilada ou N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilada carbamoil-C₀₋₈-alquila, não alquilada ou O-C₁₋₈-alquilada carboxil-C₀₋₈-alquila, não alquilada ou N e/ou N' mono-, di- ou tri-C₁₋₈-ureído-C₁₋₈-alquila alquilada ou heterociclicarbonil-C₀₋₈-alquila, cada um dos referidos radicais pode ser substituído por 1-4 C₁₋₈-alcóxi ou hidroxila;

R¹ é arila ou heterociclila;

- 15 R² é acenaftila, cicloexila, diazinila, furila, imidazolila, naftila, oxadiazolila, oxazolila, fenila, pirazinila, piridila, pirimidinila, pirrolila, oxopiridinila, tetrazolila, tienila, ou triazolila, cada um dos referidos radicais pode ser substituído por grupos 1-3 C₁₋₈-alcanoilóxi-C₁₋₈-alquila, C₂₋₈-alquenilóxi, C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcoxycarbonila, C₁₋₈-alcoxycarbonilóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquila, carbóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilsulfanila, C₁₋₈-alquilsulfanila, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alquila, ciano, ciano-C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₆-alcóxi-C₀₋₆-alquil-C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcóxi-C₁₋₈-alquila, halo-C₁₋₈-alquila, halogênio, hidróxi-C₁₋₈-alquila, hidroxila, óxido, grupos trifluorometóxi ou trifluorometila, ou um grupo C₁₋₈-alquilenodióxi e/ou por um radical L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U;

L1, L2, L3, L4 e L5 são cada qual independentemente uma ligação, C₁₋₈-alquilenos, C₂₋₈-alquilenos ou C₂₋₈-alquinilenos, C₃₋₈-cicloalquenos ou

estão ausentes;

T1, T2, T3 e T4 são cada qual independentemente:

(a) uma ligação, ou estão ausentes, ou são um dos grupos

(b) $-\text{CH}(\text{OH})-$;

5 (c) $-\text{CH}(\text{OR}^6)-$;

(d) $-\text{CH}(\text{NR}^5\text{R}^6)-$;

(e) $-\text{CO}-$;

(f) $-\text{CR}^7\text{R}^8-$;

(g) $-\text{O}-$ ou $-\text{NR}^6-$;

10 (h) $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$;

(i) $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$;

(j) $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$;

(k) $-\text{CONR}^6-$;

(l) $-\text{NR}^6\text{CO}-$;

15 (m) $-\text{O}-\text{CO}-$;

(n) $-\text{CO}-\text{O}-$;

(o) $-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$;

(p) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^6-$;

(q) $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^6)-$;

20 (r) $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{O}-$;

(s) pirrolidinileno, piperidinileno ou piperazinileno;

(t) $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})-$;

em que as ligações partindo de (b)-(t) induzem a um átomo de carbono saturado ou aromático do grupo adjacente se a ligação partir de um heteroátomo, e em que não mais do que dois grupos (b)-(f), três grupos (g)-(h) e um grupo (i)-(t) estão presentes;

25

R^3 é hidrogênio, hidroxila, C_{1-8} -alcóxi ou C_{2-8} -alquenilóxi;

R^4 é hidrogênio, C_{2-8} -alquenila, C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -alquila, opcionalmente (N- C_{1-8} -alquil)- C_{1-8} -alcoxicarbonil-amino- C_{1-8} -alcóxi, opcionalmente (N- C_{1-8} -alquil)- C_{1-8} -alquilcarbonil-amino- C_{1-8} -alcóxi, opcionalmente (N-mono- ou N,N-di- C_{1-8} -alquil)-amino- C_{1-8} -alcóxi, benzila, C_{3-8} -cicloalquilóxi, C_{3-8} -cicloalquilóxi- C_{1-8} -

30

alcóxi, heterociclil- C_{0-8} -alcóxi, heterociclilóxi- C_{1-8} -alcóxi, hidróxi, hidróxi- C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alcóxi, hidróxi- C_{1-8} -alquila, oxo ou um grupo R^{4a} -Z1-X1-
em que:

- R^{4a} é
- 5 (a) H-;
- (b) C_{1-8} -alquil-;
- (c) C_{2-8} -alquenil-;
- (d) hidróxi- C_{1-8} -alquil-;
- (e) polihidróxi- C_{1-8} -alquil-;
- 10 (f) C_{1-8} -alquil-O- C_{1-8} -alquil-;
- (g) aril-;
- (h) heterociclil-;
- (i) arilalquil-;
- (j) heterociclilalquil-;
- 15 (k) ariloxialquil-;
- (l) heterocicliloxialquil-;
- (m) $(R^5, R^6)N-(CH_2)_{1-3}$ -;
- (n) $(R^5, R^6)N$ -;
- (o) C_{1-8} -alquil-S(O) $_{0-2}$ -;
- 20 (p) aril-S(O) $_{0-2}$ -;
- (q) heterociclil-S(O) $_{0-2}$ -;
- (r) HO-SO $_3$ - ou sais destes;
- (s) H $_2$ N-C(NH)-NH-;
- (t) NC-;
- 25 e as ligações partindo de (n)-(t) induzem a um átomo de carbono do grupo adjacente e este átomo de carbono é saturado se a ligação partir de um heteroátomo;

Z1 é:

- (a) uma ligação, é ausente, ou é um dos grupos
- 30 (b) $-C_{1-8}$ -alquilen-;
- (c) $-C_{2-8}$ -alquilenil-;
- (d) -O-, -N(R^{11})-, -S(O) $_{0-2}$ -;

- (e) -CO-;
- (f) -O-CO-;
- (g) -O-CO-O-;
- (h) -O-CO-N(R¹¹)-;
- (i) -N(R¹¹)-CO-O-;
- (j) -CO-N(R¹¹)-;
- (k) -N(R¹¹)-CO-;
- (l) -N(R¹¹)-CO-N(R¹¹)-;
- (m) -CH(OR⁹)-;

5 e as ligações partindo de (d) e (f)-(m) induzem a um átomo de carbono do grupo adjacente e este átomo de carbono é saturado se a ligação partir de um heteroátomo;

X1 é:

- (a) uma ligação, é ausente, ou é um dos grupos
- (b) -O-;
- (c) -N(R¹¹)-;
- (d) -S(O)₀₋₂-;
- (e) -(CH₂)₁₋₃-;

ou R³ e R⁴ juntos na Fórmula (I) são uma ligação;

20 R⁵ e R⁶ são cada qual independentemente hidrogênio, C₁₋₈-alquila, C₂₋₈-alquenila, aril-C₁₋₈-alquila ou acila, ou, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, são um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros que pode conter um átomo adicional de nitrogênio, oxigênio ou enxofre ou um grupo -SO- ou -SO₂-, e o átomo de nitrogênio adicional é não substituído ou substituído por radicais de C₁₋₈-alquila;

R⁷ e R⁸, juntamente com o átomo de carbono ao que eles são ligados, são um anel de 3 a 7 membros que pode conter um ou dois átomos de O- ou -S ou grupos -SO- ou -SO₂-;

30 R⁹ é hidrogênio, C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, acila ou ari-
lalquila;

R¹⁰ é carboxialquila, alcoxicarbonilalquila, alquila ou hidrogênio;

R¹¹ é hidrogênio ou C₁₋₈-alquila;

R^{12} é hidrogênio ou C_{1-8} -alquila;

Q é etileno ou está ausente (Fórmula I) ou é etileno ou metileno (Fórmula II);

U é hidrogênio, C_{1-8} -alquila, ciano, C_{3-8} -cicloalquila opcionalmente substituída, arila ou heterociclila;

W é oxigênio ou enxofre;

X é uma ligação, oxigênio ou enxofre, ou é um grupo $>CH-R^{11}$, $>CHOR^9$, $-O-CO-$, $>CO$, $>C=NOR^{10}$, $-O-CHR^{11}$ ou $-O-CHR^{11}-CO-NR^9$ e a ligação partindo de um átomo de oxigênio ou enxofre induz a um átomo de carbono do grupo Z ou a R^1 ;

Z é C_{1-8} -alquilenos, C_{2-8} -alquenilenos, hidróxi- C_{1-8} -alquilideno, $-O-$, $-S-$, $-O$ -alqu-, $-S$ -alqu-, $-alqu-O-$, $-alqu-S-$ ou $-alqu-NR^9$ -, em que alqu é C_{1-8} -alquilenos; e em que

(a) se Z é $-O-$ ou $-S-$, X é $>CH-R^{11}$ e ou R^2 contém um substituinte L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U ou R^4 é um substituinte diferente de hidrogênio como definido acima;

(b) se Z é $-O$ -alqu- ou $-S$ -alqu-, X é $>CH-R^{11}$; e

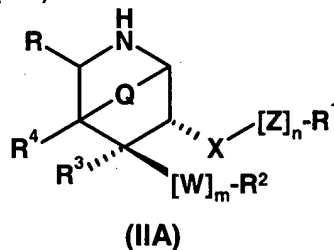
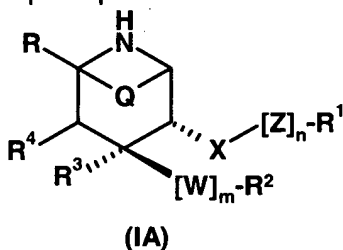
(c) se X é uma ligação, Z é C_{2-8} -alquenileno, $-alqu-O-$ ou $-alqu-S-$;

m é 0 ou 1;

n é 0 ou 1;

ou sal ou pró-fármaco deste, ou onde um ou mais átomos são substituídos por seus isótopos estáveis, não radioativos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (IA) ou (IIA):



na qual:

R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Q, W, X, Z, n e m são cada qual como definido para os compostos das Fórmulas (I) ou (II) de acordo com a reivindicação 1.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracteriza-

do pelo fato de que:

R é C₂₋₈-alquenila, C₁₋₈-alquila, C₂₋₈-alquinila, C₀₋₈-alquil-carbonil-amino-C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₈-alquila, C₁₋₈-alquil-sulfonil-C₀₋₈-alquila, carbamoil-C₀₋₈-alquila não alquilado ou N-mono- ou N,N-di-C₁₋₈-alquilado, carboxil-C₀₋₈-alquila não alquilado ou O-C₁₋₈-alquilada, ureído-C₀₋₈-alquila ou heterociclicarbonil-C₀₋₈-alquila não alquilado ou N e/ou N' mono-, di- ou tri-C₁₋₈-alquilada, cada um dos referidos radicais pode ser substituído por 1-4 C₁₋₈-alcóxi ou hidroxila,

R¹ é arila ou heterociclila;

R² é fenila, cicloexila, tetrazolila, naftila ou acenaftila, cada um dos referidos radicais pode ser não substituído ou substituído, preferivelmente por 1-3 grupos C₁₋₈-alcanoilóxi-C₁₋₈-alquila, C₂₋₈-alquenilóxi, C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcoxycarbonila, C₁₋₈-alcoxycarbonilóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquila, carbóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquilsulfanila, C₁₋₈-alquilsulfanila, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alquila, ciano, ciano-C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcóxi-C₁₋₈-alcóxi, C₁₋₆-alcóxi-C₀₋₆-alquil-C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcóxi-C₁₋₈-alquila, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alcóxi-C₁₋₈-alquila, halo-C₁₋₈-alquila, halogênio, hidróxi-C₁₋₈-alquila, hidroxila, óxido, trifluorometóxi ou trifluorometila, ou um grupo C₁₋₈-alquilenodióxi, e/ou por um radical L1-T1-L2-T2-L3-T3-L4-T4-L5-U; ou naftila ou acenaftila;

L1, L2, L3, L4 e L5 são cada qual independentemente uma ligação, C₁₋₈-alquilenos, C₂₋₈-alquenilenos ou C₂₋₈-alquinilenos, C₃₋₈-cicloalquenos ou estão ausentes;

T1, T2, T3 e T4 são cada qual independentemente

(a) uma ligação, ou estão ausentes, ou são um dos grupos

(b) -CH(OH)-;

(c) -CH(OR⁶)-;

(d) -CH(NR⁵R⁶)-;

(e) -CO-;

(f) -CR⁷R⁸-;

- (g) $-\text{O}-$ ou $-\text{NR}^6-$;
 (h) $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$;
 (i) $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$;
 (j) $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$;
 5 (k) $-\text{CONR}^6-$;
 (l) $-\text{NR}^6\text{CO}-$;
 (m) $-\text{O}-\text{CO}-$;
 (n) $-\text{CO}-\text{O}-$;
 (o) $-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$;
 10 (p) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^6-$;
 (q) $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^6)-$;
 (r) $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{O}-$;
 (s) pirrolidinileno, piperidinileno ou piperazinileno;
 (t) $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})-$;
- 15 em que as ligações partindo de (b)-(t) induzem a um átomo de carbono saturado ou aromático do grupo adjacente se a ligação partir de um heteroátomo, e em que não mais do que dois grupos (b)-(f), três grupos (g)-(h) e um grupo (i)-(t) estão presentes;
- R^3 é hidrogênio, hidroxila, C_{1-8} -alcóxi ou C_{2-8} -alquenilóxi;
- 20 R^4 é hidrogênio, C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alquila, opcionalmente (N- C_{1-8} -alquil)- C_{1-8} -alcoxycarbonil-amino- C_{1-8} -alcóxi, opcionalmente (N- C_{1-8} -alquil)- C_{1-8} -alquilcarbonil-amino- C_{1-8} -alcóxi, opcionalmente (N-mono- ou N,N-di- C_{1-8} -alquil)-amino- C_{1-8} -alcóxi, C_{3-8} -cicloalquilóxi, C_{3-8} -cicloalquilóxi- C_{1-8} -alcóxi, heterociclil- C_{0-8} -alcóxi, heterociclilóxi- C_{1-8} -alcóxi, hidróxi, oxo ou hidróxi- C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alcóxi;
- 25 R^5 e R^6 são cada qual independentemente hidrogênio, C_{1-8} -alquila ou acila, ou, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, são um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros que pode conter um átomo adicional de nitrogênio, oxigênio ou enxofre;
- 30 R^7 e R^8 , juntamente com o átomo de carbono a que eles são ligados, são um anel de 3 a 7 membros que pode conter um ou dois átomos $-\text{O}-$ ou $-\text{S}-$;

R^9 é hidrogênio, C_{1-8} -alquila, acila ou arilalquila;

U é hidrogênio, C_{1-8} -alquila, C_{3-8} -cicloalquila, ciano, arila ou heterociclila;

Q é etileno ou está ausente (fórmula (I)) e é etileno ou metileno (fórmula (II));

X é uma ligação, oxigênio, enxofre ou é um grupo $>CHR^{11}$, $>CHOR^9$, $-O-CO-$, $>CO$ ou $-O-CH-R^{11}-CO-NR^9-$;

W é oxigênio ou enxofre se R^3 é hidrogênio;

Z é C_{1-8} -alquilenos ou $-alqu-O-$; em que, se X é uma ligação, Z é $-alqu-O-$;

n é 0 ou 1;

m é 0 ou 1;

ou um sal farmaceuticamente usável destes.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R^2 é fenila ou halofenila cada uma substituída por C_{2-8} -alquenilóxi, C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquil-amino- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquilsulfanila, C_{1-8} -alquilsulfanila, C_{1-8} -alquilsulfanil- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alquilsulfanil- C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -alquilsulfanil- C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, C_{3-8} -cicloalquilsulfanil- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alquilsulfonil- C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{0-6} -alcóxi, C_{3-8} -cicloalquil- C_{0-6} -alcóxi- C_{1-8} -alcóxi, C_{3-8} -cicloalquil- C_{0-6} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, C_{1-6} -alcóxi- C_{0-6} -alquil- C_{3-8} -cicloalquil- C_{0-6} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alquilamino- C_{1-8} -alquila, halogênio, heterociclil- C_{0-6} -alcóxi, heterociclil- C_{0-6} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquilamino- C_{1-8} -alquila, N-(halo-fenil)pirrolidinilóxi, N-(halo-fenil)pirrolidinilóxi- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alcoxibenzilóxi- C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -alcoxifenóxi- C_{1-8} -alcóxi, C_{1-8} -alcoxifenóxi- C_{1-8} -alquila, C_{1-8} -alcoxifenil- C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alcóxi, halobenzilóxi- C_{1-8} -alcóxi, halofenóxi- C_{1-8} -alcóxi, halofenóxi- C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alquila, halofenóxi- C_{1-8} -alquila, halofenil- C_{1-8} -alcóxi- C_{1-8} -alcóxi ou C_{1-8} -alquilbenzilóxi- C_{1-8} -alcóxi, em que pelo menos um substituinte está na posição *para* relativa à ligação de R^2 ao resto da molécula.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 4, caracterizado pelo fato de que m é 0.

6. Preparação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto da Fórmula (I), (IA), (II) ou (IIA), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5.

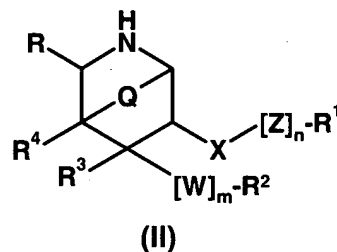
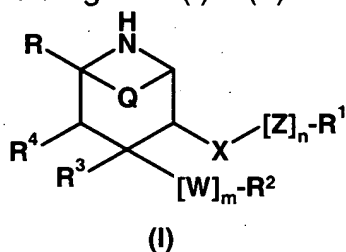
5 7. Uso de um composto da Fórmula (I), (IA), (II) ou (IIA), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de ser no tratamento ou prevenção de hipertensão, parada cardíaca, glaucoma, infarto cardíaco, insuficiência renal, restenoses ou acidente vascular cerebral.

10 8. Uso de um composto da Fórmula (I), (IA), (II) ou (IIA), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento, preferivelmente um medicamento para o tratamento ou prevenção de hipertensão, parada cardíaca, glaucoma, insuficiência renal, restenoses ou acidente vascular cerebral.

RESUMO

Patente de Invenção: "PIPERIDINAS SUBSTITUÍDAS, BEM COMO USO DAS MESMAS E PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA".

A presente invenção refere-se a novas piperidinas substituídas
5 das Fórmulas gerais (I) e (II)



com as definições substituintes como esclarecidas com detalhes na descrição que são descritas. Os compostos são adequados em particular como inibidores de renina e são altamente potentes.